

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Артериальная гипертензия у взрослых.
Клинические рекомендации 2020

Руководство по диагностике и лечению
болезней системы кровообращения
в контексте пандемии COVID-19

Приверженность к лечению и контроль АГ
в рамках российской акции скрининга МММ19

Болезнь-специфичный опросник по исходам,
сообщаемым пациентами с АГ

Психосоматические отношения при АГ

Методы машинного обучения
в прогнозировании исходов и рисков сердечно-
сосудистых заболеваний у пациентов с АГ

Фенотипы АД у пациентов молодого возраста
с сахарным диабетом первого типа

Фенотипирование “маскированной” АГ
по результатам кластеризации данных
суточного мониторинга АД

Коморбидность АГ
и хронических заболеваний вен у мужчин

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия

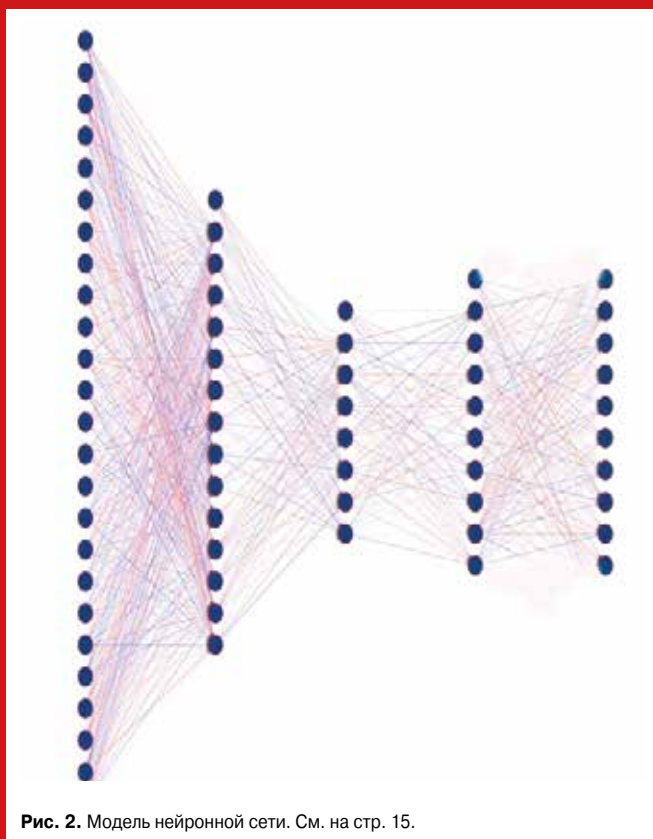


Рис. 2. Модель нейронной сети. См. на стр. 15.

КОНСИЛАР-Д24

рамиприл + индапамид

2,5 мг | 0,625 мг

5 мг | 1,25 мг



**Контролирует
АД 24 часа***

**Снижает смертность
от сердечно-
сосудистых причин
на 25 %***

**Снижает общую
смертность
на 17 %***

**Снижает риск
развития сахарного
диабета на 30 %***

* На основании данных исследований по рамиприлу HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation); HOPE 2 (The Heart Outcomes Prevention Evaluation 2); RACE (RAMipril Cardioprotective Evaluation study); Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tietz L, Cambien F, Gerstein H, Münzel T, Yusuf S.

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

199106, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27 А
www.vertex.spb.ru

Телефон горячей линии:
8-800-2000-305

Реклама.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2017) 3,152
импакт-фактор (2017) 0,690

Полнотекстовые версии всех номеров
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам и текущим
номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 25 (3) 2020

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиacea-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комаджа (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Фаусто Дж. Пунто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панос Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO,
DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2017) 3,152
Impact-factor (2017) 0,690

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this
journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (3) 2020

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yuri A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalov (Kemerovo) MScD

Natalya A. Kozioleva (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)

Rafael G. Oganov (Moscow) Professor, Academician RAS

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panos Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8

Обращение к читателям

9

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Невзорова В. А., Плехова Н. Г., Присеко Л. Г.,
Черненко И. Н., Богданов Д. Ю., Мокшина М. В.,
Кулакова Н. В.

Методы машинного обучения в прогнозировании исходов
и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов
с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ
в Приморском крае)

10

Nevzorova V. A., Plekhova N. G., Priseko L. G.,
Chernenko I. N., Bogdanov D. Yu., Mokshina M. V.,
Kulakova N. V.

Machine learning for predicting the outcomes and risks
of cardiovascular diseases in patients with hypertension:
results of ESSE-RF in the Primorsky Krai

Чернявина А. И.

Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального
аппарата почек в зависимости от уровня
натрийуретического пептида у больных гипертонической
болезнью

17

Chernyavina A. I.

Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus
state depending on the level of the natriuretic peptide
in hypertension patients

Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.
Клинические исходы у стентированных по поводу
стенокардии напряжения пациентов с артериальной
гипертонией

23

Akhtereyev R. N., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M.
Clinical outcomes in hypertension patients after coronary
stenting due to exertional angina

Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А.

Коморбидность артериальной гипертензии и хронических
заболеваний вен у мужчин

27

Baev V. M., Vagapov T. F., Shmeleva S. A.

Comorbidity of hypertension and chronic venous disease
in men

Шаварова Е. К., Кобалава Ж. Д., Ежова Н. Е., Хомова И. А.,
Баздырева Е. И.

Ранние структурно-функциональные нарушения левого
желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией:
роль инсулинорезистентности

33

Shavarova E. K., Kobalava Zh. D., Yezhova N. E.,
Khomova I. A., Bazdyreva E. I.

Early structural and functional left ventricular disorders
in young patients with hypertension: a role of insulin
resistance

Баранова Е. И., Павлова В. А., Ионин В. А., Петрищева Е. Ю.,
Близнюк О. И., Заславская Е. Л., Ма И., Скуридин Д. С.,
Шляхто Е. В.

Фибрилляция предсердий и один балл по шкале
CHA₂DS₂VASc — существует ли проблема в клинической
практике?

42

Baranova E. I., Pavlova V. A., Ionin V. A., Petrishcheva E. Yu.,
Bliznyuk O. I., Zaslavskaya E. L., Ma I., Skuridin D. S.,
Shlyakhto E. V.

Atrial fibrillation and CHA₂DS₂VASc score of 1 —
is there a problem in clinical practice?

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А.,
Сафарова А. Ф., Петросян А. Е.

Фенотипы артериального давления у пациентов молодого
возраста с сахарным диабетом первого типа

49

Kobalava Zh. D., Stavtseva Yu. V., Troitskaya E. A.,
Safarova A. F., Petrosyan A. E.

Blood pressure phenotypes in young patients with type 1
diabetes

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Котельников В. Н.,
Ветрова О. О., Орлова-Ильинская В. В., Карпов Р. С.
Фенотипирование “маскированной” артериальной
гипертензии по результатам кластеризации данных
суточного мониторингирования артериального давления

57

Geltser B. I., Shakhgelydyan K. I., Kotelnikov V. N.,
Vetrova O. O., Orlova-Ilyinskaya V. V., Karpov R. S.

Phenotyping of masked hypertension based on the clustering
of 24-hour blood pressure monitoring data

Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н.,
Ройтман Е. В., Цыбиков Н. Н.

Форменные элементы крови и их влияние на состояние
липидного спектра у женщин с эссенциальной гипертензией

63

Kuznik B. I., Guseva E. S., Davydov S. O., Smolyakov Yu. N.,
Roitman E. V., Tsybikov N. N.

Blood cells and their effect on the lipid profile in women
with essential hypertension

Швец Д. А., Карасёв А. Ю., Смоляков М. В., Поветкин С. В., Вишневецкий В. И.

Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома

68

Shvets D. A., Karasev A. Yu., Smolyakov M. V., Povetkin S. V., Vishnevsky V. I.

Neural network analysis of mortality risk predictors in patients after acute coronary syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю. Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на венозное кровообращение нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

76

Letyagina S. V., Baev V. M., Shmeleva S. A., Agafonova T. Yu. The effects of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the lower limb venous circulation in men with hypertension and chronic venous disorders

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

GENETICS IN CARDIOLOGY

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению

82

Koziolova N. A., Chernyavina A. I.

The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А. от имени рабочей группы Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида

89

Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Libis R. A. on behalf of the working group Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL AND RESEARCH MEDICINE

Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Павлюк Е. И., Посненкова О. М., Абросимова О. В., Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Иванова Е. С., Жамалов Л. М., Иванова М. И., Евдокимов Д. С., Болдуева С. А., Якунченко Т. И., Мевша О. В., Петрова М. Н., Покоева З. А., Калинин Т. В., Стаценко М. Е., Деревянченко М. В., Лопатин Ю. М., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Каплиева О. В., Михайличенко А. О., Латкин О. Е., Смирнова Е. А., Холодкова Ю. А., Михин В. П., Новокрещенных О. Г., Доля Е. М., Гаффаров Н. С., Евсеева М. Е., Фурсова Е. Н., Итальянцева Е. В., Сергеева О. В., Макеева Е. Р., Нуртдинова И. И., Тагирова Л. М., Бухарова Э. К., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Кочергина А. М., Леонова В. О., Окунев И. М., Шаропова Ю. А., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19

98

Rotar O. P., Tolkunova K. M., Solntsev V. N., Erina A. M., Boyarinova M. A., Alieva A. S., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Pavlyuk E. I., Posnenkova O. M., Abrosimova O. V., Drapkina O. M., Shepel R. N., Ivanova E. S., Zhamalov L. M., Ivanova M. I., Evdokimov D. S., Boldueva S. A., Yakunchenko T. I., Mevsha O. V., Petrova M. N., Pokoeva Z. A., Kalinkina T. V., Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V., Lopatin Yu. M., Petrova M. M., Kaskaeva D. S., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Kaplieva O. V., Mikhaylichenko A. O., Latkin O. E., Smirnova E. A., Kholodkova Yu. A., Mikhin V. P., Novokreshchennyh O. G., Dolya E. M., Gaffarov N. S., Yevseeva M. E., Fursova E. N., Italintseva E. V., Sergeeva O. V. 17, Makeeva E. R., Nurtudinova I. I., Tagirova L. M., Bukharova E. K., Ripp T. M., Mordovin V. F., Kochergina A. M., Leonova V. O., Okunev I. M., Sharapova Yu. A., Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И. А., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности

109

Ionov M. V., Zvartau N. E., Dubinina E. A., Khromov-Borisov N. N., Tregubenko I. A., Konradi A. O. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Ларионов П. М.

Психосоматические отношения при артериальной гипертензии

121

Larionov P. M.

Psychosomatic relationships in patients with hypertension

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А., Виллевальде С. В., Григорьева Н. Ю., Дупляков Д. В., Звартау Н. Э., Козиолова Н. А., Лебедев Д. С., Мальчикова С. В., Медведева Е. А., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Орлова Я. А., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Петрова М. М., Ребров А. П., Ситникова М. Ю., Соловьева А. Е., Тарловская Е. И., Трукшина М. А., Федотов П. А., Фомин И. В., Хрипун А. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Явелов И. С., Яковлев А. Н.

Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19

Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вавилова Т. В., Виллевальде С. В., Галевич А. С., Глезер М. Г., Гринева Е. Н., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Жернакова Ю. В., Звартау Н. Э., Кисляк О. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Небиеридзе Д. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Ратова Л. Г., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Шестакова М. В., Якушин С. С., Янишевский С. Н.

Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020

CLINICAL GUIDELINES

129 Shlyakho E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., Arutyunov A. G., Bautin A. E., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Grigoryeva N. Yu., Duplyakov D. V., Zvartau N. E., Koziołova N. A., Lebedev D. S., Malchikova S. V., Medvedeva E. A., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M., Orlova Ya. A., Pavlova T. V., Pevsner D. V., Petrova M. M., Rebrov A. P., Sitnikova M. Yu., Solovyova A. E., Tarlovskaya E. I., Trukshina M. A., Fedotov P. A., Fomin I. V., Khripun A. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Yavelov I. S., Yakovlev A. N.

Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic

149 Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Baranova E. I., Barbarash O. L., Boitsov S. A., Vavilova T. V., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Grineva E. N., Grinstein Yu. I., Drapkina O. M., Zhernakova Yu. V., Zvartau N. E., Kislyak O. A., Koziołova N. A., Kosmacheva E. D., Kotovskaya Yu. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Nebiridze D. V., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Oschepkova E. V., Ratova L. G., Skibitsky V. V., Tkacheva O. N., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chumakova G. A., Shalnova S. A., Shestakova M. V., Yakushin S. S., Yanishevsky S. N.

Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Китайские авторы, Chen, et al. (2020), провели анализ связи новой коронавирусной инфекции COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Было включено 150 пациентов в Ухани, в т.ч. 126 с лёгким и 24 с тяжёлым течением. У пациентов с тяжёлым течением достоверно выше были возраст, уровень С-реактивного белка, креатинина сыворотки крови; преобладали мужчины; выше был уровень NT-proBNP и тропонина I, а также преобладал анамнез артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС). Наличие высокого тропонина I и ИБС в многофакторном анализе показали независимую связь с критическим течением заболевания. Авторы заключают, что COVID-19 поражает сердце.

(По данным: *Zhonghua Xin Xue*, 2020)

В другом медицинском учреждении г. Ухань авторами Peng, et al. (2020) проведён анализ факторов риска более тяжёлого течения заболевания COVID-19. У пациентов с тяжёлым течением был достоверно ниже уровень лимфоцитов, существенно выше были уровни прокальцитонина и С-реактивного белка. Отмечено, что тяжёлое течение связано с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Лица с критическим течением заболевания были подразделены на выживших и умерших. Среди умерших (n=17) 88% имели ИМТ выше 25 кг/м², напротив, среди выживших (n=95) он был повышен только у 19%. Не обнаружено взаимосвязи тяжести течения и приёма блокаторов системы ангиотензина, ни по тяжести течения, ни по риску смерти в группе тяжёлого течения.

(По данным: *Zhonghua Xin Xue*, 2020)

Модификация образа жизни как фактор профилактики сердечно-сосудистой патологии оценивалась в исследовании Jerma, et al. (2020) по эффективности — у пациентов старше и моложе 65 лет (протокол RESPONSE-2). Включено 824 человека, пациентам добавляли к обычной медицинской помощи протокол физической активности, снижения веса и отказа от курения). По результатам исследования, в старшей группе было более существенным достижение снижения веса ≥5%; в более молодой группе была выше частота неэффективности модификации факторов риска.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Сообщаются данные исследования ORION-11 — препарата inclisiran, ингибитора пропротеин конвертазы субтилизин-кексина 9. Включались пациенты с атеросклеротической болезнью сердца с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности несмотря на приём терапии статинами в максимально переносимой дозе. Рандомизированы для приёма инклизирана или плацебо. Было вклю-

чено 3 тыс. пациентов. В группе терапии было достигнуто 50%-ное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Нежелательные явления были сопоставимы с плацебо, за исключением малых нежелательных явлений в месте инъекции.

(По данным: *NEJM*, 2020)

Авторы из Германии изучали связь социальных взаимоотношений с сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью. Они включили 4,1 тыс. участников без анамнеза кардиоваскулярной патологии, в популяционном исследовании, средний возраст 59 лет. В исходной точке собирались данные опроса по поводу эмоциональной, инструментальной и финансовой поддержки, социальной интеграции. Наблюдение длилось 13,4 года. Случилось 339 сердечно-сосудистых событий и 530 смертей. Нехватка финансовых средств ассоциировалась с повышенным риском событий (отношение рисков 1,3). Социальная изоляция имела отношение рисков 1,47 по смерти от всех причин. Авторы заключают, что данные факторы следует включать в целевую поддержку для профилактики неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Приводятся данные исследования COMPASS-PCI — ривароксабан и ацетилсалициловая кислота (аспирин) против монотерапии аспирином после чрескожного коронарного вмешательства. Включено 16,6 тыс. с хронической ишемической болезнью сердца, из которых у 60% был анамнез чрескожного вмешательства в среднем 4-5 лет назад. Показано, что ингибирование двух путей гемостаза привело к существенному снижению больших нежелательных явлений MACE и смертности, но привело к повышению частоты больших кровотечений. Влияние не было обусловлено сроком, прошедшим после вмешательства.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Приводятся данные исследования SCOT-HEART, посвящённого компьютер-томографической оценке кальция атеросклеротической бляшки, а также степени стеноза. Было включено 1769 пациентов со стабильной стенокардией. Внимание обращали на низкую рентгеновскую плотность образования (low attenuation lesion). Обнаружено, что низкая плотность бляшки слабо коррелирует с баллами сердечно-сосудистого риска, сильно — с кальцием коронарных артерий, очень сильно — с площадью стеноза артерии. За время наблюдения (4,7 года) именно доля бляшек с низкой плотностью оказалась главным предиктором развития инфаркта миокарда (с отношением риска 1,6).

(По данным: *Circulation*, 2020)

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Очередной выпуск журнала, посвященный артериальной гипертензии (АГ), выходит в непростое время. Уже многие десятилетия человечество не сталкивалось с кризисом, сравнимым с пандемией коронавируса, которая является главной темой в мире.

Ведущие кардиологические общества, включая Российское кардиологическое общество (РКО), выпустили рекомендации по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Одним из наиболее обсуждаемых вопросов является прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) во время пандемии. Основой для обсуждения возможной связи COVID-19 с приемом блокаторов РААС являются данные экспериментальных работ, свидетельствующие о том, что терапия может способствовать компенсаторному увеличению уровня АПФ, взаимодействие с которым необходимо вирусу для проникновения в клетки. Однако на сегодняшний день клинические подтверждения связи иАПФ и БРА с более тяжелым течением COVID-19 отсутствуют. В связи с чем, рекомендуется продолжать прием иАПФ/БРА всем пациентам, ранее принимавшим эти препараты.

В разделе “Клинические рекомендации” опубликованы долгожданные российские клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых”. Рекомендации являют собой документ нового поколения, разработанный РКО по запросу Минздрава России и одобренный им. Российские рекомендации гармонизированы с европейскими рекомендациями по АГ 2018г, но при этом учтена национальная специфика и обязательность исполнения этих рекомендаций. Несколько разделов документа посвящено организации медицинской помощи больным АГ на разных этапах лечения, диспансерному наблюдению. Важно обратить внимание на критерии качества оказания медицинской помощи.

Несколько оригинальных работ посвящены актуальной проблеме использования искусственного интеллекта и нейросетевого анализа для определения предикторов неблагоприятных исходов. Своевременно и практически очень значимо обращение авторов в проблеме фенотипирования маскированной АГ и АГ у молодых пациентов с СД 1 типа: акцент на выявление и отличительные клинико-демографические особенности АГ у лиц молодого возраста позволяет активизировать и персонализировать профилактические мероприятия. Значимость этой стратегии подтверждают данные о важной роли инсулинорезистентности в формировании ранних структурно-функциональных нарушений левого желу-



дочка у молодых лиц с АГ. Малоизученной областью является проблема хронических заболеваний вен (ХЗВ) при АГ. В оригинальном исследовании установлена ассоциация АГ с увеличением частоты и тяжести ХЗВ.

Особенно хотелось бы выделить работу по валидации, оценке надежности и чувствительности специфического опросника по исходам, сообщаемым пациентами с АГ. Подобный инструмент крайне необходим для реализации задач ценностной медицины, призванной обеспечить выбор наиболее эффективного и наименее затратного метода лечения с учетом мнения пациента, и является ценным инструментом для оценки качества жизни пациентов с неосложненной АГ. Систематизированная информация по проблеме психосоматических отношений при АГ для персонализации выбора режима терапии представлена в обзоре Ларионова П. М.

Ключевая роль АГ подтверждена и для пациентов с фибрилляцией предсердий и одним баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и для клинических исходов у стентированных по поводу стенокардии напряжения пациентов с АГ.

Большой практический интерес представляют данные об увеличении концентрации NT-proBNP, связанным с наличием хронической болезни почек у пациентов с АГ без симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). В другом оригинальном исследовании установлены генетические детерминанты развития ХСН у высокоприверженных к лечению пациентов с уровнем NT-proBNP выше 125 пг/мл.

Несмотря на все возрастающие усилия по контролю АГ в нашей стране, проблема информированности и приверженности к лечению требует дальнейшей активизации каждого из нас, так как весьма далека от разрешения, что подтверждают российские данные международной акции МММ 19.

С уважением и пожеланием здоровья, от имени редколлегии
Кобалава Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае)Невзорова В. А.¹, Плехова Н. Г.¹, Присеко Л. Г.¹, Черненко И. Н.¹, Богданов Д. Ю.², Мокшина М. В.¹, Кулакова Н. В.¹**Цель.** Оценить возможность применения технологий искусственного интеллекта в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).**Материал и методы.** Создана компьютерная программа для извлечения в полуавтоматическом режиме информации из анкет респондентов, проанализированы библиотеки с предобработкой данных. Проведен анализ основных и дополнительных показателей факторов риска развития ССЗ (35 параметров) у 2131 человек при выполнении регионального этапа "ЭССЕ-РФ, 2014-2019гг". Для создания модели прогнозирования применен высокоуровневый язык Python 2.7 с использованием объектно-ориентированного программирования и включением обработки исключений с поддержкой многопоточных вычислений. С помощью функции рандомизирования сформированы обучающая (488 человек) и тестовая (245 человек) выборки, в которые вошли данные пациентов с установленным диагнозом АГ.**Результаты.** Распространенность АГ среди обследуемых составила 34,39%. К значимым признакам для прогнозирования развития ССЗ отнесены антропометрические параметры, наличие курения, данные биохимического анализа крови (общий холестерин, АпоА, АпоВ, глюкоза, Д-димер, С-реактивный белок). В результате 5-летнего наблюдения ССЗ установлены у 235 человек (32,06%) с АГ и у 187 человек (13,38%) без АГ; показатели смертности составили 1,27% у лиц с АГ и 1,12% без АГ. Абсолютный риск фатального исхода среди лиц с АГ (0,037) был значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без АГ (0,017). Для построения нейросети (НС) применяли базовую модель Sequential из библиотеки Keras. При машинном обучении в качестве входных данных использовались 26 значимых для развития ССЗ переменных и выходными были определены 9 нейронов, которые соответствовали количеству установленных сердечно-сосудистых событий. Созданная НС обладала предсказующей способностью до 97,9%, что превышало таковую на 34,9% шкалы SCORE.**Заключение.** Полученные данные указывают на важность фенотипирования факторов риска с использованием антропометрических маркеров и параметров биохимии крови, при определении их значимости в списках 20 топ-предикторов для прогнозирования ССЗ. Основанный на языке Python метод машинного обучения обеспечивает прогнозирование ССЗ согласно стандартным оценкам риска.**Ключевые слова:** факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, искусственный интеллект.**Отношения и деятельность:** работа была поддержана грантом РФФИ 19-29-01077.¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток; ²КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Невзорова В. А.* — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Плехова Н. Г. — д.б.н., профессор, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0002-8701-7213, Присеко Л. Г. — ординатор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-3946-2064, Черненко И. Н. — м.н.с., Центральная научно-исследовательской лаборатория, ORCID: 0000-0001-5261-810X, Богданов Д. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Мокшина М. В. — доцент Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0003-3663-1560, Кулакова Н. В. — доцент Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nevzorova@inbox.ru

АпоА — аполипопротеин А, АпоВ — аполипопротеин В, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛП(а) — липопротеин "а" малое, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней, МО — машинное обучение, НС — нейросеть, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое АД, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор(-ы) риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 13.02.2020**Рецензия получена** 21.02.2020**Принята к публикации** 12.03.2020**Для цитирования:** Невзорова В. А., Плехова Н. Г., Присеко Л. Г., Черненко И. Н., Богданов Д. Ю., Мокшина М. В., Кулакова Н. В. Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3751. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3751**Machine learning for predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases in patients with hypertension: results of ESSE-RF in the Primorsky Krai**Невзорова В. А.¹, Плехова Н. Г.¹, Присеко Л. Г.¹, Черненко И. Н.¹, Богданов Д. Ю.², Мокшина М. В.¹, Кулакова Н. В.¹**Aim.** To assess the prospects of using artificial intelligence technologies in predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases (CVD) in patients with hypertension (HTN).**Material and methods.** A software application was created for data mining from respondent profiles in a semi-automatic mode; libraries with data preprocessing were analyzed. We analyzed the main and additional parameters (35) of CVD risk factors in 2131 people as a part of ESSE-RF study (2014-2019). To create a fore-

casting model, a high-level language Python 2.7 was used using object-oriented programming and exception handling with multithreading support. Using randomization, learning (n=488) and test (n=245) samples were formed, which included data from patients with an established diagnosis of HTN.

Results. The prevalence of HTN among subjects was 34,39%. There were following significant factors for predicting CVD: anthropometric parameters, smoking, bio-

chemical profile (total cholesterol, ApoA, ApoB, glucose, D-dimer, C-reactive protein). As a result of a 5-year follow-up, CVD was found in 235 people (32,06%) with HTN and 187 people (13,38%) without HTN; mortality rates were 1,27% in subjects with HTN and 1,12% — without HTN. The absolute mortality risk among participants with HTN (0,037) was significantly higher ($p < 0,05$) than in patients without HTN (0,017). To create a neural network (NN), the basic Sequential model from the Keras library was used. During machine learning, 26 variables important for the CVD development were used as input and 9 neurons — as output, which corresponded to the number of established cardiovascular events. The created NN had a predictive value of up to 97,9%, which exceeded the SCORE value (34,9%).

Conclusion. The data obtained indicate the importance of risk factor phenotyping using anthropometric markers and biochemical profile for determining their significance in the top 20 predictors of CVD. The Python-based machine learning provides CVD prediction according to standard risk assessments.

Key words: cardiovascular risk factors, hypertension, artificial intelligence.

Relationships and Activities: the study was supported by the grant of Russian Foundation for Basic Research (№ 19-29-01077).

Наиболее часто для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) разрабатываются модели с использованием многомерных регрессионных методов анализа, что объединяет информацию об ограниченном числе точно установленных факторов риска (ФР). Такой алгоритм предполагает, что все учитываемые факторы связаны с исходами ССЗ линейным образом при ограничении или отсутствии взаимодействия между ними. По причине такого ограничительного подхода к моделированию и предикторам подобные алгоритмы, в частности, шкалы Framingham, SCORE и DECODE демонстрируют недостаточную прогностическую эффективность при ограниченном наборе признаков [1]. В различных предметных областях, в т.ч. и в медицине, наиболее качественный результат при построении прогностической модели показывает метод интеллектуального анализа данных, а именно, создание глубоких нейросетей (НС). На данный момент появилось достаточное количество готовых к использованию библиотек, на основании которых после незначительной модификации возможно применение НС для решения практических задач. Подобные методы, основанные на машинном обучении (МО), повышают эффективность прогнозирования рисков за счет использования объемных хранилищ данных при независимой идентификации новых предикторов риска и сложных взаимодействий между ними. Известно небольшое количество исследований, где были изучены потенциальные преимущества использования подходов МО для прогнозирования риска ССЗ. Продemonстрировано, что, по сравнению с приведенными выше шкалами оценки, МО значительно повышает точность прогнозирования риска ССЗ, увеличивая количество пациентов, которые могли бы получить пользу в большей степени от профилактического лечения до проявления клинически значимых признаков [2-4].

¹Pacific State Medical University, Vladivostok; ²Vladivostok Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Nevezorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Plekhova N.G. ORCID: 0000-0002-8701-7213, Priseko L.G. ORCID: 0000-0002-3946-2064, Chernenko I.N. ORCID: 0000-0001-5261-810X, Bogdanov D. Yu. ORCID: 0000-0002-8388-5566, Mokshina M.V. ORCID: 0000-0003-3663-1560, Kulakova N.V. ORCID: 0000-0001-6473-5653.

Received: 13.02.2020 **Revision Received:** 21.02.2020 **Accepted:** 12.03.2020

For citation: Nevezorova V.A., Plekhova N.G., Priseko L.G., Chernenko I.N., Bogdanov D. Yu., Mokshina M.V., Kulakova N.V. Machine learning for predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases in patients with hypertension: results of ESSE-RF in the Primorsky Krai. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3751. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3751

В настоящей работе приведена потенциальная ценность использования подходов МО для построения модели прогнозирования риска ССЗ с учетом показателей артериального давления (АД). Проведен проспективный анализ данных, полученных при одномоментном обследовании 2800 жителей Приморского края без наличия ССЗ на исходном уровне. Данное обследование было проведено с 2014 по 2019гг при выполнении регионального этапа Российского многоцентрового эпидемиологического исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ” (ЭССЕ-РФ). Для разработки модели прогнозирования риска использовали современный автоматизированный высокоуровневый язык Python, его библиотеку Keras с открытым программным кодом и набором функций и надстроек. Обучение и оптимизация НС проводились по алгоритму Adam. Осуществлялась оценка прогностической значимости НС в общей популяции здоровых лиц, включая клинически значимую подгруппу пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Цель исследования — оценить возможность применения технологий искусственного интеллекта в прогнозировании исходов и рисков ССЗ у пациентов с АГ.

Материал и методы

В период выполнения регионального этапа “ЭССЕ-РФ, 2014-2019гг” проведено одномоментное обследование жителей Приморского края [5]. Исследование проведено по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской Декларации. Использована программа кардиологического скрининга, принятая при популяционных исследованиях, включающая комплекс показателей оценки донозологического состояния организма. Для формирования репрезентативной выборочной совокупности применялся сплош-

ной метод путем индивидуального приглашения на обследование. Критерии включения: подписание информированного согласия, возраст (от 24 до 65 лет), полное заполнение разработанной анкеты, наличие информации по ФР развития ССЗ. Критерии не включения: отказ от участия в исследовании, наличие онкологических заболеваний. Всего включено в исследование 2800 человек, завершили программу обследования к 2019г 2131 человек (76,1%). Путем систематического отбора с использованием алгоритма корректировки данных проведено формирование выборок в компьютерной программе извлечения в полуавтоматическом режиме информации из анкет респондентов (рис. 1).

Анализировали частоту встречаемости основных ФР: избыточной массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса тела, кг/рост, м²), окружность талии (ОТ), уровни АД и пульсового давления (ПД); частота сердечных сокращений (ЧСС), факт курения, гиподинамии; 10-летнего риска

развития ССЗ по шкале SCORE (у лиц ≥ 40 лет и ≤ 65 лет) на основании пола, возраста, систолического АД (САД), общего холестерина (ОХС) и статуса курения. Уровни АД оценивали в соответствии с рекомендациями [6], согласно которым показатели 140/90 мм рт.ст. и выше относили к АГ. Наличие наследственной отягощенности, факта курения и злоупотребления алкоголем уточняли при сборе анамнеза. Проводили определение показателей липидного профиля (ОХС, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), липопротеин “а” малое (ЛП(а)), аполипопротеин А (АpoA), аполипопротеин В (АpoB)); уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, Д-димера, С-реактивного белка (СРБ).

Для нейросетевого анализа данных применялся высокоуровневый язык Python 2.7 (лицензия Python Software Foundation License) на основании объектно-ориентированного программирования с включением механизма обработки исключений и поддержки многопоточных вычислений. Для инициации МО после анализа библиотек Python (TensorFlow, Keras) использовался Keras с открытым программным кодом и набором функций и надстроек. Обучение и оптимизация НС проводились по алгоритму Adam (адаптивный момент оценки, adaptive moment estimation) с вычислением адаптивной скорости обучения для каждого параметра. Аналогично импульсу, Adam сохраняет экспоненциально убывающее среднее значение прошлых квадратов градиентов AdaDelta и прошлых градиентов $M(t)$.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Stata 11.2 и R 3.2.1 (StataCorp LP, США). Непрерывные переменные представлены медианами значений с межквартильными интервалами (МКИ), сравнение проводилось с помощью параметрического критерия Стьюдента. Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 или критерий Фишера. Кумулятивные вероятности развития ССЗ оценивались по методу Каплана-Мейера и сравнивались с помощью логарифмического рангового критерия. Для оценки влияния различных переменных на риск развития ССЗ использовались одно- и многофакторные регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Представлены отношения рисков и их 95% доверительные интервалы с соответствующими значениями p . Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Эффективность алгоритмов прогнозирования МО, разработанных на основе обучающей когорты, оценивалась с использованием коэффициента валидации.

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-29-01077.

Результаты и обсуждение

Характеристика исследуемой популяции. Для 2131 участника определена полная информация с использо-



Рис. 1. Блок-схема, описывающая общие рамки исследования.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых лиц

Показатели (M±m)	Группа здоровых лиц (n=1398)	Группа лиц с АГ (n=733)
Средний возраст, лет	42,68±11,45	51,56±9,82*
Рост, см	168,82±0,25	168,02±0,36
Вес, кг	75,62±0,44	85,44±0,63*
Индекс массы тела, кг/м ²	26,47±0,14	30,35±0,22*
Окружность талии, см	85,97±0,39	96,71±0,53*
Среднее САД, мм рт.ст.	123,87±0,27	156,48±0,58*
Среднее ДАД, мм рт.ст.	75,39±0,22	89,19±0,39*
Среднее ПД, мм рт.ст.	48,49±0,22	67,29±0,50*
Среднее ЧСС, уд./мин	74,91±0,32	77,75±0,68*
Общий холестерин, ммоль/л	5,49±0,03	5,87±0,05*
ЛНП, ммоль/л	3,49±0,03	3,76±0,04*
ЛВП, ммоль/л	1,45±0,01	1,4±0,01*
Триглицериды, ммоль/л	1,24±0,02	1,67±0,04*
ЛП(а), мг/дл	20,19±0,65	20,62±0,92
АпоА, г/л	1,76±0,01	1,81±0,02*
АпоВ, г/л	0,82±0,01	0,89±0,01*
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,03	5,86±0,08*
Креатинин, мкмоль/л	69,12±0,44	71,55±0,77*
Мочевая кислота, мкмоль/л	315,87± 2,71	356,38±4,01*
Д-димер, мкг/л	212,30±7,16	186,05±4,93*
С-реактивный белок, мг/л	2,63±0,16	3,78±0,25*

Примечание: различия значимы при * — $p < 0,05$.

Сокращения: ПД — пульсовое давление, ЛП(а) — липопротеин класса а, АпоА — аполипопротеин А, АпоВ — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ванием рандомизированного алгоритма корректировки данных в компьютерной программе (табл. 1). Средний возраст участников в начале исследования составил 45,75 (11,7) лет, лица мужского пола — 874 (41%). В течение периода наблюдения 5 лет (5-95-й перцентиль: 3,4-4,7 года), выявлено 422 случая ССЗ в возрастном диапазоне 60,2±5,6 года для мужчин и 61,1±4,8 год для женщин. В группе лиц без АГ (n=1398) наличие установленных ССЗ отмечено у 13,38% (n=187) исследуемых, тогда как среди лиц с АГ (n=733) у 32,06% (n=235). По частоте встречаемости, согласно кодам “Международной статистической классификации болезней” (МКБ-10), стенокардия обнаружена у 51,06% лиц с АГ, нарушение ритма (фибрилляция и трепетание предсердий) у 14,44% лиц без АГ и у 11,06% с АГ, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда у 9,09% лиц без АГ и у 5,53% лиц с АГ, инсульт неуточненный отмечен у 6,81% с АГ. Абсолютный риск фатальных событий в группе пациентов с АГ составил 0,037, что значимо превышало показатель для лиц без АГ (0,017, $p < 0,05$) при относительном значении 2,146.

Предикторы риска развития ССЗ. Выявленные статистические различия средних величин показателей изучаемых ФР между группами лиц без АГ (группа сравнения) и с наличием АГ (основная группа) представлены в таблице 1.

У всех обследованных установлено наличие избыточной массы тела. Среди лиц с АГ среднее значение ИМТ было выше, по сравнению с лицами без АГ ($p = 0,00001$). ОТ мужчин не превысила рекомендованного значения с наибольшим показателем 98,5±0,67 см в основной группе. У женщин основной группы ОТ составила 95,13±0,78 см vs 82,89±0,49 см в группе сравнения ($p < 0,0001$).

Уровень ПД превышал порог среди лиц с АГ, при этом максимальное значение (68,88±0,71 мм рт.ст.) отмечено у женщин. Среднее значение ЧСС в группах находилось в пределах допустимых цифр.

Средний уровень ОХС превышал нормальное значение у всех исследуемых. Максимальное среднее значение фракции ЛНП (3,88±0,05 ммоль/л) отмечено у женщин с АГ. Значимое различие по уровню ЛВП выявлено между женщинами с АГ и без АГ ($p = 0,007$). Средний уровень ТГ превысил норму только у мужчин с АГ (1,77±0,08 ммоль/л).

Гликемия натощак >5,6 ммоль/л считается ФР возникновения сахарного диабета и ССЗ. Между группами исследуемых выявлены значимые различия ($p < 0,001$). Превышение порогового значения отмечено у всех лиц основной группы.

Средний уровень креатинина не превышал допустимых значений в 100% случаев. Однако по данному

Таблица 2

Показатели, включенные в алгоритм машинного обучения (данные пациентов с АГ)

Факторы риска (M±m)	ССЗ (n=293)	Без ССЗ (n=440)	Значение P
Женщины, %	67,8	42,65	-
Средний возраст, лет	52,67±0,85	52,16±0,50	0,61
Курение, %	33,9	39,53	-
Рост, см	165,87±0,94	167,48±0,52	0,02*
Вес, кг	85,12±1,57	85,25±0,91	0,94
Индекс массы тела, кг/м ²	31,03±0,55	30,42±0,30	0,33
Окружность талии, см	97,33±1,35	97,47±0,79	0,92
Окружность бедер, см	107,43±0,95	107,40±0,56	0,97
Среднее САД, мм рт.ст.	156,29±1,59	157,55±0,85	0,48
Среднее ДАД, мм рт.ст.	87,52±0,91	89,64±0,58	0,05
Среднее ПД, мм рт.ст.	67,91±0,73	69,08±1,43	0,46
Среднее ЧСС, усл. ед.	76,83±1,27	77,26±0,62	0,76
Глюкоза, ммоль/л	5,77±0,13	5,96±0,13	0,31
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±0,12	6,01±0,07	0,51
ЛВП, ммоль/л	1,40±0,03	1,40±0,02	1
ЛНП, ммоль/л	3,83±0,10	3,86±0,06	0,79
Триглицериды, ммоль/л	1,66±0,09	1,68±0,06	0,85
ЛП(а), мг/дл	20,09±0,4	20,22±0,2	0,77
АпоА, г/л	1,84±0,04	1,85±0,02	0,82
АпоВ, г/л	0,89±0,02	0,92±0,01	0,18
С-реактивный белок, мг/л	3,34±0,61	3,78±0,34	0,52
Креатинин, мкмоль/л	68,93±0,95	72,04±1,30	0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	353,56±8,98	354,29±5,56	0,94
Д-димер, мкг/л	178,99±9,82	185,92±6,16	0,55

Примечание: различия значимы при * — $p < 0,05$.

Сокращения: ПД — пульсовое давление, ЛП(а) — липопротеин класса а, АпоА — аполипопротеин А, АпоВ — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ФР исследуемые группы статистически значимо ($p=0,006$) отличались между собой. Наибольшее среднее значение ФР составило $318,80 \pm 4,96$ мкмоль/л среди женщин с АГ.

ЛП(а) представляет собой атерогенную фракцию липидов и имеет прогностическое значение для развития атеросклероза и ССЗ, в частности, ишемической болезни сердца. Допустимые значения показателя находятся в пределах 5–18 мг/дл. В основной группе и группе сравнения данный ФР составил $20,62 \pm 0,93$ и $20,19 \pm 0,65$ мг/дл, соответственно, без статистической значимости различий ($p=0,704$). Интересно, что среди мужчин без АГ среднее значение ЛП(а) было несколько выше ($20,70 \pm 1,09$ мг/дл) по сравнению с мужчинами основной группы ($18,16 \pm 1,28$ мг/дл) без статистически значимой достоверности.

Предполагается, что уровни АпоА и АпоВ могут быть решающими в определении риска возникновения атеросклероза, особенно, когда другие показатели липидного спектра не превышают норму и/или нет клинических проявлений сосудистого поражения [7]. Статистически значимые различия между значениями в основной группе и группе сравнения АпоА ($p=0,025$) и АпоВ ($p=0,00001$).

При сравнении средних значений Д-димера выявлено его более высокое содержание у лиц без АГ, в отличие от исследуемых с АГ (табл. 1), с значимым различием ($p=0,0026$). Также значимое ($p=0,0001$) различие обнаружено между женщинами группы сравнения ($236,51 \pm 10,56$ мкг/л) и основной группы ($190,51 \pm 5,72$ мкг/л).

При сравнении средних значений между группами уровень СРБ был выше у лиц с АГ по сравнению с лицами без АГ независимо от пола. Различия между исследуемыми группами оказались статистически значимы ($p=0,0001$).

Таким образом, в результате проведенной статистической обработки полученных данных к значимым признакам для прогнозирования развития ССЗ отнесены антропометрические параметры (рост, вес, ИМТ, ОТ) и показатели биохимического анализа крови (уровень ОХС, показатели гликемии натощак, содержание фракций АпоА и АпоВ, Д-димера и СРБ).

Модель МО для прогнозирования исходов ССЗ у пациентов с АГ. Для создания НС используются различные языки программирования, где поддерживаются базовые математические операторы и многомерные массивы. К ним относятся такие интерпретируемые Си языки, как Python, с использованием

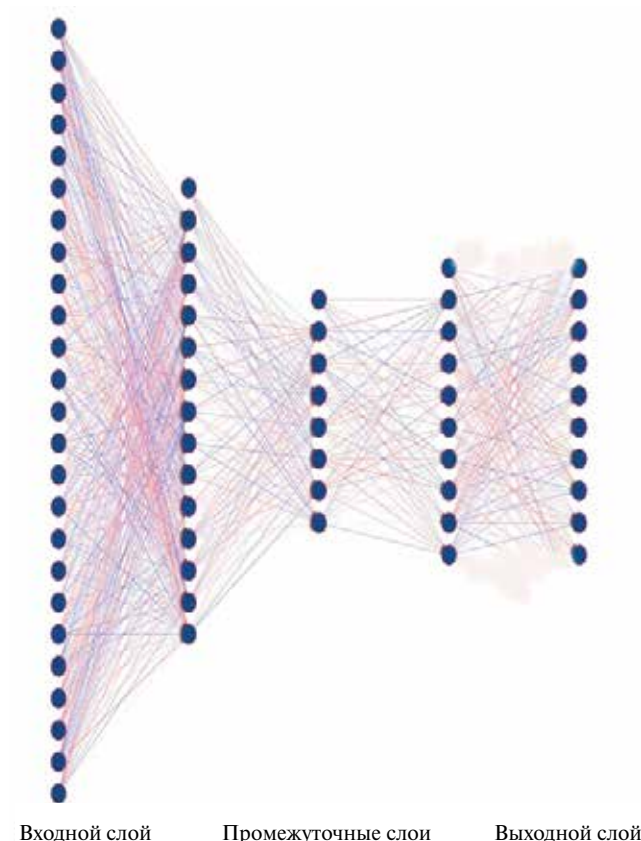


Рис. 2. Модель нейронной сети.

которого мы провели МО. Для построения НС использовали базовую модель Sequential из библиотеки Keras, которая представлена набором слоев разной плотности с возможностью их комбинирования для постройки многослойного персептрона по Румельхарту. Из общего массива данных с помощью функции рандомизирования X_{train} , X_{test} , y_{train} , $y_{test} = \text{train_test_split}(X, Y, \text{test_size}=0,40, \text{random_state}=42)$ сформировано 2 выборки: обучающая (488 человек) и тестовая (245 человек, рис. 1), в которые вошли данные пациентов с установленным диагнозом АГ. Из всех обследуемых с АГ ($n=733$) количество курящих составило 144 человек, курили и бросили — 170, некурящие — 419. В качестве входных данных использовались 26 наиболее важных переменных, что составило входной слой прогностической модели (табл. 2, рис. 2). Скрытые слои были определены эмпирическим путем: первый слой включал 15 нейронов (позиции, где происходит умножение матрицы весовых коэффициентов и матрицы входных данных предыдущих нейронов); второй содержал результат минимизации ошибки — 8 нейронов и вводился третий с целью уточнения прогноза, который охватывал 10 нейронов. Выходной слой состоял из 9 нейронов, каждый из которых соответствовал количеству событий, соответствующих диагнозу согласно МКБ-10 (табл. 3).

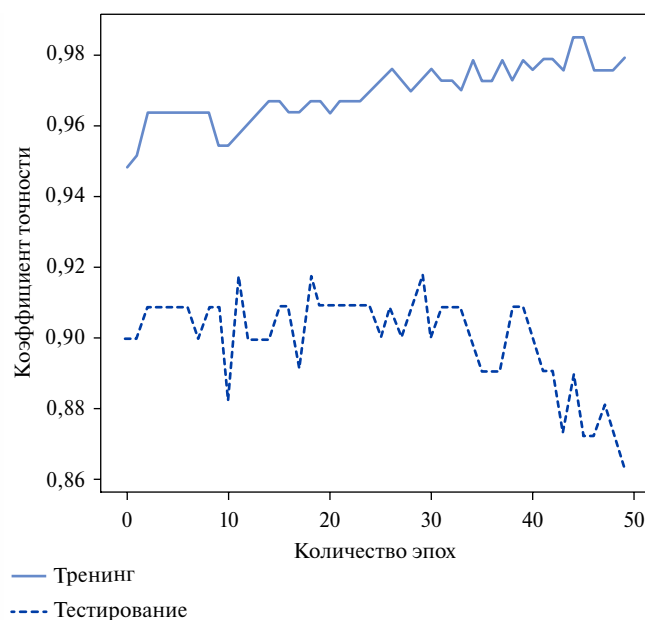


Рис. 3. Изменение точности нейронной сети в процессе обучения и тестирования (фрагмент тестирования 50 эпох).

Обучение и оптимизация НС проводились по алгоритму адаптивной оценки момента Adam, который вычисляет адаптивные скорости обучения для каждого параметра. В дополнение к хранению экспоненциально убывающего среднего значения прошлых квадратов градиентов, таких как AdaDelta, Adam аналогично импульсу сохраняет экспоненциально убывающее среднее значение прошлых градиентов $M(t)$. Алгоритм Adam отличается от других адаптивных методов быстрой скоростью обучения модели и эффективностью. Изменение точности НС в процессе обучения и тестирования представлено на рисунке 3.

Объем выборки для МО составил 66,6% от всех обследуемых с АГ. Обучение и оптимизация НС проводилась в 1000 эпохах, объем подаваемых одновременно данных составил 32 единицы. В результате тестирования с применением алгоритма адаптивной оценки момента Adam точность НС достигла 97,9%, а величина потерь находилась в пределах 10^{-7} - 10^{-8} (рис. 3). При проведении тестирования точность сети снизилась до 95,5% (рис. 3).

Классификационный анализ. Чтобы оценить клиническую значимость наших результатов, мы сравнили нашу модель с традиционной оценкой SCORE при прогнозировании риска ССЗ (порог для начала терапии АГ в соответствии с рекомендациями). В этой рабочей точке базовая модель SCORE правильно предсказала 145 ССЗ из 465 случаев, чувствительность составила 61,7%, коэффициент прогноза составил 1,5%. Наша модель автопрогнозирования с использованием метода МО правильно предсказала 230 ССЗ из 733 обследуемых, что привело к чувствительности 97,9%. Полученная разница в показателях соответ-

Таблица 3

Стратификация обследованных лиц от 24 до 65 лет с АГ без наличия ССЗ в начале исследования в зависимости от наличия первого сердечно-сосудистого события после 5-летнего периода наблюдения

№ п/п	№ кода по МКБ-10	Наименование заболевания	Количество, человек	Удельный вес
1	I20.8	Другие формы стенокардии	120	51,06%
2	I48	Фибрилляция и трепетание предсердий	26	11,06%
3	I25.2	Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	13	5,53%
4	I64.0	Инсульт неуточнённый	16	6,81%
5	I70.2	Атеросклероз артерий конечностей	26	11,06%
6	I20.1	Стенокардия с подтвержденным спазмом	14	5,96%
7	I69.3	Последствия инфаркта мозга	7	2,98%
8	I69.4	Последствия инсульта неуточненные	6	2,55%
9	I20.0 + I21.9	Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда)	7	2,98%

Сокращение: МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней.

стует 36,2% увеличения точности предсказания возникновения ССЗ в случае использования методов МО.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что методы МО могут эффективно использоваться для значимого прогнозирования рисков развития ССЗ при фенотипических эпидемиологических исследованиях. Метод, основанный на языке Python, обеспечивает прогнозирование ССЗ по стандартным оценкам риска. Применение функции рандомизирования для отбора переменных с последующими методами регрессии Кокса позволяет улучшить прогнозирование результатов без проблем переоснащения и несовпадения при учете нелинейностей. Результаты также указывают на важность расширенного фенотипирования обследованных лиц с использованием антропометрических маркеров, параметров биохимии крови, при определении их значимости в списках 20 топ-предикторов для прогнозирования ССЗ.

В известных исследованиях MESA показано, что такие показатели как возраст, воспаление и сосудистые заболевания доминируют в прогнозе смерти. Также указывается, что нарушение метаболизма глюкозы и артериальная гипертензия приводят к прогно-

зированию инсульта, а маркеры субклинического атеросклероза занимают центральное место в прогнозировании общих ССЗ — будь они ограничены ишемической болезнью сердца или вовлекают системное сосудистое русло [8]. Примененный нами метод МО уникален тем, что демонстрирует закономерности изменения составляющих предикторов, различающихся для конкретных исходов заболевания. Достаточно высокие показатели точности прогнозирования (от 86 до 98%) указывают на приемлемость использования метода МО при расчете риска развития ССЗ. Преимуществом проведенного исследования является рассмотрение совокупности антропометрических данных, результатов лабораторных анализов и других важных предикторов развития ССЗ. Таким образом, МО в сочетании с расширенным фенотипированием повышает точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий в популяции обследуемых с наличием такого ФР их развития, как АГ. Разработанные подходы позволяют подойти к более точному пониманию маркеров субклинических заболеваний без априорных предположений о причинности их возникновения.

Отношения и деятельность: исследование поддержано грантом РФФИ 19-29-01077.

Литература/References

1. Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, et al. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ*. 2012;344:e3318. doi:10.1136/bmj.e3318.
2. Weng SF, Reips J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data?. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944. Published 2017 Apr 4. doi:10.1371/journal.pone.0174944.
3. Ahmad T, Lund LH, Rao P, et al. Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008081. doi:10.1161/JAHA.117.008081.
4. Plekhova NG, Nevzorova VA, Rodionova LV, et al. Scale of Binary Variables for Predicting Cardiovascular Risk Scale for predicting cardiovascular risk. *Proceedings of the 2018 3rd Russian-Pacific Conf. on computer technology and applications (RPC)*. 2018. doi:10.1109/RPC.2018.8482216.
5. The Scientific and Organizing Committee of the project of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Prophylactic medicine*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Recommendations for the treatment of arterial hypertension. *ESH/ESC 2013. Russian Journal of Cardiology*. 2014;(1):7-94. (In Russ.) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал*. 2014;(1):7-94. doi:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94.
7. Plekhova NG, Nevzorova VA, Rodionova LV, et al. Indicators of lipoprotein metabolism in young patients with arterial hypertension. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2019;4:44-51. (In Russ.) Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Родионова Л.В. и др. Показатели липопротеинового метаболизма у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;4:44-51. doi:10.20969/VSKM.2019.12(4).44-51.
8. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311312.

Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью

Чернявина А. И.

Цель. Изучить состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. В исследование было включено 119 пациентов с ГБ I-II стадии. Пациентам проводились определение уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации (СКФс), рассчитанной по формуле СКД-EPI, уровня липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой человека (NGAL); определение уровня NT-proBNP; эхокардиография (ЭхоКГ), объемная сфигмоплетизмография. В первом анализе пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня NT-proBNP. Первую группу составили 32 пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 87 пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл. Эмпирическим путем была найдена точка разделения NT-proBNP для оценки роли цистатина С — 75 пг/мл. В первую группу вошел 41 пациент с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, во вторую группу — 78 пациентов с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл.

Результаты. В первой группе при NT-proBNP >125 пг/мл концентрация NGAL была статистически значимо выше, чем во второй группе 2,50 [1,90;2,85] vs 1,30 [0,9;2,0] нг/мл ($p=0,022$). Пациенты в группах статистически значимо не отличались по концентрации цистатина С в крови и СКФс ($p=0,099$ и $p=0,090$, соответственно). При разделении пациентов по концентрации NT-proBNP 75 пг/мл получены следующие данные. Концентрация цистатина С в первой группе с NT-proBNP >75 пг/мл составила 1041,50 [995,00;1185,00] vs 964,30 [801,00;1090,00] нг/мл во второй группе ($p=0,034$). Пациенты в группах статистически значимо отличались по СКФс ($p=0,027$). При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь NT-proBNP с уровнем цистатина С ($r=0,32$; $p<0,005$) и уровнем NGAL ($r=0,36$; $p<0,05$), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь со СКФс ($r=-0,35$; $p<0,005$).

Заключение. NT-proBNP может быть использован как интегративный инструмент для стратификации риска поражения клубочкового и интерстициального аппарата почек у больных ГБ.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, клубочковый и тубулоинтерстициальный аппарат почек.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Чернявина А. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna_chernyavina@list.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического (NT-proBNP), NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), RR — относительный риск.

Рукопись получена 09.01.2020

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 19.01.2020



Для цитирования: Чернявина А. И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3712.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712

Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients

Chernyavina A. I.

Aim. To assess the state of the glomerular and tubulointerstitial apparatus depending on the level of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with hypertension (HTN).

Material and methods. The study included 119 patients with stage I-II HTN (target organ damage classification). We determined the cystatin C level, glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI equation, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and NT-proBNP levels; echocardiography and sphygmoplethysmography was performed. In the first analysis, patients were divided into two groups depending on the NT-proBNP level. Group 1 ($n=32$) consisted of patients with NT-proBNP level >125 pg/ml, group 2 ($n=87$) — with NT-proBNP level <125 pg/ml. Empirically, the NT-proBNP cutoff point (75 pg/ml) was found to assess the role of cystatin C. The first group included 41 patients with NT-proBNP level >75 pg/ml, the second group — 78 patients with NT-proBNP level <75 pg/ml.

Results. In the group 1 (NT-proBNP >125 pg/ml) the NGAL concentration was significantly higher than in the group 2: 2,50 [1,90;2,85] vs 1,30 [0,9;2,0] ng/ml, respec-

tively ($p=0,022$). Patients in the groups did not significantly differ in the cystatin C levels and GFR ($p=0,099$ and $p=0,090$, respectively). When dividing patients according to the NT-proBNP cutoff point (75 pg/ml), the following data were obtained. The concentration of cystatin C in the first group with NT-proBNP >75 pg/ml was 1041,50 [995,00;1185,00] vs 964,30 [801,00;1090,00] ng/ml in the second group ($p=0,034$). Patients in the groups significantly differed in GFR ($p=0,027$). A correlation analysis revealed a moderate, direct relationship of NT-proBNP with cystatin C ($r=0,32$; $p<0,005$) and NGAL levels ($r=0,36$; $p<0,05$), as well as a moderate, inverse relationship with GFR ($r=-0,35$; $p<0,005$).

Conclusion. NT-proBNP determination can be used as an integrative risk stratification tool for glomerular and tubulointerstitial injury in HTN patients.

Key words: natriuretic peptide, glomerular and tubulointerstitial apparatus.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Received: 09.01.2020 Revision Received: 19.01.2020 Accepted: 19.01.2020

For citation: Chernyavina A. I. Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3712. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712

Наиболее важным аспектом оценки сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью (ГБ) является необходимость диагностики поражения органов-мишеней, опосредованного повышением артериального давления (АД). Поражение органов-мишеней определяется как связанные с повышенным АД структурные и/или функциональные изменения органов-мишеней, таких как сердце, артерии, головной мозг, глаза и почки [1, 2].

ГБ является второй наиболее важной причиной развития поражения почек после сахарного диабета. Поражение почек при ГБ нередко протекает бессимптомно. В рутинной практике изменение почечной функции обычно связывают с увеличением сывороточного креатинина [2]. Однако исследования последних лет показали, что креатинин и рассчитанная по креатинину скорость клубочковой фильтрации (СКФ) недостаточно точно отражают состояние клубочковой фильтрации, особенно, на ранних стадиях ее снижения [3]. Цистатин С и рассчитанная по цистатину С СКФ описаны как более чувствительные и ранние маркеры поражения клубочкового аппарата почек, а также как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ГБ [3, 4].

Одним из дискуссионных вопросов является определение состояния тубулоинтерстициального аппарата почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В качестве маркеров канальцевых нарушений наиболее часто в исследованиях используются: NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase type 2), KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1). NGAL является членом семейства железосодержащих белков липокалина и имеет высокую экспрессию в канальцах почек, особенно после ишемического или нефротоксического повреждения. Выявление повышенных уровней NGAL в крови и моче при некоторых заболеваниях почек вызвало интерес к NGAL, как раннему маркеру повреждения канальцев, в том числе и при ССЗ [5].

Хорошо известно, что повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) позволяет не только диагностировать и оценивать тяжесть сердечной недостаточности (СН), но и ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и повышенным АД [6]. Также описано, что уровень NT-proBNP может повышаться у пациентов со снижением СКФ [7-9]. Однако эти исследования, в основном, касаются пациентов

с острым почечным повреждением и хронической болезнью почек, в которых изучалась, прежде всего, фильтрационная функция, оцениваемая по уровню креатинина, СКФ, рассчитанной по креатинину или по уровню экскреции альбумина с мочой. Вопрос о взаимосвязи NT-proBNP с цистатин-ассоциированным повреждением клубочков и нарушениями тубулоинтерстициального аппарата почек у больных с ССЗ и факторами риска, такими как ГБ, остается малоизученным и дискуссионным. Поэтому изучение данной проблемы представляется клинически важным и перспективным направлением кардиологии, решение которой позволит не только своевременно верифицировать ренальную дисфункцию, но и разработать алгоритмы предотвращения поражения почек у больных ГБ и ССЗ.

Целью данного исследования явилось изучение состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови у пациентов с ГБ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 119 пациентов трудоспособного возраста с ГБ. Средний возраст составил $45,96 \pm 8,54$ лет. Средняя длительность ГБ $4,17 \pm 2,6$ лет. Среди обследованных 72 (60,5%) мужчины и 47 (39,5%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями по АГ (2018).

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям включения: наличие ГБ I-II стадии без симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), постоянная антигипертензивная и липидкорректирующая терапия на момент включения, подписание информированного согласия. Не включались пациенты ГБ III стадией, со вторичной АГ, с онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического постоянного лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препят-

ствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки миокардиального стресса проводилось определение концентрации NT-proBNP в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием NT-proBNP для бессимптомной ХСН считали концентрацию >125 пг/мл.

Для оценки фильтрационной функции почек определялся уровень сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based); определялся уровень цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) и также производился расчет СКФ по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based). Референсные значения концентрации цистатина С в сыворотке крови составляли $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл.

Для оценки состояния канальцевого аппарата почек определялась концентрация NGAL в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL приняты $1,2-2,6$ нг/мл.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона, диастолической функции ЛЖ.

Для оценки состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Поражение артерий определялось с помощью сердечно-лодыжечно-сосудистый индекса (CAVI1) при его значениях с учетом возраста от $7,4 \pm 0,63$ до $8,0 \pm 0,67$ и плече-лодыжечного индекса при его значении $<0,9$.

С целью оценки состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 (26,9%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 87 (73,1%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение

(М) $\pm$ стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении признаков или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]) при ненормальном распределении. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Большинство признаков имело ненормальное распределение, для статистического анализа которых, использовали непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 ; при нормальном распределении — с применением критерия Стьюдента для количественных показателей, критерия χ^2 — для качественных признаков. Критический уровень статистической значимости нулевой гипотезы, свидетельствующий об отсутствии различий, принимали равным $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между показателями состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек и концентрацией NT-proBNP в крови были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, уровню и частоте достижения целевых диапазонов АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сопутствующей патологии и антигипертензивной терапии.

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была сохранена, 30,3% пациентов имели гипертрофию ЛЖ, оцененную по индексу массы миокарда ЛЖ; у 8,4% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ). Статистически значимых различий между группами по показателям структурно-функционального состояния сердца в целом по данным ЭхоКГ не найдено.

У 57,1% больных ГБ было выявлено поражение артерий по показателю CAVI1, у 5,9% — по лодыжечно-плечевому индексу. Группы статистически значимо не отличались по частоте и выраженности изменений артерий.

В таблице 1 показано, что пациенты в группах в зависимости от концентрации NT-proBNP статистически значимо не отличались по уровню креатинина и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcre, цистатину С, и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys.

Таблица 1

Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=119)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, (n=32)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл, (n=87)	p
Цистатин С, нг/мл	1039,50 [990,00;1170,00]	970,00 [851,90;1090,00]	0,099
СКФ по формуле CKD-EPI _{cys} , мл/мин/1,73 м ²	74,00 [63,00;89,00]	82,00 [69,00;106,00]	0,090
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74,75 [72,85;82,90]	71,85 [63,60;80,95]	0,400
СКФ по формуле CKD-EPI _{cre} , мл/мин/1,73 м ²	94,85 [85,35;106,40]	100,00 [87,60;107,85]	0,744
NGAL, нг/мл	2,50 [1,90;2,85]	1,30 [0,9;2,0]	0,025

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной человека.

Таблица 2

Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP по точке разделения (n=119)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, (n=41)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл, (n=78)	p
Цистатин С, нг/мл	1041,50 [995,00;1185,00]	964,30 [801,00;1090,00]	0,034
СКФ по формуле CKD-EPI _{cys} , мл/мин/1,73 м ²	73,00 [63,00;84,50]	83,00 [69,00;106,00]	0,027
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74,75 [72,30;89,10]	71,85 [64,10;80,60]	0,400
СКФ по формуле CKD-EPI _{cre} , мл/мин/1,73 м ²	94,85 [84,70;101,60]	100,00 [89,50;107,90]	0,744
NGAL, нг/мл	2,40 [1,50;2,70]	1,30 [0,9;2,0]	0,056

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной человека.

Уровень NGAL у пациентов первой группы был статистически значимо ниже, чем во второй группе, и составил, соответственно, 1,30 [0,9;2,0] и 2,50 [1,90;2,85] нг/мл ($p=0,022$). ОШ и RR поражения канальцев, оцененного по NGAL, при увеличении NT-proBNP >125 пг/мл составили 3,25 и 1,91, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,30–8,20; для RR=1,17–2,88). Чувствительность и специфичность составили 64,3% и 74,4%, соответственно.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь NT-proBNP с уровнем цистатина С ($r=0,32$; $p<0,005$) и уровнем NGAL ($r=0,36$; $p<0,05$), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ по формуле CKD-EPI_{cys} ($r=-0,35$; $p<0,005$).

Для оценки влияния NT-proBNP на фильтрационную функцию была найдена эмпирическим путем точка разделения для NT-proBNP — 75 пг/мл. Распределение пациентов в группах в зависимости от точки разделения NT-proBNP представлено следующим образом: первая группа — 41 пациент (34,5%) с уровнем NT-proBNP >75 пг/мл, вторая группа — 78 пациентов (65,5%) с уровнем NT-proBNP <75 пг/мл.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по клиническим, анамнестическим и рутинно выполняемым лабораторным показателям, сопутствующей патологии и антигипертензивной терапии. Также группы были сопоставимы по показателям структурно-функционального состояния

сердца по данным ЭхоКГ и артерий по результатам объемной сфигмоплетизмографии.

При оценке состояния клубочкового и канальцевого аппарата почек в данных группах были получены следующие данные (табл. 2). Пациенты в группах статистически значимо отличались по уровню цистатина С: 1041,50 [995,00;1185,00] нг/мл в первой группе vs 964,30 [801,00;1090,00] нг/мл во второй группе ($p=0,034$); СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI_{cys}, которая была в диапазоне нормальных значений: 73,00 [63,00;84,50] мл/мин/1,73 м² в первой группе vs 83,00 [69,00;106,00] мл/мин/1,73 м² во второй группе ($p=0,027$). ОШ развития клубочковой дисфункции, оцененной по концентрации цистатина С, при NT-proBNP >75 пг/мл увеличивалось в 3 раза (ОШ=3,1, 95% ДИ=1,27–7,31), RR — в 2 раза (RR=2,0 95% ДИ=1,17–3,31). Чувствительность и специфичность составили 64,1% и 82,2%, соответственно.

Ограничениями исследования являются: малый объем выборки; для более точного подтверждения поражения канальцев в отсутствие валидированных способов его оценки следует использовать 2 и более метода определения канальцевой дисфункции; для определения более точного предикторного значения NT-proBNP для поражения почек у больных ГБ следует выполнить ROC-анализ на большей популяции.

Обсуждение

Хорошо известно, что NT-proBNP может выступать биомаркером не только поражения миокарда

при ХСН, но и доказана его взаимосвязь с поражением органов-мишеней, в частности почек, у больных ГБ, хронической болезнью почек, при сахарном диабете 2 типа без симптомов и признаков ХСН [9]. Тем не менее, традиционно в исследованиях определяется поражение почек по концентрации сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанной по креатинину, и/или по уровню экскреции альбумина с мочой. При этом более ранние маркеры поражения клубочкового и тубулоинтерстициального аппаратов почек не оцениваются. Используя в работе более точные и ранние маркеры для выявления почечной дисфункции, было выдвинуто предположение, что изучение влияния определенных уровней NT-proBNP на детерминанты поражения клубочкового и канальцевого аппарата почек у пациентов ГБ позволит спрогнозировать возникновение нарушения их функций на ранних стадиях.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов ГБ без симптомов ХСН увеличение концентрации NT-proBNP >125 пг/мл связано с поражением почек. В работе Takahama H, et al. было показано, что повышение уровня NT-proBNP является предиктором поражения почек у больных острой декомпенсированной СН [8]. При этом свою значимость NT-proBNP показал именно у тех пациентов, у которых развитие СН было связано с ГБ.

Поражение клубочкового аппарата почек, оцененное по уровню цистатина С, в нашем исследовании было отмечено при более низком уровне NT-proBNP, который составляет 75 пг/мл. Аргументация полученных данных может быть обеспечена тем, что в почках BNP увеличивает СКФ, расслабляя мезангиальные клетки, и ингибирует фракционную реабсорбцию натрия в канальцах, тем самым усиливая натрийурез и снижая АД, а также уменьшает сосудистое сопротивление, расслабляя гладкомышечные клетки артерий. Поэтому многие исследователи отмечают, что более низкие “исходные” концентрации BNP и NT-proBNP у пациентов с ГБ были связаны с более высоким риском развития как ХСН, так и поражения органов-мишеней [10, 11]. Тем не менее, не вызывает сомнения и тот факт, что в патогенезе поражения органов-мишеней большую роль играют и другие системы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпато-адреналовая система (СНС). Но BNP действует как компенсирующий агент только на ранних стадиях заболевания, уменьшая активность этих систем [10]. При прогрессировании заболевания, увеличивается активация РААС и СНС, происходит дисбаланс системы BNP, и несмотря на высокие уровни, эндогенный BNP становится резистентным и больше не способен компенсировать состояние в таких случаях. Тогда увеличение высвобождения и повышение уровня BNP и NT-proBNP будут уже рассматриваться не как компенсаторные

механизмы, а как нарушение функции измененного органа, в том числе и повреждение канальцев и клубочков почки. Кроме того, следует отметить, что высвобождение BNP, больше связанного с положительными и компенсаторными эффектами, находится под генетическим контролем, а при увеличении активности РААС и СНС стимулируется механическим растяжением кардиомиоцитов, т.е. миокардиальным стрессом. Поэтому конечная концентрация уровня NT-proBNP и BNP в сыворотке определяется балансом между продукцией, деградацией и почечным клиренсом. А изменения сердечной, артериальной, а также почечной функции, связанные с ГБ, могут влиять на концентрацию BNP в сыворотке.

Увеличение уровня NT-proBNP >75 пг/мл ассоциируется у наших пациентов с повышением уровня цистатина С. Известны исследования, которые показывают, что нарушение суточного профиля АД при ГБ и отсутствие снижения ночного АД по сравнению с дневным тесно связаны с повреждением почек, оцениваемым по концентрации цистатина С, а также с прогрессированием ухудшения их функции, [12]. Поэтому можно предположить, что уровень NT-proBNP может отражать повышение именно ночного АД, которое приводит к нарушению фильтрационной функции почек и повышению уровня цистатина С. В нашем исследовании не оценивался суточный профиль АД, и данная гипотеза требует дальнейшего изучения. В качестве другого подтверждения взаимосвязи цистатина С с NT-proBNP можно рассмотреть данные о том, что увеличение цистатина С коррелирует с концентрическим ремоделированием ЛЖ у больных с хронической болезнью почек [13]. Следовательно, у пациентов с ГБ развитие структурной перестройки ЛЖ ведет к возникновению миокардиального стресса даже в диапазоне нормальных значений NT-proBNP для ХСН, что, в свою очередь, обуславливает формирование клубочковой дисфункции. Таким образом, повышение уровня NT-proBNP, полученное в нашем исследовании >75 пг/мл, может рассматриваться в качестве дополнительного предиктора поражения клубочкового аппарата почек.

В исследовании мы получили данные о поражении тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов ГБ с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл. Полученные данные также можно объяснить тем фактом, что при нарушении компенсаторного действия BNP на почечную функцию, он становится резистентным и все его положительные эффекты устраняются. Но учитывая данные о том, что BNP локализуется в дистальных канальцах почек [10], можно предположить, что повышение уровня BNP и NT-proBNP будет отражать именно нарушение работы канальцев.

В литературе имеются данные, что NGAL является не только маркером снижения функции каналь-

цев, но может быть предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек [5]. Исследования последних лет также показали, что уровень NGAL, связанный с NT-proBNP, был предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ХСН [14]. При этом исследователи показали, что уровень NGAL был выше у гипертоников.

Кроме того, Kim IY, et al. показали, что NGAL является независимым предиктором развития гипертрофии ЛЖ и ДД ЛЖ у пациентов с хронической болезнью почек [15].

Заключение

Представленные в работе результаты свидетельствуют о том, что NT-proBNP может быть использован как интегративный инструмент для стратификации риска поражения клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек при ГБ без симптомов

и признаков ХСН. ОШ и RR поражения канальцев, оцененного по NGAL, при увеличении NT-proBNP >125 пг/мл составили 3,25 и 1,91, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,30-8,20; для RR=1,17-2,88). ОШ и RR развития клубочковой дисфункции, оцененной по концентрации цистатина С, при NT-proBNP >75 пг/мл, составили 3,1 и 2,0, соответственно (95% ДИ для ОШ=1,27-7,31; 95% ДИ для RR=1,17-3,31). Следовательно, раннее изменение клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов с ГБ происходит не только в связи с повышением АД и отсутствием его контроля, но и может быть обусловлено наличием миокардиального стресса, отражением которого является уровень NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Garcia-Carretero R, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *J Hum Hypertens*. 2017;31:801-7. doi:10.1038/jhh.201768.
- Velkov VV. Cystatin C and NGAL — the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratory Service*. 2015;2:38-43. (In Russ.) Вельков В. В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015;2:38-43. doi:10.17116/labs20154238-43.
- D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular Biomarkers in Chronic Kidney Disease: State of Current Research and Clinical Applicability. *Disease Markers*. 2015; Article ID 586569, 16 pages. doi:10.1155/2015/586569.
- Bower JK, Lazo M, Matsushita K, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1262-6. doi:10.1093/ajh/hpv026.
- Schaub JA, Coca SG, Moledina DG, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients With Renal Dysfunction. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015;3(12):977-89. doi:10.1016/j.jchf.2015.07.014.
- Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, et al. Change in the NT-proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e011468. doi:10.1161/JAHA.118.011468.
- Courand P-Y, Harbaoui B, Bècle C, et al. Plasma NT-proBNP mirrors the deleterious cardiovascular and renal continuum in hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(5):452-9. doi:10.1177/2047487316683070.
- Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, et al. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3581. doi:10.3390/ijms20143581.
- Perlini S, Salinaro F, Perrone T. NT-proBNP and the risk of incident hypertension is change over time a better predictor than baseline value? *Journal of Hypertension*. 2015;33(5):924-5. doi:10.1097/HJH.0000000000000571.
- Han J, Gao Y, Guo Q, et al. Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients. *BMJ Open*. 2016 Sep 2;6(9):e011166. doi:10.1136/bmjopen-2016-011166.
- Vasilyeva MP, Rudenko TE, Kutyrina IM, et al. Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2015;6:17-22. (In Russ.) Васильева М. П., Руденко Т. Е., Кутырина И. М. и соавт. Цистатин С — новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив*. 2015;6:17-22. doi:10.17116/terarkh201587617-22.
- Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:1865-77. doi:10.1159/000495819.
- Kim IY, Kim JH, Kim MJ, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205848. doi:10.1371/journal.pone.0205848.

Клинические исходы у стентированных по поводу стенокардии напряжения пациентов с артериальной гипертензией

Ахтереев Р. Н.¹, Галявич А. С.², Балеева Л. В.², Галеева З. М.²

Цель. Изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование были включено 214 пациентов со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (ФК) и артериальной гипертензией. Всем пациентам была проведена коронарная ангиография с последующим плановым стентированием. Клинические исходы оценивались в среднем через 44 мес. амбулаторного наблюдения.

Результаты. За время наблюдения у 43% пациентов сохранился тот же III ФК стенокардии напряжения, снижение систолического АД и диастолического АД у них составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно, было зарегистрировано 35 случаев инфаркта миокарда (ИМ). У 57% пациентов произошло увеличение стенокардии из III ФК в IV ФК, снижение САД и ДАД составило 10 и 18 мм рт.ст., соответственно, зарегистрировано было 110 случаев ИМ и 10 случаев острого нарушения мозгового кровообращения.

Заключение. Неадекватный контроль уровня систолического АД у стентированных пациентов со стабильной стенокардией напряжения приводит к большему числу осложнений, преимущественно в виде ИМ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, систолическое артериальное давление, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань; ²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Ахтереев Р. Н. — врач отделения ультразвуковой диагностики городской клинической больницы № 7 г. Казани, ORCID: 0000-0002-1904-8632, Галявич А. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
agalyavich@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 02.02.2020

Рецензия получена 09.02.2020

Принята к публикации 17.02.2020



Для цитирования: Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Клинические исходы у стентированных по поводу стенокардии напряжения пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3736.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3736

Clinical outcomes in hypertension patients after coronary stenting due to exertional angina

Akhtereyev R. N.¹, Galyavich A. S.², Baleeva L. V.², Galeeva Z. M.²

Aim. To study clinical outcomes in hypertension patients after coronary stenting due to exertional angina.

Material and methods. The study included 214 patients with class 3 stable angina and hypertension. All patients underwent coronary angiography followed by elective stenting. Clinical outcomes were assessed on average after 44 months of outpatient follow-up.

Results. During the follow-up period, 43% of patients retained class III angina; the decrease in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was 18- and 14-mm Hg, respectively. There were 35 cases of myocardial infarction (MI) in this category of subjects. We revealed that 57% of patients had a progression of angina: from class III to class IV; the decrease in SBP and DBP was 10- and 18-mm Hg, respectively. There were 110 cases of MI and 10 cases of acute cerebrovascular accident in these patients.

Conclusion. Inadequate control of SBP in patients after stenting due to stable exertional angina leads to a greater number of complications, mainly myocardial infarction.

Key words: hypertension, exertional angina, systolic blood pressure, myocardial infarction.

Relationships and Activities: not.

¹City Clinical Hospital № 7, Kazan; ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Akhtereyev R. N. ORCID: 0000-0002-1904-8632, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695.

Received: 02.02.2020 **Revision Received:** 09.02.2020 **Accepted:** 17.02.2020

For citation: Akhtereyev R. N., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Clinical outcomes in hypertension patients after coronary stenting due to exertional angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3736. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3736

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных независимых факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В то же время наличие ИБС у пациентов с АГ относит их к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых событий [1]. Сочетание двух заболеваний (ИБС и АГ) встречается часто. Так, по данным регистра REACH у 80% больных ИБС имелась АГ [2].

Наличие одновременно двух заболеваний у одного пациента существенно ухудшает прогноз. По данным метаанализа 22672 пациентов со стабильной ИБС было показано, что в течение 5 лет сохранение артериального давления (АД) >140 и 80 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [3]. Снижение АД может существенно снизить риск больших сердечно-сосудистых событий, включая связанные с ИБС. Метаанализ продемонстрировал, что снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст. может снизить риск ИБС на 17% [4]. В современных рекомендациях по ведению пациентов с АГ подчеркивается, что снижение АД <130 мм рт.ст. ассоциируется с благоприятным исходом и сегодня является желательной целью в лечении АГ [5].

Между АГ и ИБС имеется тесная гемодинамическая взаимосвязь: увеличение постнагрузки и скорости пульсовой волны приводят к повышению пульсового давления, что увеличивает потребность миокарда в кислороде. Аналогичные гемодинамические механизмы ответственны за поражение органов-мишеней, включая коронарные артерии и миокард. Увеличенный окислительный стресс и дисфункция эндотелия, повышенная активность симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем модулируют атерогенный потенциал высокого АД [6].

Наряду с известными данными по распространенности сочетания ИБС с АГ и общности их патогенеза, мало данных о динамике состояния пациентов в отношении прогрессирования ИБС у стентированных пациентов в зависимости от степени снижения АД.

Целью нашего исследования было изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения пациентов с сопутствующей АГ в зависимости от выраженности снижения САД и диастолического АД (ДАД).

Материал и методы

В исследование было включено 214 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $61,35 \pm 8,2$ лет). Критериями включения в исследование были возраст до 75 лет, стабильная стенокардия напряжения III функционального класса (ФК) (по классификации Канадской кардиоваскулярной ассоциации 1976г), АГ с уровнями АД не более $180/110$ мм рт.ст., синусовый ритм на электрокардиограмме,

согласие пациента. Критериями исключения из исследования были возраст пациента старше 75 лет, отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании, хроническая сердечная недостаточность 2 стадии и более, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, выраженная почечная недостаточность (креатинин >160 мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады, брадикардия ≤ 50 уд./мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации, алкоголизм, наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем пациентам проводилось обследование: общий анализ крови, показатели липидного профиля, определение уровней креатинина, глюкозы, калия плазмы крови, электрокардиограмма, эхокардиография, коронарная ангиография (КАГ). Всем пациентам было проведено стентирование коронарных артерий с последующим назначением двойной антиагрегантной терапии и статинов. Общепринятая антигипертензивная терапия подбиралась с учетом индивидуального ответа пациентов и продолжалась в амбулаторных условиях при отсутствии противопоказаний.

Клиническая динамика течения стенокардии напряжения оценивалась методом расспроса пациентов. Оценка показателей артериального давления основывалась на данных самоконтроля пациентов. Динамика ФК стенокардии и степени снижения АД оценивались в среднем через 44 мес. после выписки из стационара методом телефонного опроса.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась в среде операционной системы Windows XP с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U критерию Манна-Уитни, а качественных показателей — по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты

За время наблюдения у 92 пациентов (43%) сохранился тот же III ФК стенокардии напряжения. Снижение САД и ДАД у них составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно. Степень стеноза коронарных артерий $>70\%$ по данным КАГ была у всех 92 пациентов. В этой подгруппе пациентов за время наблюдения было зарегистрировано 35 случаев инфаркта миокарда (ИМ). У 122 пациентов (57%) произошло увеличение выраженности стенокардии — из III ФК в IV ФК. Снижение САД и ДАД в этой подгруппе соста-

вило 10 и 18 мм рт.ст., соответственно. Степень стеноза коронарных артерий >70% по данным КАГ была у всех 122 пациентов. В этой подгруппе пациентов за время наблюдения было зарегистрировано 110 случаев ИМ и 10 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (табл. 1).

Обсуждение

Между двумя патологическими состояниями — ИБС и АГ — существует тесная взаимосвязь, поскольку они оба связаны с работой сердца как насоса. От эффективности и напряженности работы сердечной мышцы (до определенных пределов) зависит уровень АД. В свою очередь сократимость миокарда зависит от его наполняемости (преимущественно в диастолу) и степени проходимости коронарных артерий. Наличие препятствия в коронарных артериях (преимущественно из-за стенозирования атеросклеротическими бляшками) снижает эффективность работы сердечной мышцы.

Наше исследование было посвящено изучению клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения пациентов с сопутствующей АГ в зависимости от выраженности снижения АД.

Известно, что наличие стенокардии ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий [7]. В регистр CLARIFY было включено 32105 пациентов из 45 стран. Наблюдение за ними проводилось в среднем в течение 24 мес. У 4056 пациентов (20%) были симптомы стенокардии и у 5242 (25,8%) имелись симптомы ишемии миокарда по данным неинвазивного обследования. В группе с симптомами стенокардии в 12,2% случаях была зарегистрирована кардиоваскулярная смерть или ИМ. Была или нет АГ в данной группе пациентов, не известно. В нашем исследовании за 44 мес. наблюдения среди 214 пациентов, несмотря на проведенное стентирование коронарных артерий, было зарегистрировано 145 случаев ИМ и 10 случаев ОНМК (72,4% твердых конечных точек). Такое большое число кардиоваскулярных событий можно объяснить несколькими обстоятельствами: 1) выраженность коронарного атеросклероза (у всех пациентов было стенозирование коронарных артерий >70%); 2) соответственно анатомическим изменениям коронарных артерий у всех пациентов были выраженные проявления стенокардии (3 ФК); 3) сопутствующая АГ у всех пациентов, существенно повышающая потребность миокарда в кислороде и усугубляющая ишемию миокарда.

Следует обратить внимание на следующий факт взаимоотношения стенокардии и степени снижения АД. В группе пациентов без изменения ФК стенокардии было отмечено достоверное снижение уровня САД в среднем на 18 мм рт.ст., в то время как в группе

Таблица 1

**ФК стенокардии и уровни АД
у пациентов в начале и в конце исследования**

ФК стенокардии и осложнения	Число пациентов	Δ САД, мм рт.ст.	Δ ДАД, мм рт.ст.
III ФК → III ФК	92	18*	14
ИМ	35		
ОНМК	0		
III ФК → IV ФК	122	10*	18
ИМ	110		
ОНМК	10		

Примечания: * — $p < 0,05$, Δ — разница между показателями давления в начале и в конце исследования.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

пациентов с увеличением ФК стенокардии до 4 класса снижение уровня САД было выражено меньше — всего на 10 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Наши результаты в определенной степени согласуются с данными мета-регрессионного анализа, включившего 123 исследования и 613815 пациентов [4]. Авторами было показано, что снижение относительного риска событий пропорционально снижению АД — снижение САД (но не ДАД!) на каждые 10 мм рт.ст. приводило к значимому снижению относительного риска кардиоваскулярных событий на 20%, риска ИБС на 17% и риска ОНМК на 27%.

Наши данные в некоторой степени перекликаются с результатами широко обсуждаемого сегодня исследования ISCHEMIA, в котором было продемонстрировано, что реваскуляризация коронарных артерий существенно не влияет на прогноз пациентов со стабильной стенокардией напряжения [8, 9].

Анализируя результаты нашего исследования, можно предположить, что у пациентов с более выраженным снижением САД удалось предотвратить больше кардиоваскулярных событий (ИМ), чем в группе с менее выраженным снижением САД. По уровню ДАД, несмотря на то что наполнение коронарных артерий осуществляется преимущественно в диастолу, значимой разницы выявлено не было.

Ограничения исследования: малое число включенных в исследование пациентов; применение телефонного метода опроса пациентов.

Заключение

Сочетание выраженного атеросклероза коронарных артерий с явными клиническими проявлениями стенокардии напряжения у пациентов с АГ приводит к неблагоприятным исходам, несмотря на проведенное стентирование коронарных артерий. Недостаточ-

ный контроль САД у пациентов со стабильной стенокардией напряжения приводит к большему числу осложнений, преимущественно в виде ИМ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G, Manolis A. European Society of Hypertension. Scientific Newsletter Update on Hypertension Management. Hypertension and coronary heart disease. 2018. nr. 68.
2. Bhatt D, Steg P, Ohman E, et al. for the REACH Registry Investigators JAMA. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
3. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016;388:2142-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Rosendorff C, Lackland D, Allison M, et al. 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. Circulation. 2015;131:e435-470. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.045.
7. Steg P, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. Data From the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med. 2014;174:1639-51. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3773.
8. Newman J, Alexander K, Gu X, et al. Baseline Predictors of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Systolic Blood Pressure Goal Attainment After 1 Year in the ISCHEMIA Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12:e006002. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006002.
9. Hochman J. International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA): Primary Report of Clinical Outcomes. <http://ISCHEMIA> Trial Results. (Nov. 19, 2019).

Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин

Баев В. М.¹, Вагапов Т. Ф.², Шмелева С. А.¹

Цель. Исследование клинических проявлений и характера нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при артериальной гипертензии (АГ) у мужчин трудоспособного возраста.

Материал и методы. Объект исследования — 74 мужчины с АГ в возрасте 30-50 лет и 41 мужчина без АГ. Изучали продолжительность АГ и регулярность приема гипотензивных препаратов. Анализировали частоту жалоб, ассоциированных с хроническим заболеванием вен (ХЗВ), объективные признаки ХЗВ, их выраженность и тяжесть, структурные и функциональные параметры поверхностных, глубоких и перфорантных вен нижних конечностей по данным триплексного ультразвукового ангиосканирования. Исследовали частоту и выраженность факторов общего сердечно-сосудистого риска между пациентами с АГ и объективными признаками ХЗВ и пациентами с АГ без ХЗВ.

Результаты. У мужчин 30-50 лет с АГ отмечена высокая частота жалоб (68%), ассоциированных с ХЗВ: тяжесть и чувство распирания в ногах к концу дня, уменьшение болевого синдрома после отдыха, сочетание болей, судорог и отеков при длительном стоянии. Объективные признаки ХЗВ фиксируют у 83,8% мужчин с АГ, и чаще всего телеангиэктазии (38%) и отек (24%). У мужчин с АГ диагностируют более тяжелые проявления ХЗВ, чем для мужчин без АГ. Эпизодический болевой синдром и вечерние окололодыжечные отеки при АГ отмечается соответственно в 1,8 раза и в 4 раза чаще, чем у мужчин без АГ. Наличие ХЗВ при АГ не связано с факторами общего сердечно-сосудистого риска. АГ у мужчин характеризуется большим диаметром вен нижних конечностей, наличием патологических рефлюксов, неравномерностью и извитостью вен, наличием тромботических масс и посттромботическим поражением. Наряду с увеличенной скоростью кровотока в глубоких и перфорантных венах голени, при АГ зафиксирована низкая скорость в магистральных глубоких венах бедра, что доказывает наличие венозной недостаточности даже в состоянии покоя. Ортостаз у мужчин с АГ увеличивает частоту рефлюксов поверхностных вен в 2-4 раза, что доказывает скрытую венозную недостаточность.

Заключение. АГ характеризуется увеличением частоты и тяжести субъективных и объективных признаков ХЗВ, что указывает на коморбидность данной патологии.

Ключевые слова: мужчины, коморбидность, артериальная гипертензия, хронические заболевания вен.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ²ФКУЗ МСЧ МВД России по Пермскому краю, Пермь, Россия.

Баев В. М.* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета ДПО, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Вагапов Т. Ф. — зам. начальника госпиталя, ORCID: 0000-0003-2849-4236, Шмелева С. А. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФДПО, ORCID: 0000-0001-8274-0480.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
VMBaev@Hotmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БПВ — большая подкожная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББВ — задняя большеберцовая вена, ИМТ — индекс массы тела, МВД — Министерство внутренних дел, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВД — перфорантные вены бедра Додда, ПВК — перфорантные вены голени Коккета, САД — систолическое артериальное давление, СВГ — мышечные (суральные) вены голени, СПС — сафено-подколенное соустье, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХЗВ — хронические заболевания вен, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CEAP — Clinic, Etiology, Anatomy, Pathogenesis, VCSS — Venous Clinical Severity Score, VDS — Venous Disability Score.

Рукопись получена 13.04.2019

Рецензия получена 28.05.2019

Принята к публикации 24.06.2019



Для цитирования: Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3258.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3258

Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men

Baev V. M.¹, Vagapov T. F.², Shmeleva S. A.¹

Aim. To study the clinical manifestations and characteristics of lower extremity chronic venous disorders (CVD) in working-age men with hypertension (HTN).

Material and methods. The study included 74 men with HTN at the age of 30-50 years and 41 men without HTN. HTN duration and regularity of antihypertensive medication intake were studied. We analyzed complaints and objective signs associated with CVD, their severity, structural and functional parameters of superficial, deep and perforator veins of the lower extremities using the triplex ultrasound. The prevalence and severity of cardiovascular risk factors among patients with HTN and CVD and patients with HTN and without CVD were analyzed.

Results. Men aged 30-50 with HTN showed a high prevalence of complaints (68%) associated with CVD: evening heaviness and fullness in the legs; pain decrease at rest; a combination of pain, spasm and swelling in long-time standing. Objective signs of CVD were recorded in 83,8% of men with HTN (most often — telangiectasia (38%) and swelling (24%)). Men with HTN were diagnosed with more severe manifestations of CVD than men without HTN. In patients with HTN, episodic pain and

evening perimalleolar swelling were 1,8 and 4 times more likely, respectively, than in men without HTN. The presence of CVD and HTN was not associated with cardiovascular risk factors. HTN in men was characterized by a large-diameter veins, pathological reflux, vein tortuosity, the presence of thrombotic masses and post-thrombotic lesions. In patients with HTN, along with an increased blood flow velocity in the deep and perforator veins of the lower leg, a low velocity in the deep femoral veins was observed. This is the evidence of venous insufficiency even at rest. Orthostasis in men with HTN increased the frequency of reflux in superficial veins by 2-4 times, which proves latent venous insufficiency.

Conclusion. HTN is characterized by an increase in the frequency and severity of symptoms and signs of CVD, which indicates their comorbidity.

Key words: men, comorbidity, hypertension, chronic vein disorders.

Relationships and Activities: not.

¹E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm; ²The Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Perm Krai, Perm, Russia.

Baev V.M. ORCID: 0000-0001-9283-8094, Vagapov T.F. ORCID: 0000-0003-2849-4236, Shmeleva S.A. ORCID: 0000-0001-8274-0480.

For citation: Baev V.M., Vagapov T.F., Shmeleva S.A. Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3258. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3258

Received: 13.04.2019 **Revision Received:** 28.05.2019 **Accepted:** 24.06.2019

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается одной из самых актуальных научно-практических проблем в связи с высоким уровнем заболеваемости, большой частотой сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, которые признаны главными причинами смертности населения в Российской Федерации [1]. Коморбидная патология при АГ еще в большей степени увеличивает риск осложнений и летальность, что, в свою очередь, несет дополнительный рост социально-экономических потерь для общества и государства в целом по причине утраты трудоспособности и высокой инвалидизации пациентов, дорогостоящей диагностики и лечения [2]. Особое значение имеет коморбидность АГ с хроническими сосудистыми заболеваниями, в т.ч. заболеваниями вен, так как сосуды рассматриваются в качестве одного из главных органов-мишеней для АГ [3-5]. Ранее было показано, что наличие признаков хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией существенно снижает их трудоспособность и качество жизни [6]. Однако в настоящее время остается мало изученной проблема коморбидности АГ и заболеваний вен нижних конечностей, даже несмотря на то, что артериальная и венозная системы являются единым комплексом кровообращения, а среди взрослого населения Российской Федерации ХЗВ имеют высокую распространенность — 63% у женщин и 37% у мужчин [7].

Цель исследования — изучить клинические проявления и характер нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при АГ у мужчин трудоспособного возраста.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины с АГ. Объем исследования — 115 человек. Предмет исследования — венозное кровообращение нижних конечностей. Тип исследования — одномоментный и динамический (дистальная и проксимальная компрессия вен, проба Вальсальвы и с ортостатической нагрузкой).

Для решения поставленных задач были сформированы две группы — тестовая (74 пациента с АГ) и контрольная (41 пациент без АГ) [8]. Критерии включения в тестовую группу: добровольцы мужского пола в возрасте 30-50 лет, наличие АГ. В дальнейшем, для выявления зависимости развития ХЗВ от общих факторов сердечно-сосудистого риска)

из числа пациентов тестовой группы были выделены 1-я (62 пациента с АГ и объективными признаками ХЗВ) и 2-я группа (12 пациентов с АГ без ХЗВ).

Критерии включения в контрольную группу: добровольцы мужского пола в возрасте 30-50 лет, отсутствие АГ. Критерии исключения для пациентов обеих групп: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних двух недель; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты; цирроз печени; панкреатиты; язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены; переломы и операции на нижних конечностях; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга, хроническая сердечная недостаточность. Критерии включения и невключения в исследование подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”.

Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 6 от 28 июня 2017г). Все участники дали письменное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Клиническая характеристика мужчин с артериальной гипертензией. АГ у пациентов тестовой группы была различной степени выраженности: АГ 1 степени была у 42 пациентов, 2 степени — у 26, 3 степени — у 6 пациентов. Из числа пациентов тестовой группы 58 человек знают о наличии у них АГ, но только 17 (23%) пациентов принимают гипотензивную терапию постоянно. Медиана продолжительности АГ в данной группе (со слов пациентов) составила 5 (3-10 лет). У 16 (22%) человек АГ диагностирована впервые. Обследованные нами пациенты с АГ характеризовались большим весом тела, ИМТ, окружностью талии, концентрацией глюкозы плазмы и общего холестерина (табл. 1).

Клинические методы исследования. Оценку состояния здоровья регистрировали по данным анамнеза:

Таблица 1

Сравнительная характеристика мужчин тестовой и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n=74	Контрольная группа, n=41	P
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
Возраст, лет	41 (36-44)	40 (36-45)	0,76
Вес, кг	92 (84-100)	82 (75-87)	0,001
САД, мм рт.ст.	146 (140-153)	120 (110-122)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	96 (90-100)	80 (72-82)	0,001
ЧСС, в мин	74 (67-78)	70 (64-74)	0,025
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 (4,50-5,68)	4,60 (4,20-5,30)	0,039
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,30 (4,80-5,60)	4,80 (4,50-5,40)	0,035
ИМТ, кг/м ²	30,0 (28,0-32,0)	26,0 (24,0-29,0)	0,001
Окружность талии, см	100 (92-106)	90 (86-99)	0,001

Примечание: P — уровень значимости различия.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

продолжительность АГ и регулярность (постоянство) приема гипотензивных препаратов.

Параметры сердечно-сосудистой системы оценивали по уровню АД с помощью тонометра A&D UA-777. Регистрировали частоту и выраженность факторов общего сердечно-сосудистого риска (факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней, сахарный диабет, уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания), которые оценивали на основании данных анамнеза, результатов инструментально-лабораторного обследования: анализа крови и мочи, рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), доплерометрического исследования периферических артерий, осмотра глазного дна [1, 2].

Исследование симптомов ХЗВ. Для оценки субъективных признаков ХЗВ нами использована анкета, которая включала основные жалобы и клинические проявления, разработанная на основе классификации CEAP [9]. Осмотр нижних конечностей для выявления объективных признаков ХЗВ проводился пациентам в положении стоя. Учитывали следующие признаки — телеангиоэктазии, варикозно-измененные подкожные вены, отеки, трофические изменения кожи и подкожных тканей, зажившая венозная язва, открытая венозная язва. Выраженность симптомов и тяжесть ХЗВ определяли по сумме баллов, полученных с использованием общепризнанной шкалы клинической тяжести заболевания (VCSS), разработанной в дополнении к CEAP [10]. Ультразвуковое исследование венозного кровообращения нижних конечностей проводили с помощью триплексного ультразвукового сканирование, в разных режимах [11]: для оценки архитектоники вены использовали В-режим; для скоростной оценки кровотока использовали цветное доплеровское картирование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось сов-

местно с сертифицированным врачом отделения ультразвуковой диагностики госпиталя С. В. Летагиной при помощи цветного ультразвукового сканера iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014).

Ультразвуковое ангиосканирование вен обеих нижних конечностей проводилось согласно анатомической локализации, с использованием анатомической номенклатуры, терминология Международного союза флебологов и классификации CEAP [9, 11] — поверхностные вены нижних конечностей: большая подкожная вена (БПВ), малая подкожная вена (МПВ), сафено-подколенное соустье (СПС); —глубокие вены: общая бедренная вена (ОБВ), задняя большеберцовая вена (ЗББВ), мышечные (суральные) вены голени (СВГ); —перфорантные вены: перфорантные вены бедра Додда (ПВД), перфорантные вены голени Коккета (ПВК). Оценивали факт локализации вены; диаметр вены; площадь просвета вены; толщину стенки вены; пиковую скорость кровотока; наличие венозного рефлюкса и его продолжительность; наличие тромботических масс; неравномерное расширение и извитость глубоких и/или поверхностных вен; посттромботическое поражение вен; отсутствие усиления скорости кровотока при дистальной компрессии; наличие ретроградного кровотока при проксимальной компрессии. С целью получения дополнительной информации о состоянии вен использовали функциональные пробы: компрессия вены датчиком; проба Вальсальвы; проксимальная компрессия; дистальная компрессия; ортостатическая проба.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 (StatSoft-Russia, 2009) с помощью непараметрической статистики, т.к. проверка основных изучаемых показателей на вероятность нормальности распределения с помощью критерия Н. Lilliefors, подтвердила их асимметрию ($p < 0,05$). Результаты описательной статистики представлены как медианы

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа субъективных признаков ХЗВ между пациентами тестовой и контрольной групп

Вопрос	Тестовая группа, n=74	Контрольная группа, n=41	P
	Абс., (%)		
Отмечаете вы у себя тяжесть и ощущение распирания в ногах к концу дня, усиливающие под воздействием жаркой погоды или жарком помещении?	33 (45%)	9 (22%)	0,027
Боли и тяжесть в ногах уменьшаются или вовсе исчезают после отдыха в горизонтальном положении или при использовании медицинских компрессионных изделий (чулки, бинты)?	50 (68%)	16 (39%)	0,012
Отмечаете вы у себя отеки (увеличение конечности) на голени и стопах к концу дня?	25 (34%)	6 (6%)	0,046
Боли в ногах, судороги, отеки усиливаются длительном стоянии?	28 (38%)	7 (17%)	0,035

Примечание: P — уровень значимости различия.

Сокращение: ХЗВ — хронические заболевания вен.

Таблица 3

**Результаты сравнительного анализа частоты признаков ХЗВ
при объективном осмотре нижних конечностей между тестовой и контрольной группами**

Объективный признак	Тестовая группа, n=74	Контрольная группа, n=41	P
	Абс., (%)		
C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ	12 (16,2%)	28 (68,2%)	0,001
C1 — телеангиоэктазии или ретикулярные вены	28 (37,8%)	7 (17,1%)	0,035
C2 — варикозно измененные подкожные вены	15 (20,3%)	3 (7,3%)	0,11
C3 — отек	18 (24,3%)	3 (7,3%)	0,045
C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0,76
C5 — зажившая венозная язва	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
C6 — открытая венозная язва	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Примечание: P — уровень значимости различия.

Сокращение: ХЗВ — хронические заболевания вен.

(Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квантилей. Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann-Whitney U-test, сравнение долей и дискретных данных — при помощи таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 . Результаты сравнения долей между группами в динамике оценены по критерию McNemars. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты тестовой и контрольной групп отмечают у себя высокую частоту жалоб, ассоциированных с ХЗВ, однако некоторые жалобы фиксировали чаще в тестовой группе (табл. 2).

Среди пациентов тестовой группы в 6 раз чаще, чем в контрольной группе, фиксировали такие субъективные проявления ХЗВ, как отеки голени и стоп к концу дня. В тестовой группе пациенты в 2 раза чаще жаловались на тяжесть и чувство распирания в ногах к концу дня, уменьшение болевого синдрома после отдыха, сочетание болей, судорог и отеков при длительном стоянии.

Объективный осмотр нижних конечностей выявил в тестовой группе признаки ХЗВ от C1 до C4,

в то время как в контрольной группе только от C1 до C3. В тестовой группе видимые признаки ХЗВ фиксировали у 62 пациентов (83,8%), что 2,5 раза чаще, чем в группе контроля, где ХЗВ диагностированы только у 14 пациентов (34,1%) при $p = 0,001$. В тестовой группе частота телеангиоэктазий и отек (голени или голеностопного сустава) зафиксированы чаще, чем в группе контроля (табл. 3).

Сравнительный анализ тяжести и выраженности признаков ХЗВ по шкале VCSS между тестовой и контрольной группами показал, что значимые различия между группами были получены при сравнении выраженности болевого синдрома и отеков (табл. 4).

Пациенты с АГ в 57% случаев отмечали эпизодический болевой синдром в ногах (не требующий анальгетиков), в 1,8 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы (32%). При АГ 28% пациентов отмечают вечерние лодыжечные отеки, в 4 раза чаще, чем у мужчин тестовой группы (7%). У обследованных нами пациентов таких признаков тяжести ХЗВ, как воспаление, индурация, язвы и случаи применения компрессионной терапии не было зафиксировано.

Сравнительный анализ частоты факторов общего сердечно-сосудистого риска между пациентами АГ

Таблица 4

Результаты анализа таблицы сопряженности между тестовой и контрольной группами в оценке выраженности и тяжести симптомов ХЗВ

Симптомы	Тестовая группа, n=74				Контрольная группа, n=41				P
	Выраженность и тяжесть (баллы)								
	0	1	2	3	0	1	2	3	
	Абс. число случаев								
Боль	32	42	0	0	28	13	0	0	0,017
Варикозно расширенные вены	59	8	7	0	38	2	1	0	0,117
Отек	50	21	2	0	38	3	0	0	0,012
Гиперпигментация	72	2	0	0	41	0	0	0	0,751

Примечание: P — уровень значимости различия.

Сокращение: ХЗВ — хронические заболевания вен.

Таблица 5

Результаты сравнительного анализа количественных структурно-функциональных параметров вен нижних конечностей между тестовой и контрольной группами

Параметр	Тестовая группа, n=74 Me (Q ₁ -Q ₃)	Контрольная группа, n=41	P
МПВ, правая			
Диаметр, мм	2,3 (2,0-2,7)	2,1 (1,7-2,5)	0,042
ОБВ, левая			
Скорость кровотока, см/сек	28,1 (22,8-35,8)	31,4 (25,5-38,0)	0,01
ЗББВ, левая			
Скорость кровотока, см/сек	12,6 (10,4-14,5)	11,2 (9,3-13,8)	0,049
ПВК, правая			
Скорость кровотока, см/сек	9,4 (6,7-12,5)	5,7 (5,1-7,3)	0,013
ПВК, левая			
Площадь просвета, мм ²	5,4 (2,49-7,55)	3,0 (2,0-3,2)	0,04

Примечание: P — уровень значимости различия.

Сокращения: ЗББВ — задняя большеберцовая вена, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВК — перфорантные вены голени Коккета.

с внешними признаками ХЗВ и без ХЗВ не выявил различий, что позволяет утверждать — наличие ХЗВ при АГ не связаны с частотой и выраженностью факторов риска. Отмечено, что развитие ХЗВ не зависит от продолжительности АГ. Частота ожирения, основного фактора риска развития ХЗВ, наблюдалась с одинаковой частотой.

Ангиоскопия исследуемых вен показала, что качественные параметры тестовой и контрольной группы не имели различий. Например, частота патологических рефлюксов (>0,5 сек) в поверхностных венах достигала 10%, в глубоких — 1,4%, в перфорантных венах — 33%. Венозные рефлюксы выявляли в 3-4 раза чаще в тестовой группе, чем в контрольной группе, но достоверность не показала различий. Посттромботические поражения поверхностных и глубоких вен, наличие тромботических масс отмечено в 1,4% случаев, в перфорантных венах подобных признаков не выявлено. Такой признак ХЗВ, как неравномерное расширение и/или извитость вен, у пациентов тестовой группы отмечался в поверх-

ностных венах в 6,8% случаев, глубоких — в 8,1% случаев, перфорантных венах — до 17,8-33% случаев.

Изучение количественных параметров ангиоскопии выявило у пациентов с АГ изменения скорости кровотока, диаметра вен и их площади (табл. 5, приводятся результаты с достоверными различиями).

Мы отмечаем, что для АГ характерен больший диаметр поверхностных вен и большая площадь просвета перфорантных вен, чем в группе контроля. Наряду с увеличенной скоростью кровотока в глубоких и перфорантных венах голени, характерным для АГ, является низкая скорость кровотока в магистральных глубоких венах бедра, что указывает на наличие венозной недостаточности даже в состоянии покоя.

В ортостазе ангиоскопия поверхностных и глубоких вен зафиксировала увеличение числа рефлюксов в 2-4 раза. Но значимое увеличение отмечено лишь в поверхностных венах — с 8% до 18%, тогда как в тестовой группе — с 3% до 10% (p=0,027 по критерию McNemars).

Обсуждение

Ранее проведенные немногочисленные исследования при АГ показали, что венозный и артериальный кровотоки имеют общие патогенетические механизмы в виде повышенного артериального и венозного давления, изменения регуляции тонуса и емкости сосудов, нарушения микроциркуляции органов и систем [12-14]. Результаты изучения венозного кровообращения при АГ показали связь АГ и изменений венозного кровотока, в т.ч. нижних конечностей, прежде всего в изменении тонуса и емкости вен [15]. Были выявлены характерные для АГ изменения вен нижних конечностей — ослабление растяжимости и емкостной реакции за счет ослабленного ответа веноконстриктора на разгрузку барорецептора [11]. На вероятную связь АГ и варикозного поражения вен указал Mäkiavaara LA, который обнаружил более высокую распространенность поражения вен у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. при АГ [16]. В. Matić в 2016 г. выявил у пациентов с АГ и хронической венозной недостаточности нижних конечностей общие факторы риска [17]. Таким образом, полученные нами данные указывают, что АГ чаще сочетается с признаками ХЗВ и нарушениями венозного кровотока нижних конечностей. Результаты фактически указывают на высокую вероятность коморбидности АГ и ХЗВ. АГ сочетается с более выраженной клинической картиной ХЗВ. Данная коморбидность увеличивает риск негативного прогноза жизни и здоровья мужчин трудоспособного возраста, что требует разработки новых стратегий в оценке сердечно-сосудистых рисков и новых подходов в выборе методов лечения данной коморбидности.

Заключение

1. Для АГ у мужчин 30-50 лет характерна высокая частота жалоб (68%), ассоциированных с ХЗВ: тяжесть и чувство распирания в ногах к концу дня, уменьшение болевого синдрома после отдыха, сочетание болей, судорог и отеков при длительном стоянии. Объективные признаки ХЗВ фиксируют у 83,8% мужчин с АГ, для которых характерны телеангиоэктазии (38%) и отек (24%).

2. При АГ выявлены более тяжелые проявления ХЗВ, чем для мужчин без АГ. Эпизодический болевой синдром и вечерние окололодыжечные отеки при АГ отмечаются, соответственно, в 1,8 раза и в 4 раза чаще, чем у мужчин без АГ. Наличие ХЗВ при АГ не связано с выраженностью и частотой факторов сердечно-сосудистого риска.

3. АГ у мужчин отличается большим диаметром вен нижних конечностей, наличием патологических рефлюксов, неравномерностью и извитостью вен, наличием тромботических масс и посттромботическим поражением. Наряду с увеличенной скоростью кровотока в глубоких и перфорантных венах голени, АГ характеризуется низкой скоростью в магистральных глубоких венах бедра, что доказывает наличие венозной недостаточности даже в состоянии покоя. Ортостатическая нагрузка при АГ сопровождается увеличением частоты рефлюксов поверхностных вен в 2-4 раза, что подтверждает скрытую венозную недостаточность.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE. Arterial hypertension. Cardiology: national leadership. M. GEOTAR-Media. 2015:382-98. (In Russ.) Шляхто ЕВ, Конради АО, Звартау НЭ. Артериальная гипертензия. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2015:382-98. ISBN 978-5-9704-2845-0.
- Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. Therapeutic archive. 2018;9:4-7. (In Russ.) Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. Терапевтический архив. 2018;9:4-7. doi:10.26442/terarkh20189094-7.
- Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial'naya Gipertenziya. 2016;22(5):432-40. (In Russ.) Чесникова АИ., Батушин ММ, Терентьев ВП. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;5:432-40. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
- Safar ME. Arterial and Venous Systems in Essential Hypertension. Springer. 1987. 323p. ISBN 978-94-009-3303-3.
- Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. Int J Hypertens. 2013;808353. doi:10.1155/2013/808353.
- Baev VM, Vagapov TF. Comorbid arterial hypertension and chronic venous diseases in men: the impact on work efficiency and quality of life. Arterial'naya Gipertenziya. 2018;24(5):556-61. (In Russ.) Баев ВМ., Вагатов ТФ. Снижение работоспособности и качества жизни при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):556-61. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-556-561.
- Zolotukhin I, Seliverstov E, Shevtsov Y, et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2017;54(6):752-8. doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
- ESH/ESC. 2013; Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013 ESH/ESC. Eur. Heart J. 2013;Vol.34:2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Journal of Vascular Surgery. 2004;6:1248-52. doi:10.1016/j.jvs.2004.09.027.
- Vasquez MA, Munschaer CE. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. Phlebology. 2008;23(6):259-75. doi:10.1258/phleb.2008.008018.
- Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. Real Time. M. 2007. 398p. (In Russ.) Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Реал Тайм. М. 2007. 398 с. ISBN: 978-5-903025-14-5.
- Pfisterer L, König G, Hecker M et al. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. Vasa. 2014;2:88-99. doi:10.1024/0301-1526/a000335.
- Gouloupoulou S, DeRuisseau KC, Carhart R, et al. Limb venous compliance responses to lower body negative pressure in humans with high blood pressure. Journal of Human Hypertension. 2012;26:306-14. doi:10.1038/jhh.2011.27.
- Klimczak D, Jazdzewski K, Kuch M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. Blood Press. 2017;26(1):2-8. doi:10.3109/08037051.2016.1167355.
- Tuyev V, Khlynova OV. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. Russian Journal of Cardiology. 2003;5:39-41. (In Russ.) Тывев АВ, Хлынова ОВ. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Российский кардиологический журнал. 2003;5:39-41. doi:10.15829/1560-4071-2003-5-39-41.
- Mäkiavaara LA, Ahti TM, Luukkaala T, et al. Arterial disease but not hypertension predisposes to varicose veins: venous. Phlebology. 2008;3:142-6. doi:10.1258/phleb.2007.007058.
- Matić B, Matic A, Djuran V, et al. Frequency of Peripheral Arterial Disease in Patients With Chronic Venous Insufficiency. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(1):e20781. doi:10.5812/ircmj.20781.

Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности

Шаварова Е. К.¹, Кобалава Ж. Д.¹, Ежова Н. Е.¹, Хомова И. А.¹, Баздырева Е. И.²

Ремоделирование миокарда относится к факторам, повышающим риск сердечно-сосудистых событий у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Структурно-функциональные изменения миокарда могут быть следствием не только отчетливого влияния гемодинамических причин, но и ряда метаболических нарушений.

Цель. Анализ ассоциаций инсулинорезистентности и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в когорте молодых пациентов с нелеченой неосложненной АГ и высоким нормальным артериальным давлением (АД).

Материал и методы. В когортное поперечное исследование включено 105 человек, у которых проанализированы клиничко-демографические, антропометрические характеристики, выполнены биохимический анализ крови (креатинин, калий, липидный спектр, глюкоза, инсулин, мочевиная кислота) с расчетом индексов инсулинорезистентности (HOMA-IR, METs-IR, TyG), анализ крови на гликированный гемоглобин, определяли соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи. Всем обследованным измеряли офисное АД, выполняли суточное мониторирование АД, эхокардиографию с технологией 2D-спекл трекинг.

Результаты. Медиана возраста составила 23 года, 85% мужчин. Избыточную массу тела или ожирение имели 51%, 39% — дислипидемию, 21% — инсулинорезистентность. Признаки ремоделирования ЛЖ наблюдались у 38 (40%) обследованных, из них у 32 (34%) — концентрическое ремоделирование, у 5 (5%) — концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), у 1 (1%) — эксцентрическая ГЛЖ, нарушение глобального продольного систолического стрейна ЛЖ у 44 (47%) лиц молодого возраста с АГ и предгипертензией. При ступенчатом многофакторном регрессионном анализе независимым предиктором нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ оказался индекс TyG ($b=0,38$, $p=0,001$).

Заключение. В когорте молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД отмечается высокая частота как инсулинорезистентности, метаболических нарушений, так и ранних признаков ремоделирования ЛЖ и субклинического снижения его систолической функции. Индекс TyG, доступный для расчета на основании рутинного биохимического обследования, является независимым фактором, влияющим на глобальную продольную деформацию ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодые, предгипертензия, инсулинорезистентность, гипертрофия левого желудочка, нарушение деформации левого желудочка, глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка, 2D-спекл трекинг эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Шаварова Е. К.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-9503-9236, Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Ежова Н. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-4382-1397, Хомова И. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-8121-9965, Баздырева Е. И. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5937-3042.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alisheva@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГПС — глобальная продольная деформация, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТС — относительная толщина стенок, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТГ — триглицериды, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ФВ — фракция выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 01.03.2020

Рецензия получена 09.03.2020

Принята к публикации 13.03.2020



Для цитирования: Шаварова Е. К., Кобалава Ж. Д., Ежова Н. Е., Хомова И. А., Баздырева Е. И. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3774.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3774

Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance

Shavarova E. K.¹, Kobalava Zh. D.¹, Yezhova N. E.¹, Khomova I. A.¹, Bazdyreva E. I.²

Cardiac remodeling refers to factors that increase the risk of cardiovascular events in patients with hypertension (HTN). Changes in myocardial structure and function can be caused not only by hemodynamic causes, but also a number of metabolic disorders.

Aim. To analyze the associations of insulin resistance and left ventricular (LV) remodeling in a cohort of young patients with untreated uncomplicated hypertension and high normal blood pressure (BP).

Material and methods. The presented cohort cross-sectional study included 105 subjects. We analyzed clinical, demographic and anthropometric characteristics, performed a biochemical panel (creatinine, potassium, lipid profile, glucose, insulin, uric acid) with the estimation of insulin resistance scores (HOMA-IR, METs-IR, TyG), a glycosylated hemoglobin test. Urine albumin-to-creatinine ratio was determined. Office and 24-hour ambulatory BP measurement and two-dimensional speckle-tracking echocardiography were performed in all patients.

Results. The median age was 23 years (men — 85%); 51% of participants were overweight or obese, 39% had dyslipidemia, 21% — insulin resistance. Signs of LV remodeling were observed in 38 (40%) subjects: 32 (34%) — concentric remodeling, 5 (5%) — concentric LV hypertrophy (LVH), 1 (1%) — eccentric LVH. Defects of LV systolic global longitudinal strain (GLS) were observed in 44 (47%) young patients with HTN and preHTN. Stepwise multivariate regression analysis revealed that the TyG index was an independent predictor of LV GLS defects ($b=0,38$, $p=0,001$).

Conclusion. In a cohort of young patients with HTN and high normal blood pressure, there is a high prevalence of insulin resistance, metabolic disorders, and early signs of LV remodeling and subclinical systolic dysfunction. The TyG index, available for estimation by routine biochemical tests, is an independent factor affecting the LV GLS.

Key words: hypertension, young patients, prehypertension, insulin resistance, left ventricular hypertrophy, left ventricular strain, left ventricular systolic global longitudinal strain, two-dimensional speckle-tracking echocardiography.

Relationships and Activities: not.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Shavara E. K. ORCID: 0000-0002-9503-9236, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Yezhova N. E. ORCID: 0000-0003-4382-1397, Khomova I. A. ORCID: 0000-0002-8121-9965, Bazdyreva E. I. ORCID: 0000-0002-5937-3042.

Received: 01.03.2020 **Revision Received:** 09.03.2020 **Accepted:** 13.03.2020

For citation: Shavara E. K., Kobalava Zh. D., Yezhova N. E., Khomova I. A., Bazdyreva E. I. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3774. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3774

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) в молодом возрасте и отсутствие убедительных доказательств снижения абсолютного риска сердечно-сосудистых событий (ССС) на фоне многолетней медикаментозной коррекции уровня артериального давления (АД) у молодых требуют изучения всего спектра субклинических гемодинамических, структурно-функциональных и метаболических нарушений, которые могут оказать потенциальное влияние на прогноз, и, возможно, стать аргументом в пользу раннего назначения лекарственной терапии. В 2018г опубликован анализ проспективной когорты исследования CARDIA, в которое включались лица моложе 40 лет, где подтвержден повышенный риск развития СССР у лиц с уровнем АД, превышающим 130/80 мм рт.ст. по сравнению с лицами с нормотонией при длительном наблюдении (медиана — 19 лет) [1]. Одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — еще во Фрамингемском исследовании продемонстрировано, что увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) на каждые 50 г увеличивает относительный сердечно-сосудистый риск у женщин на 49%, а у мужчин на 57% [2]. В развитие ГЛЖ вносят вклад не только гемодинамические, но и метаболические факторы. Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях многократно подтверждена роль инсулинорезистентности в развитии структурно-функциональных изменений миокарда. Американской Ассоциацией клинических эндокринологов сформулирована концепция о хронических заболеваниях, ассоциированных с дизгликемией, в которой инсулинорезистентность определяется как первая стадия, которую последовательно сменяют предиабет, диабет 2 типа, а замыкает континуум стадия сосудистых осложнений. [3].

Поскольку ГЛЖ скорее ассоциирована с диастолической дисфункцией ЛЖ, а нарушения глобальной сократительной способности ЛЖ, как правило, отсутствуют [4], при изучении роли метаболических нарушений в развитии доклинических морфофунк-

циональных изменений миокарда особое внимание должно уделяться более чувствительным методам диагностики снижения систолической функции ЛЖ. Прогностическое значение изменения деформации ЛЖ, оцененное по спекл-трекинг эхокардиографии, а также поиск эффективных профилактических стратегий у молодых лиц с АГ и предгипертензией, остаются предметом активной научной дискуссии. “Золотым стандартом” оценки деформации миокарда в динамике остается магнитно-резонансная томография (МРТ) с мечеными молекулами, однако ее применение в широкой практике ограничено стоимостью и низкой доступностью. Дополнение рутинного эхокардиографического исследования технологией 2D-спекл-трекинг, валидированной по МРТ, позволяет количественно оценить глобальную и регионарную сократительную функцию миокарда путем анализа пространственного смещения пятен, генерируемых ультразвуковым лучом и волокнами миокарда. Методика уже внедрена в действующие алгоритмы обследования пациента с кардиомиопатиями, после пересадки сердца, при проведении кардиотоксической химиотерапии, однако ее место в обследовании молодых лиц с АГ требует дальнейшего изучения. Целью нашего исследования явился анализ ассоциаций инсулинорезистентности и ремоделирования ЛЖ в когорте молодых пациентов с нелеченой неосложненной АГ и предгипертензией.

Материал и методы

Исследование выполнялось на базе медицинского центра РУДН. В рамках диспансеризации студентов и сотрудников в возрасте от 18 до 45 лет проводилось двукратное измерение офисного АД с интервалом в 2 недели, которое выполнено у 965 человек, при этом у 57 (5,9%) диагностирована АГ, 64 (6,6%) имели значения АД, соответствовавшие уровню высоких нормальных. Проведение исследования одобрено Этическим Комитетом РУДН. Из этих 121 человек 105 согласились продолжить обследование в рамках исследования и подписали информированное согласие

на участие в нем, им выполнено суточное мониторирование АД, при этом у 11 выявлена гипертония “белого халата”, и они не включались в дальнейшее наблюдение. Полный спектр лабораторно-инструментальных обследований проведен 94 пациентам с неосложненной эссенциальной АГ, диагностированной при клиническом измерении АД и/или по данным суточного мониторирования АД. Критериями включения являлись клиническое АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или среднедневное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или средненочное АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. К критериям исключения отнесены наличие в анамнезе ССС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, инсульт, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью); фибрилляция предсердий; скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин при расчете по формуле СКД-EPI; любые формы вторичной АГ; гипертония “белого халата”; обострение/декомпенсация хронических заболеваний; сахарный диабет 2 типа; ампутация конечностей.

Всем пациентам проводился сбор анамнестических, демографических, антропометрических данных. Оценка употребления соли, фастфуда, алкоголя выполнялась по структурированному опроснику. Биохимический анализ крови включал креатинин, калий, липидный спектр, глюкозу, инсулин, мочевую кислоту. Определяли гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), а также соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи.

Оценка инсулинорезистентности. Для подтверждения снижения чувствительности тканей к инсулину рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), предложенный Matthews DR, et al. (1985) и продемонстрировавший высокую корреляцию с результатами определения инсулинорезистентности, полученными при гиперинсулинемическом эугликемическом клэмп [5]. Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в HOMA-IR, определяли как превышение 75 перцентиля его кумулятивного популяционного распределения в популяции взрослых людей 20-60 лет, без диабета, $HOMA-IR > 2,7$ считали подтверждением инсулинорезистентности.

Альтернативными способами оценки инсулинорезистентного статуса было определение:

— индекса ТГ/Г, предложенного Simental-Mendía L, et al. (2008) и рассчитываемого как $\ln(\text{триглицериды натощак, мг/дл} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл} / 2)$. За пограничный уровень, характеризующий нормальную чувствительность к инсулину, брали 8,29 [6];

— индекса METS-IR, предложенного Bello-Chavolla O, et al. и рассчитываемого как $\ln((2 \times \text{Глю-$

$\text{коза натощак}) + \text{ТГ натощак}) \times \text{ИМТ}) / (\ln(\text{ХС ЛВП}))$, где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности [7].

Эхокардиография. Всем пациентам выполняли оценку структурно-функционального состояния миокарда при стандартной эхокардиографии на аппарате VIVID-7 (General Electric, США). Проводилось исследование по общепринятому протоколу в В-режиме, М-режиме, режимах импульсного (PW) и постоянного доплера (CW), цветового доплеровского картирования с оценкой конечного диастолического и конечного систолического размеров ЛЖ (конечный диастолический размер и конечный систолический размер, соответственно), конечного диастолического объема, конечного систолического объема, ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, размеров левого и правого предсердий, соответственно, рассчитывали индекс объема левого предсердия, размеров правого желудочка, систолического давления в легочной артерии. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R (1986) и индексировали к площади поверхности тела (m^2) [8]. Критериями гипертрофии ЛЖ считали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ≥ 95 г/ m^2 у женщин, ≥ 115 г/ m^2 у мужчин. Классификация типов ремоделирования ЛЖ проводилась по методу, предложенному Ganau A (1992) [9]. С целью оценки диастолической функции определяли максимальную скорость пика Е, отношение Е/А, среднюю скорость пика е'ср в режиме тканевого доплера, отношение Е/е'ср, индекс объема левого предсердия, максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Всем пациентам проводили оценку глобальной продольной деформации (ГПСС) ЛЖ (GLPS LV — Global Peak Systolic Strain of the left ventricle) методом спекл-трекинг эхокардиографии. Из апикального доступа были получены изображения 4-, 2- и 3-камерных позиций. ГПСС ЛЖ рассчитывался автоматически. Нормальными значениями ГПСС ЛЖ считалось значение $> -20\%$ [10].

Суточное мониторирование АД выполнялось по стандартной методике с использованием монитора VPlab с технологией Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород, Россия).

Статистический анализ. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 10.0. Количественные переменные, отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде $m \pm SD$. Для описания количественных переменных при ненормальном распределении использовались медиана (Me) и 25; 75 перцентили (межквартильный интервал — МИ). Достоверность различий оценивали по непараметри-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика группы лиц с неосложненной эссенциальной АГ молодого возраста

Параметр	n=94
Возраст, лет	23 [21; 25]
Мужчины, n (%)	80 (85)
Раса:	
европеоиды, n (%)	85 (90,5)
негроиды, n (%)	5 (5,3)
монголоиды, n (%)	3 (3,2)
испанцы/латиноамериканцы, n (%)	1 (1,0)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	32 (34)
Семейный анамнез АГ, n (%)	67 (71)
Масса тела, кг	81,8±17,0
ИМТ, кг/м ²	25,9±4,8
ИМТ ≥25 кг/м ² , n (%)	48 (51)
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	16 (17)
ОТ, см	88,3±13,5
Абдоминальное ожирение по ОТ, n (%)	30 (32)
ОБ, см	100,9±10,9
ОТ/ОБ	0,86 [0,78; 0,91]
ОТ/рост	0,48 [0,44; 0,54]
Курение, n (%)	36 (38)
Употребление фастфуда не менее 1 р/нед., n (%)	45 (48)
Употребление соли более 5 г/сут., n (%)	45 (48)
рСКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м ²	100,7±15,4
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г	4 [0; 7]
ОХ, ммоль/л	4,6±1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,4]
Дислипидемия, n (%)	37 (39)
Мочевая кислота, ммоль/л	345,8±70,8
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,3]
Инсулин, мкЕд/мл	8,1 [5,4; 12,3]
Индекс НОМА-IR	2,0±1,2
Индекс ТГ/Г	8,3±0,6
Индекс METS-IR	38,0±8,3
HbA _{1c} , %	5,1±0,3

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОХ — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

ческим критериям Вилкоксона и Манн-Уитни. Сравнение данных в трех подгруппах выполнялось с применением однофакторного дисперсионного анализа (one way Analysis Of Variance), а также теста Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони или критерием Тьюки. Для оценки взаимосвязи между показателями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена или линейный корреляционный коэффициент Пирсона в зависимости от характера выборки. Для оценки независимости взаимосвязей между признаками использовался пошаговый регрессионный

анализ. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованной группы представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 23 года, что объясняется организацией процесса скрининга — в исследование включались, преимущественно, студенты РУДН, обследованные в рамках диспансеризации, 85% были мужчинами. Более половины обследованных имели избыточную массу тела или ожирение, причем абдоминальный тип распределения жировой ткани согласно окружности талии наблюдался у 32%. У 34% при опросе отмечен семейный анамнез ранних ССС. Дислипидемия выявлена у 39%. Более трети пациентов курили. Две трети пациентов (67%) имели маскированную АГ и диагноз АГ подтверждался данными суточного мониторирования АД. Офисное систолическое артериальное давление (САД) составило $133,4 \pm 15,7$ мм рт.ст. и $77,5 \pm 12,7$ мм рт.ст. диастолическое АД (ДАД). При суточном мониторировании АД зарегистрированы среднесуточные цифры САД $134,3 \pm 14,5$ мм рт.ст., ДАД $77,0$ [73,0; 85,5].

Признаки ремоделирования ЛЖ обнаружены у 38 (40%) обследованных, при этом преобладало выявление концентрического ремоделирования — у 32 (34%), концентрическая ГЛЖ диагностирована у 5 (5%) человек, эксцентрическая ГЛЖ — у 1 (1%). С целью оценки функциональных нарушений ЛЖ определяли ГПСС ЛЖ. Доклиническое снижение систолической функции ЛЖ при нормальных значениях ФВ ЛЖ наблюдалось у 44 (47%) лиц молодого возраста с АГ и предгипертензией.

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена оценивали уровень HbA_{1c} в обследованной популяции, не выявлено превышения HbA_{1c} >5,7%, соответствующего предиабету. Инсулинорезистентность (НОМА-IR >2,7) диагностирована у 20 (21%) пациентов. Чувствительность к инсулину определялась также с использованием индексов TyG и METS-IR. Вся выборка была разделена на квартили по каждому из трех индексов инсулинорезистентности (табл. 2). В полученных подгруппах проведено сравнение клинико-демографических, антропометрических характеристик, результатов лабораторных методов обследования и показателей структурно-функционального состояния миокарда. Статистически значимых различий половозрастной структуры подгрупп, уровней клинического и среднесуточного САД и ДАД, ФВ ЛЖ выявлено не было. Во всех случаях от нижнего квартиля к верхнему отмечалось нарастание ИМТ и ОТ, как и доли лиц с абдоминальным ожирением в структуре подгруппы. Нарушения липидного обмена достоверно более значимо были

Таблица 2

Сравнение структурно-функциональных параметров ЛЖ в зависимости от распределения между квартилями индексов инсулинорезистентности

Индекс НОМА-IR					
	1-й квартиль (n=21)	2-й квартиль (n=23)	3-й квартиль (n=23)	4-й квартиль (n=22)	p
ИМТ, кг/м ²	21,2±2,2	23,3±1,6	27,1±2,0	31,9±3,9	<0,001
ОТ, см	75,9±7,8	81,3±6,6	90,9±5,9	105,5±9,2	<0,001
ФВ ЛЖ, %	60,3±5,2	60,0±4,6	59,4±5,4	60,8±5,6	НД
ТМЖП, см	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	НД
ТЗСЛЖ, см	1,0 [0,8; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	НД
ИММЛЖ, г/м ²	81,6 [71,4; 87,5]	86,4 [71,6; 95,6]	83,9 [78,0; 104,4]	88,0 [82,8; 100,7]	НД
ОТС	0,39±0,05	0,41±0,08	0,45±0,09	0,43±0,11	НД
ГПСС ЛЖ, %	-20,5±1,5	-20,1±1,3	-19,9±2,6	-20,0±3,0	НД
Индекс METS-IR					
	1-й квартиль (n=23)	2-й квартиль (n=24)	3-й квартиль (n=23)	4-й квартиль (n=23)	p
ИМТ, кг/м ²	21,2±2,2	23,3±1,6	27,1±2,0	31,9±3,9	<0,001
ОТ, см	75,9±7,8	81,3±6,6	90,9±5,9	105,5±9,2	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,4±5,3	60,3±5,3	59,3±4,7	59,5±4,9	НД
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [1,0; 1,2]	<0,001
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,95 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	81,5 [63,1; 89,4]	87,5 [71,7; 96,4]	86,8 [80,5; 101,2]	87,0 [78,0; 109,1]	НД
ОТС	0,38±0,06	0,41±0,09	0,41±0,05	0,47±0,12	0,003
ГПСС ЛЖ, %	-20,9±2,2	-20,2±2,0	-19,9±1,4	-19,4±2,8	НД
Индекс TyG					
	1-й квартиль (n=23)	2-й квартиль (n=23)	3-й квартиль (n=25)	4-й квартиль (n=23)	p
ИМТ, кг/м ²	23,8±3,5	24,9±5,0	26,9±5,5	27,8±4,0	0,015
ОТ, см	82,1±10,2	82,3±11,9	92,2±13,6	95,3±12,9	0,001
ФВ ЛЖ, %	60,6±4,9	60,0±5,4	60,4±5,1	59,6±4,8	НД
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	НД
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	0,012
ИММЛЖ, г/м ²	87,3 [68,7; 101,9]	81,7 [74,4; 89,7]	86,2 [78,1; 93,8]	88,4 [81,0; 111,9]	НД
ОТС	0,37±0,06	0,42±0,07	0,42±0,09	0,45±0,11	0,014
ГПСС ЛЖ, %	-21,1±2,4	-20,5±1,6	-19,9±1,7	-18,6±2,3	0,003

Сокращения: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ГПСС ЛЖ — глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка.

выражены в верхнем квартиле при делении обследованных по НОМА-IR. ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, относительная толщина стенок (ОТС), ГПСС ЛЖ не менялись в зависимости от квартиля НОМА-IR. Статистически значимых отличий ИММЛЖ между квартилями не получено и для двух других индексов инсулинорезистентности. При этом ОТС нарастала от нижнего к верхнему квартилю индексов METS-IR и TyG, а для последнего продемонстрировано и достоверно более значимое ухудшение деформации ЛЖ в верхнем квартиле.

Затем мы выделили 4 подгруппы в зависимости от наличия двух характеристик одновременно: инсулинорезистентности по индексу TyG и избыточной массы тела или ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м²). Для данного анализа из индексов ИР был выбран именно TyG, поскольку по данным межквартильного анализа он обладал большей взаимосвязью с показателями

ремоделирования ЛЖ, чем НОМА-IR и при этом не демонстрировал прямой зависимости от ИМТ, как METS-IR. У представителей первой группы отсутствовали как инсулинорезистентность, так и избыточная масса тела/ожирение, во второй и третьей были отклонения лишь одной из характеристик: ИМТ ≥ 25 кг/м² при отсутствии инсулинорезистентности или наличие инсулинорезистентности при нормальном ИМТ, соответственно. Пациенты из четвертой подгруппы характеризовались и инсулинорезистентностью, и избыточной массой тела/ожирением. В качестве порогового уровня индекса TyG выбрано значение 8,29. Результаты сравнения подгрупп представлены в таблице 3.

Группы статистически значимо различались по ОТС и ГПСС ЛЖ, но не по ИММЛЖ, хотя для последнего показателя и прослеживается тенденция к большей величине у лиц с инсулинорезистент-

Таблица 3

Сравнение подгрупп в зависимости от наличия инсулинорезистентности и избыточной массы тела/ожирения

	ИМТ в норме, нет ИР (n=32)	ИМТ повышен, нет ИР (n=18)	ИМТ в норме, есть ИР (n=14)	ИМТ повышен, есть ИР (n=30)	p
Возраст, лет	23,5±1,4	24,2±2,1	23,9±3,3	27,1±1,4	НД
Пол, ж (%)	7 (22)	2 (11)	2 (14)	3 (10)	НД
ИМТ, кг/м ²	21,8±0,3	28,7±0,4	22,8±0,6	29,8±0,3	<0,001
ОТ, см	77,5±6,4	94,4±9,0	80,2±7,6	99,9±10,6	<0,001
ОБ, см	92,7±9,5	106,7±12,3	94,3±6,2	108,0±9,7	<0,001
САДкл, мм рт.ст.	130,5±14,5	128,7±10,9	136,7±15,1	137,4±17,6	НД
ДАДкл, мм рт.ст.	76,5±11,7	73,2±8,6	79,7±14,1	80,2±13,5	НД
САД24, мм рт.ст.	133,6±12,3	132,8±12,4	134,5±13,9	136,3±16,0	НД
ДАД24, мм рт.ст.	82,1±9,2	75,4±4,0	81,3±13,9	80,3±14,0	НД
ИММЛЖ, г/м ²	82,0 [69,3; 91,8]	82,6 [77,8; 102,1]	87,0 [75,4; 94,1]	87,0 [79,9; 109,8]	НД
ОТС	0,38±0,07	0,41±0,05	0,42±0,09	0,46±0,10	0,007
ГПСС ЛЖ, %	-20,9±2,3	-20,7±1,2	-19,1±1,5	-19,2±2,2	0,005

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САДкл — клиническое систолическое артериальное давление, ДАДкл — клиническое диастолическое артериальное давление, САД24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАД24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ГПСС ЛЖ — глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка.

Таблица 4

Корреляции индексов инсулинорезистентности с антропометрическими и демографическими характеристиками

	HOMA-IR	TyG	METS-IR
Возраст, лет*	0,012	0,178	0,202
ИМТ, кг/м ²	0,248*	0,323*	0,928**
ОТ, см	0,373**	0,456**	0,852**

Примечание: * — указано ρ (Spearman), для остальных — r (Pearson) * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 5

Результаты многофакторного регрессионного анализа ассоциации продольной деформации ЛЖ с клиническими, гемодинамическими и эхокардиографическими параметрами

	b	p
Индекс TyG	0,38	0,001
Индекс METS-IR	- 0,18	0,49
ОТ	0,11	0,66
Офисное САД	0,12	0,62
Среднее офисное АД	0,29	0,22
ИММЛЖ	0,13	0,36

Сокращения: ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

ностью. При разделении выборки только по критерию наличия инсулинорезистентности (т.е. при слиянии подгрупп 1 и 2, 3 и 4) различия по ИММЛЖ остаются статистически незначимыми ($p=0,087$). При проведении множественного сравнения ОТС и ГПСС ЛЖ между подгруппами с применением поправки Бонферрони статистически значимые различия были выявлены лишь между первой и четвертой подгруппами.

При корреляционном анализе все три индекса инсулинорезистентности были закономерно взаимосвязаны с наличием ожирения по ИМТ и ОТ (табл. 4). Также изучены силы взаимосвязей между значениями индексов инсулинорезистентности и характеристик ремоделирования левого желудочка. Ассоциации HOMA-IR со структурными характеристиками ЛЖ были статистически значимыми лишь для ТЗСЛЖ ($r=0,238$, $p<0,05$) и ОТС ($r=0,235$, $p<0,05$) и сравнительно слабыми. Для индексов TyG и METS-IR были установлены более сильные связи с показателями ремоделирования ЛЖ, такими как ТМЖП,

ТЗС ЛЖ, ОТС, ГПСС ЛЖ, связь с ИММЛЖ оказалась статистически значимой только для METS-IR.

Для переменных, между которыми были выявлены наиболее сильные взаимосвязи при корреляционном анализе, мы провели однофакторный регрессионный анализ, где в роли переменной-предиктора выступал один из индексов ИР, а в качестве зависимой переменной — одна из характеристик ЛЖ. Индекс TyG оказался статистически значимым предиктором изменения ГПСС ЛЖ ($r=0,46$, $p=0,005$), ИММЛЖ ($r=0,32$, $p=0,02$), ТМЖП ($r=0,31$, $p=0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,30$, $p=0,03$), а METS-IR — как ГПСС ЛЖ ($r=0,46$, $p=0,005$), ИММЛЖ ($r=0,42$, $p=0,002$), ТМЖП ($r=0,52$, $p=0,00006$), ТЗСЛЖ ($r=0,44$, $p=0,001$), так и ОТС ($r=0,31$, $p=0,03$). Индекс HOMA-IR не был ассоциирован с ГПСС ЛЖ, при этом отмечены его связи с ИММЛЖ ($r=0,40$, $p=0,003$), ТМЖП ($r=0,48$, $p=0,0004$), ТЗСЛЖ ($r=0,38$, $p=0,006$), так и ОТС ($r=0,33$, $p=0,02$).

С целью оценки вклада антропометрических, метаболических, гемодинамических факторов в субклиническое изменение систолической функции ЛЖ провели ступенчатый многофакторный регрессионный анализ. Возраст и пол не оказались значимыми предикторами изменения ГПСС ЛЖ и в модель включены не были. В качестве предикторов приняты индексы TyG, METS-IR, HOMA-IR, ОТ, офисное САД, офисное среднее АД, ИММЛЖ, а в качестве зависимой переменной — ГППСС ЛЖ (табл. 5). Независимым предиктором нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ оказался индекс TyG ($b=0,38$, $p=0,001$). Таким образом, после включения в уравнение регрессии САД, ОТ, ИММЛЖ именно индекс TyG остается значимым фактором уменьшения глобальной продольной деформации ЛЖ.

Обсуждение

Согласованная позиция экспертов относительно необходимости назначения медикаментозной терапии молодым с неосложненной АГ отсутствует, поскольку у таких пациентов затруднительно провести исследование с оценкой прогноза в связи с длительностью ожидания жестких конечных точек [11]. Тем не менее ряд эпидемиологических исследований с многолетним периодом наблюдения подтвердили, что у молодых пациентов с АД $>130/80$ мм рт.ст., так же как и в более старших возрастных группах, существует отчетливая связь уровня АД с отдаленным риском ССС и смертности [12, 13]. Возможно, раннее начало терапии способно предупредить развитие более тяжелой АГ и поражений органов, обусловленных гипертонией, обычно не подвергающихся полному обратному развитию при поздно начатом лечении [14, 15].

В данной популяции необходим поиск ориентиров, позволяющих определить дебют морфофункциональных нарушений, обусловленных АГ, предпочтительно до развития ГЛЖ — одного из независимых факторов неблагоприятного прогноза среди лиц с диагностированной АГ. В качестве одного из таких параметров может рассматриваться оценка глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененная при спекл-трекинг эхокардиографии. В работе Navarini S, et al. продемонстрировано, что у детей и подростков при сравнении группы АГ и нормотонии (средний возраст 14 и 11 лет) при отсутствии изменений объемных показателей ЛЖ и фракции выброса ЛЖ отмечается значительное снижение ГПСС ЛЖ в группе АГ [16]. Более детально разобрав механику ЛЖ, Sengupta S, et al. обнаружили в своей работе, что в группе пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ наблюдается снижение пикового продольного стрейна ЛЖ в субэндокардиальных и субэпикардиальных отделах, а огибающий стрейн ЛЖ снижается в субэпикардиальных зонах, при этом радиальный стрейн ЛЖ не отличается между группами. Субэндокардиально-субэпикарди-

альный градиент огибающей деформации ЛЖ в обеих группах коррелировал с радиальным стрейном ЛЖ. Таким образом, при снижении продольного укорочения ЛЖ утолщение стенок ЛЖ при АГ происходит позже из-за относительно сохраненной огибающей деформации ЛЖ [17]. В нашем исследовании ранние нарушения систолической функции, оцененные по снижению деформации ЛЖ, выявлены почти у половины молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД. При оценке распространенности различных типов ремоделирования обнаружено, что в данной популяции преобладает повышение относительной толщины стенок ЛЖ без увеличения массы миокарда ЛЖ, то есть концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Одной из интересных находок явилась высокая частота маскированной АГ (67% обследованных), фенотипа гипертонии, диагностируемого у пациентов с нормальными значениями офисного АД и повышенными значениями амбулаторного АД. Это может быть объяснено тем, что медиана возраста обследованной популяции составила 23 года, а распространенность маскированной АГ среди молодых пациентов выше, чем среди лиц среднего возраста. Таким образом, еще раз подтверждена ценность дополнения клинического измерения АД суточным мониторингом АД у молодых лиц.

В рутинной практике диспансеризация здоровых лиц не предполагает выполнение суточного мониторинга АД, между тем при маскированной АГ гораздо чаще выявляются нарушения углеводного, липидного обмена и бессимптомное поражение органов-мишеней по сравнению с лицами с истинной нормотонией [18, 19]. В связи с этим нами проведен анализ частоты встречаемости инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR, которая оказалась достаточно высокой — каждый пятый имел признаки нарушения чувствительности тканей к инсулину. Определение инсулина не входит в рутинное обследование пациента с АГ, что не позволяет рассчитывать индекс HOMA-IR, потому необходим поиск новых скрининговых тестов для оценки чувствительности тканей к инсулину. К таким новым инструментам относятся индексы TyG и METS-IR, рассчитываемые по показателям липидного спектра и гликемии. Предиктивная ценность индекса TyG продемонстрирована в исследовании da Silva A, et al. — частота симптомной ИБС была на 16% выше в верхнем тертиле индекса TyG ($9,9\pm0,5$) по сравнению с нижним тертилем ($8,3\pm0,3$) [20].

Влияние инсулинорезистентности на структурно-функциональные параметры миокарда подтверждено в ряде клинических исследований. Так, в двух поперечных популяционных исследованиях обнаружена взаимосвязь степени повышения инсулинорезистентности, оцененной по индексу HOMA-IR, с выраженностью ГЛЖ, рассчитанной по результатам

MPT [21, 22]. В другом крупном поперечном исследовании подтверждена ассоциация более высоких значений индекса HOMA-IR со снижением глобального продольного стрейна ЛЖ, причем связь не зависела от наличия ожирения [23]. Lin JL, et al. (2018), подтвердив связь инсулинорезистентности с ремоделированием ЛЖ в китайской популяции, также не обнаружили отличий в группах и ИМТ выше и ниже 23 кг/м² [24]. В исследовании CARDIA, где анализировали когорту молодых лиц, именно в группе нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с группой нормогликемии отмечена наибольшая относительная толщина стенок ЛЖ и наименьшие значения глобального продольного стрейна ЛЖ при выполнении эхокардиографии через 25 лет после первоначального обследования [13]. К ограничениям исследования CARDIA можно отнести проведение сравнительного статистического анализа параметров ремоделирования ЛЖ лишь в группах, отличающихся степенью нарушения метаболизма глюкозы (нормогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) без оценки влияния инсулинорезистентности. Проспективный анализ динамики параметров ремоделирования ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности выполнен Сау-венбергс Н, et al. [25]. В нем продемонстрировано, что более высокие уровни инсулина и его повышение в течение 5-летнего периода наблюдения у лиц среднего возраста ассоциировались с более выраженным нарушением деформации ЛЖ, оцененного по глобальному продольному стрейну, и снижением фракции выброса ЛЖ, а также ухудшением диастолической функции ЛЖ (E/e'), повышением индекса массы миокарда ЛЖ. Для подтверждения справедливости подобных тенденций в когорте молодых лиц с предгипертонией и АГ необходимо проведение дополнительных исследований.

В нашей работе при делении группы по квартилям индексов METS-IR и TuG отмечено нарастание ОТС от группы с наименьшими значениями индексов к группе с наибольшими, причем у группы верхнего квартиля индекса TuG определялось достоверно более значимое снижение деформации ЛЖ. Подобная закономерность подтверждена и в корреляционном анализе, при котором обнаружены ассоциации ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС и ГПСС ЛЖ с индексами METS-IR и TuG, а индекса HOMA-IR с ОТС и ТЗСЛЖ ЛЖ. При меньшей силе взаимосвязей индекса TuG со структурными показателями, корреляция индекса с ГПСС ЛЖ оказалась более сильной при большем уровне статистической значимости по сравнению с METS-IR и, тем более с HOMA-IR, у которого связь с ГПСС ЛЖ была незначительной. Важным вопросом является, что же определяет развитие ранних признаков ремоделирования ЛЖ у лиц с АГ молодого возраста в большей степени — ожирение или инсулинорези-

стентность. В обследованной нами популяции в группе без инсулинорезистентности и ожирения значения ОТС и ГПСС ЛЖ были минимальными, достоверно последовательно повышаясь от группы ожирения без инсулинорезистентности к группе инсулинорезистентности без ожирения, являясь максимальными в группе с наличием обоих факторов. В обследованной группе лиц с предгипертонией и АГ отмечалась достаточно высокая частота абдоминального ожирения — 32%, при том что ИМТ ≥ 30 кг/м² регистрировался у 17% пациентов. При этом включение ОТ в регрессионную модель оценки роли индекса TuG в развитии ранних структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ не снижало его прогностической ценности, индекс TuG остается независимым предиктором уменьшения глобальной продольной деформации ЛЖ у молодых лиц с АГ.

Современная парадигма снижения риска ССС делает акцент на раннюю, доклиническую диагностику заболеваний сердечно-сосудистой системы и первичную профилактику осложнений. Тем не менее актуальные алгоритмы терапевтического вмешательства разработаны лишь для пациентов с уже развившимися заболеваниями. Исключения составляют рекомендации по отказу от курения, польза которого убедительно доказана, и коррекции дислипидемии, причем назначение гиполипидемической терапии сопровождается снижением риска ССС лишь на 30% [26]. Ряд исследователей объясняют сохранение остаточного риска на фоне терапии статинами именно наличием снижения чувствительности к инсулину [27–30]. Известно, что задолго до развития симптомных сердечно-сосудистых заболеваний начинаются процессы ремоделирования миокарда. Важную роль в появлении и прогрессировании поражения миокарда — метаболической кардиомиопатии — может играть инсулинорезистентность. Нечувствительные к инсулину кардиомиоциты в условиях ишемии, повышенной нагрузки давлением, повреждения миокарда хуже поглощают глюкозу и не способны переключить метаболизм с окисления жирных кислот на более энергетически эффективное окисление глюкозы, ограничивая возможности миокарда к адаптации [31]. Компенсаторное усиление метаболизма жирных кислот сопровождается повышенным потреблением кислорода, снижением эффективности работы кардиомиоцитов и развитием липотоксичности, ухудшением свободно-радикального профиля, развитием субклинического воспаления, микро- и макроvasкулопатии [32, 33]. В связи с этим современные клинические рекомендации делают акцент на раннее выявление и профилактику таких факторов риска, как АГ, ожирение, нарушения углеводного обмена [34]. Требуются дополнительные проспективные исследования, изучающие перспективы немедикаментозной и медикаментозной кор-

рекции АГ и инсулинорезистентности у лиц молодого возраста с начальными степенями повышения АД.

Заключение

В когорте молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД отмечается высокая частота как инсулинорезистентности, метаболических нарушений, так и ранних признаков ремоделирования ЛЖ и субклинического снижения его систолической функции. Индекс инсулинорезистентности TuG , доступный для расчета на основании рутинного биохимического обследования, является независимым фактором, влияющим на глобальную продольную деформацию ЛЖ в популяции молодых лиц с предгипертонией и АГ. Данный индекс сохраняет свою значимую предска-

тельную ценность в отношении снижения ГПСС ЛЖ даже при включении в уравнение регрессии ОТ. Поскольку ранние нарушения углеводного обмена могут вносить весомый вклад в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии они должны учитываться при разработке профилактических стратегий. Требуется проспективные исследования для изучения эффективности назначения антигипертензивной терапии молодым лицам с АГ и нарушением продольной деформации ЛЖ в отношении снижения риска ССС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Yano Y, Reia JP, Colangelo LA, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018;320(17):1774-82. doi:10.1001/jama.2018.13551.
- Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, et al. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:508-13.
- Mechanick JL, Garber AJ, Grunberger G, et al. Dysglycemia-based chronic disease: An American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement. *Endocr Pract.* 2018;24:995-1011. doi:10.4158/PS-2018-0139.
- Edwardsen T, Rosen BD, Pan L, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging — the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Am Heart J. 2006;151:109-14.
- Matthews DR. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- Simental-Mendia LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6:299-304. doi:10.1089/met.2008.0034.
- Bello-Chavolla O, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a Novel Score to Evaluate Insulin Sensitivity, Is Predictive of Visceral Adiposity and Incident Type 2 Diabetes. *Eur J Endocrinol* 2018;178(5):533-44. doi:10.1530/EJE-17-0883. Epub 2018 Mar 13.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-8.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *JACC.* 1992;19(7):1550-8.
- Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4):489-92. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.013. Epub 2014 Aug 13.
- Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ.* 2011;342:d643. doi:10.1136/bmj.d643.
- Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ.* 2011;342:d1104. doi:10.1136/bmj.d1104.
- Kishi S, Gidding SS, Reis JP, et al. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: the CARDIA study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:105-14. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.033. Epub 2016 Aug 17.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension.* 2012 Nov;60(5):1117-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400. Epub 2012 Sep 24.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blockers. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1685-97. Epub 2006 Mar 14.
- Navarini S, Bellsham-Revell H, Chubb H, et al. Myocardial deformation measured by 3-Dimensional speckle tracking in children and adolescents with systemic arterial hypertension. *Hypertension.* 2017 Dec;70(6):1142-1147. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09574. Epub 2017 Oct 30.
- Sengupta SP, Caracciolo G, Thompson C, et al. Early impairment of left ventricular function in patients with systemic hypertension: New insights with 2-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J.* 2013 Jan-Feb;65(1):48-52. doi:10.1016/j.ihj.2012.12.009. Epub 2012 Dec 26.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006 May;47(5):846-53. Epub 2006 Mar 27.
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 17;66(20):2159-2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
- da Silva A, Caldas A, Hermsdorff H, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jul 11;18(1):89. doi:10.1186/s12933-019-0893-2.
- Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 May;3(3):257-63. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.911438. Epub 2010 Mar 5.
- Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 23;61(16):1698-706. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.053.
- Ho JE, McCabe EL, Wang TJ, et al. Cardiometabolic traits and systolic mechanics in the community. *Circ Heart Fail.* 2017 May;10(5). pii: e003536. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003536.
- Lin JL, Sung KT, Su CH, et al. Cardiac structural remodeling, longitudinal systolic strain and torsional mechanics in lean and nonlean dysglycemic Chinese adults. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 May;11(5):e007047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007047.
- Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 24;7(7). pii: e008315. doi:10.1161/JAHA.117.008315.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
- Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004;27:781-7.
- Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e52036. doi:10.1371/journal.pone.0052036. Epub 2012 Dec 28.
- Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino HG, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-17.
- Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Hypertension.* 2004;43:1324-31.
- Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014 Jan;19(1):1-13. doi:10.1007/s10741-013-9387-6.
- Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 15;51(2):93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021.
- Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017 Mar 15;113(4):389-398. doi:10.1093/cvr/cvx012.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025. Epub 2017 Apr 28.

Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA₂DS₂VASc — существует ли проблема в клинической практике?Баранова Е.И.^{1,2}, Павлова В.А.², Ионин В.А.^{1,2}, Петрищева Е.Ю.¹, Близняк О.И.², Заславская Е.Л.², Ма И.¹, Скуридин Д.С.¹, Шляхто Е.В.^{1,2}

Цель. Изучить встречаемость пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc в реальной клинической практике, определить основные и дополнительные факторы тромбоземболического риска и частоту применения оральных антикоагулянтов у этих больных.

Материал и методы. Ретроспективное исследование 6575 историй болезней пациентов, госпитализированных за пять лет в терапевтическую клинику. Для определения риска инсульта оценены основные и дополнительные модифицирующие факторы.

Результаты. Из 1160 пациентов с неклапанной ФП у 93 (8,0%) пациентов выявлен 1 балл по шкале CHA₂DS₂VASc за счёт показателей: артериальная гипертензия (87,1%), хроническая сердечная недостаточность (4,3%), сосудистые заболевания (4,3%), сахарный диабет (2,15%) и возраст 65-74 года (2,2%). Дополнительные факторы модификации тромбоземболического риска: дилатация левого предсердия (ЛП) (81,7%), ожирение (40,9%), персистирующая/постоянная ФП (37,6%), протеинурия (26,9%), хроническая болезнь почек (3,2%). Сочетание дополнительных факторов риска — у 61,3%, наиболее частые из которых ожирение, дилатация ЛП, персистирующая/постоянная форма ФП. Антикоагулянты были назначены 72% больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc.

Заключение. В реальной клинической практике пациенты с неклапанной ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc встречаются нередко, наиболее частые факторы риска инсульта у этих больных — артериальная гипертензия, персистирующая или постоянная форма ФП, дилатация ЛП и ожирение. Назначение антикоагулянтов этим пациентам не противоречит современным рекомендациям, однако необходимо дальнейшее проспективное наблюдение с целью определения эффективности и безопасности этой терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, 1 балл по шкале CHA₂DS₂VASc, антикоагулянты.

Отношения и деятельность: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е.И.* — д.м.н., зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии; профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Павлова В.А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ионин В.А. — к.м.н., с.н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии; доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Петрищева Е.Ю. — аспирант, ORCID: 0000-0002-6429-2941, Близняк О.И. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1017-4966, Заславская Е.Л. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Ма И. — м.н.с. НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии института онкологии и гематологии, ORCID: 0000-0002-2339-4263, Скуридин Д.С. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-1541-9248, Шляхто Е.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор; зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ЛП — левое предсердие, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 04.02.2020

Рецензия получена 25.02.2020

Принята к публикации 12.03.2020



Для цитирования: Баранова Е.И., Павлова В.А., Ионин В.А., Петрищева Е.Ю., Близняк О.И., Заславская Е.Л., Ма И., Скуридин Д.С., Шляхто Е.В. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA₂DS₂VASc — существует ли проблема в клинической практике? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3738.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738

Atrial fibrillation and CHA₂DS₂VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice?Baranova E.I.^{1,2}, Pavlova V.A.², Ionin V.A.^{1,2}, Petrishcheva E.Yu.¹, Bliznyuk O.I.², Zaslavskaya E.L.², Ma I.¹, Skuridin D.S.¹, Shlyakhto E.V.^{1,2}

Aim. To study the incidence of nonvalvular atrial fibrillation (AF) in patients with a CHA₂DS₂VASc score of 1 in actual clinical practice, to determine the major and minor risk factors of thromboembolism and the frequency of oral anticoagulant therapy in these patients.

Material and methods. We performed a retrospective analysis of 6575 medical records of patients hospitalized for five years in a therapeutic inpatient unit. To determine the stroke risk, major and minor modifying factors were assessed.

Results. Of 1160 patients with nonvalvular AF, 93 (8,0%) patients had a CHA₂DS₂VASc score of 1: hypertension (87,1%), heart failure (4,3%), vascular

diseases (4,3%), diabetes (2,15%) and age 65-74 years (2,2%); minor modifying factors were as follows: left atrial (LA) dilatation (81,7%), obesity (40,9%), persistent/permanent AF (37,6%), proteinuria (26,9%), chronic kidney disease (3,2%). A combination of minor risk factors was observed in 61,3%, the most common of which were obesity, LA dilatation, persistent/permanent AF. Anticoagulants were prescribed to 72% of patients with a CHA₂DS₂VASc score of 1.

Conclusion. In actual clinical practice, patients with nonvalvular AF with a CHA₂DS₂VASc score of 1 are often found. The most common risk factors for stroke in these patients are hypertension, persistent or permanent AF, LA dilata-

tion, and obesity. The use of anticoagulant therapy in these patients does not contradict current guidelines. However, further prospective follow-up is necessary to determine the effectiveness and safety of this therapy.

Key words: atrial fibrillation, hypertension, CHA₂DS₂VASc score of 1, anticoagulants.

Relationships and Activities: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (№ 17-75-30052).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia.

Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Pavlova V.A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Petrishcheva E. Yu. ORCID:

0000-0002-6429-2941, Bliznyuk O.I. ORCID: 0000-0002-1017-4966, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Ma I. ORCID: 0000-0002-2339-4263, Skuridin D.S. ORCID: 0000-0002-1541-9248, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Received: 04.02.2020 **Revision Received:** 25.02.2020 **Accepted:** 12.03.2020

For citation: Baranova E. I., Pavlova V. A., Ionin V. A., Petrishcheva E. Yu., Bliznyuk O. I., Zaslavskaya E. L., Ma I., Skuridin D. S., Shlyakhto E. V. Atrial fibrillation and CHA₂DS₂VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3738. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца, 3% взрослого населения Западной Европы имеет эту аритмию и распространенность ФП в последние десятилетия увеличивается [1, 2]. ФП значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и является причиной 26% ишемических инсультов, что нередко ведет к утрате трудоспособности или к летальному исходу [1].

Наибольшую пользу пациентам с ФП приносит терапия антикоагулянтами, предупреждающая ишемические инсульты и системные эмболии [3]. В настоящее время преобладает неклапанная форма ФП, не ассоциированная с тяжелым или умеренным митральным стенозом и механическими протезами клапанов. Европейское кардиологическое общество для определения риска инсульта при неклапанной ФП рекомендует использовать шкалу CHA₂DS₂VASc, учитывающую основные факторы риска (ФР) инсульта (застойную хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию (АГ), возраст 65–74 года, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет (СД), предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, или системную эмболию, сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и женский пол [3, 4]). Вместе с тем, существуют и другие ФР инсульта, которые не вошли в данную шкалу: ожирение, ремоделирование сердца, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ во время сна и другие.

Современные рекомендации предписывают назначение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений, предпочтительно, прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с неклапанной ФП при наличии ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин, а у женщин при выявлении ≥3 баллов (IA) независимо от риска кровотечения [3, 4]. Если у пациента с неклапанной ФП 0 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc, то антикоагулянты ему не показаны, т.к. риск инсульта низкий (ПНВ) [3]. Пациенты с неклапанной ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc (женский пол не входит в перечень этих баллов) имеют промежу-

точный риск инсульта, и авторы Европейских рекомендаций советуют рассмотреть целесообразность назначения антикоагулянтов этим пациентам (IIaB) [3]. Вместе с тем, риск инсульта у таких пациентов сравнительно невелик, а риск кровотечений, возникающих при использовании антикоагулянтов, может нивелировать пользу от их применения. В настоящее время рандомизированные клинические исследования у пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc (у женщин с 2 баллами) отсутствуют, вопрос о целесообразности применения антикоагулянтов у этих пациентов остается открытым.

В 2019 году опубликован документ, содержащий мнение рабочей группы экспертов по кардиоваскулярной фармакотерапии Европейского кардиологического общества и совета Общества Кардиологов по инсульту [5]. Этот документ содержит алгоритм принятия решения о назначении антикоагулянтов у больных с 1 баллом (кроме женского пола) по шкале CHA₂DS₂VASc, основанный на сопоставлении риска инсульта и кровотечения. При наличии ≥2 баллов риска кровотечения, т.е., при преобладании риска кровотечения над риском инсульта следует воздержаться от терапии антикоагулянтами, корректировать потенциально модифицируемые ФР кровотечения (АГ, применение нестероидных противовоспалительных средств, злоупотребление алкоголем), после чего вновь провести оценку риска кровотечения и сопоставить с риском инсульта [5] (рис. 1).

Если у пациента с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc риск кровотечения невысок (<2 баллов), то эксперты предлагают выполнить индивидуальную стратификацию риска с учетом основных и дополнительных ФР инсульта. У больных ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и низким риском кровотечения предлагается выделять основные факторы, наличие которых свидетельствует в пользу назначения антикоагулянтов и дополнительные факторы, требующие модификации тромбоэмболического риска [5] (табл. 1).

Вместе с тем, до настоящего времени остается неясным — как часто встречаются больные ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc, какова встречаемость основных ФР инсульта, дополнительных фак-

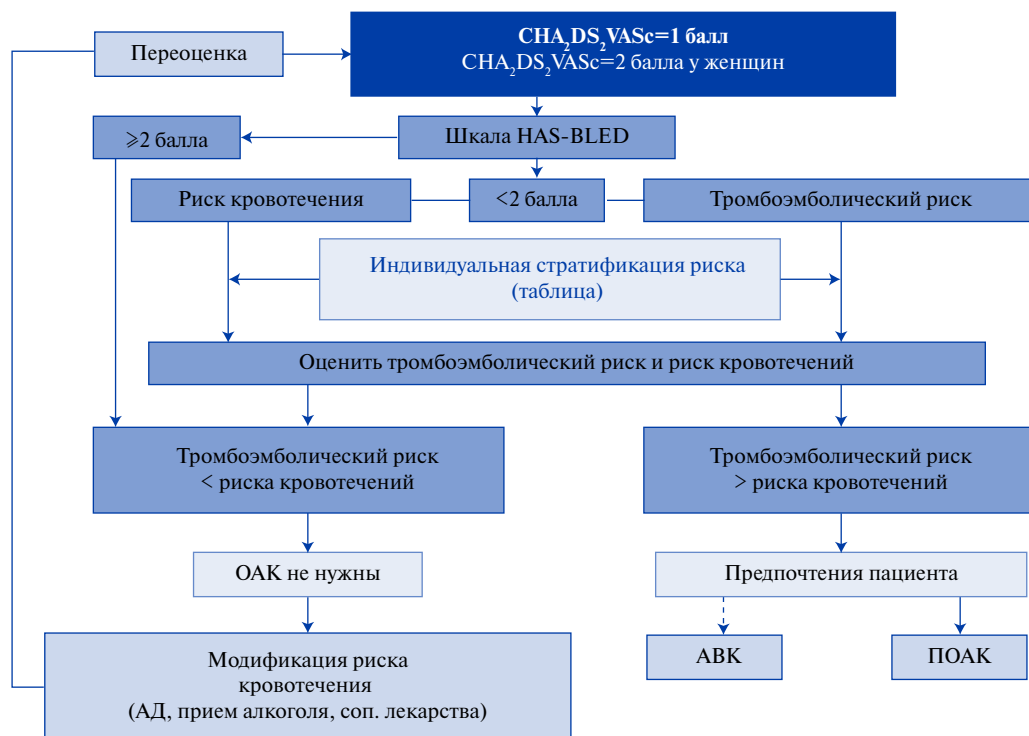


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о назначении антикоагулянтов у больных с ФП и с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc (модифицированный) [5].

Таблица 1
Факторы индивидуальной стратификации риска у больных с ФП и одним баллом по шкале CHA₂DS₂VASc (женский пол не учитывается) [5]

В пользу применения оральных антикоагулянтов (в случае низкого риска кровотечений)
Возраст (>65 лет)
Сахарный диабет 2 типа
ФП (не трепетание предсердий)
Персистирующая/постоянная форма ФП (не пароксизмальная)
Дополнительные факторы модификации тромбоэмболического риска
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)
Протеинурия (>150 мг/24 ч или эквивалентное значение)
СКФ (<45 мл/мин)
Предшественник мозгового натрийуретического пептида (>1400 нг/л)
Положительный тропонин Т или I
Увеличенный объем ЛП (≥73 мл) или диаметр (≥4,7 см)
Пиковая скорость кровотока в ушке ЛП (<20 см/с)
Шкала ABC (возраст/биомаркеры/анамнез заболевания)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий.

торов модификации тромбоэмболического риска и с какой частотой у этих пациентов в реальной клинической практике применяются антикоагулянты.

Цель данного исследования — определить встречаемость пациентов с неклапанной ФП, имеющих сравнительно невысокий риск инсульта (1 балл

по шкале CHA₂DS₂VASc), определить у них основные ФР инсульта, дополнительные факторы модификации тромбоэмболического риска и частоту применения оральных антикоагулянтов.

Материал и методы

Материал данного исследования — 6575 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет в период с 2014 по 2018гг в терапевтическое и кардиологическое отделения университетской клиники города. Все данные, полученные в результате ретроспективного анализа историй болезней, вносились в единую оригинальную базу данных MS Excel, разработанную для данного исследования. Из общего числа историй болезни пациентов с ФП были отобраны истории болезней мужчин с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и женщин с 2 баллами с неклапанной ФП. Результаты анализа распространенности представлены в виде n/общ.n (%), где n — число больных с указанным признаком, общ.n — общее число пациентов, у которых оценивался данный признак, а % — процентная доля из общего числа обследованных. Показатели с нормальным распределением указаны в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.), версия 7.0. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052.

Таблица 2

ФР инсульта у пациентов с неклапанной ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 2 баллами у женщин

Показатель	Мужчины 47/526 (8,9%)	Женщины 46/634 (7,3%)	Всего 93/1160 (8,0%)
Артериальная гипертензия	41/47 (87,2%)	40/46 (87,0%)	81/93 (87,1%)
Возраст 65-74 лет	1/47 (2,1%)	1/46 (2,2%)	2/93 (2,15%)
Сахарный диабет	0/47 (0%)	2/46 (4,3%)	2/93 (2,15%)
ХСН (застойная или ФВ ЛЖ ≤40%)	3/47 (6,4%)	1/46 (2,2%)	4/93 (4,3%)
Сосудистые заболевания (ИМ, атеросклероз периферических артерий и аорты)	2/47 (4,3%)	2/46 (4,3%)	4/93 (4,3%)

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 3

Дополнительные факторы модификации тромбоэмболического риска у пациентов с неклапанной ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 2 баллами у женщин

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Дилатация ЛП (≥73 мл или ≥4,7 см)	46/47 (97,9%)	30/46 (65,2%)	76/93 (81,7%)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	20/47 (42,6%)	18/46 (39,1%)	38/93 (40,9%)
Персистирующая/постоянная формы ФП	23/47 (48,9%)	12/46 (26,1%)	35/93 (37,6%)
Протеинурия (>150 мг/сут.)	12/47 (25,5%)	13/46 (28,3%)	25/93 (26,9%)
ХБП (СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²)	1/47 (2,1%)	2/46 (4,3%)	3/93 (3,2%)
Сочетание дополнительных факторов	32/93 (68,1%)	25/93 (54,3%)	57/93 (61,3%)
Ожирение+дилатация ЛП	6/32 (18,8%)	8/25 (32,0%)	14/57 (24,6%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+дилатация ЛП	7/32 (21,9%)	2/25 (8,0%)	9/57 (15,8%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+ожирение	0/32 (0,0%)	1/25 (4,0%)	1/57 (1,8%)
Ожирение+протеинурия	0/32 (0,0%)	1/25 (4,0%)	1/57 (1,8%)
Протеинурия+дилатация ЛП	0/32 (0,0%)	4/25 (16,0%)	4/57 (7,0%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+дилатация ЛП+протеинурия	4/32 (12,5%)	1/25 (4,0%)	5/57 (8,8%)
Ожирение+протеинурия+дилатация ЛП	5/32 (15,6%)	2/25 (8,0%)	7/57 (12,3%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+ожирение+дилатация ЛП	6/32 (18,8%)	2/25 (8,0%)	8/57 (14,0%)
Ожирение+дилатация ЛП+ХБП	1/32 (3,2%)	1/25 (4,0%)	2/57 (3,5%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+ожирение+дилатация ЛП+протеинурия	3/32 (9,4%)	2/25 (8,0%)	5/57 (8,8%)
Персистирующая/постоянная формы ФП+дилатация ЛП+протеинурия	0/32 (0,0%)	1/25 (4,0%)	1/57 (1,8%)

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ИМТ — индекс массы тела.

Результаты

В период с 2014 по 2018гг в клинику было госпитализировано 1203 пациента с ФП, что составило 18,3% от общего числа больных, в т.ч. мужчин — 540/1203 (44,9%) и женщин — 663/1203 (55,1%). Средний возраст больных с ФП 69,9±10,6 лет. Большинство пациентов имели пароксизмальную форму ФП — 538/1203 (44,7%) и постоянную форму ФП — 456/1203 (37,9%). Реже встречались персистирующая 201/1203 (16,7%) и длительно персистирующая ФП — 8/1203 (0,7%). Клапанные причины (механический протез клапана, митральный стеноз средней и тяжелой степени) встречались у 43/1203 (3,6%), неклапанная форма ФП у большинства пациентов — 1160/1203 (96,4%). Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc — 4,3±1,9 балла, HAS-BLED — 1,5±0,9 балла. Среди больных с неклапанной ФП было 93/1160 (8,0%) мужчин с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и женщин с 2 баллами (вклю-

чая женский пол). Наиболее частым единственным ФР была АГ — 81/93 (87,1%), реже сосудистые заболевания и СД (табл. 2).

При анализе клинических данных пациентов с ФП и АГ в качестве единственного ФР инсульта было установлено, что большинство больных на момент госпитализации имели контролируемую АГ и получали антигипертензивную терапию 70/81 (86,4%): бета-адреноблокаторы — 49/70 (52,7%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 38/70 (30,1%) или антагонисты рецепторов ангиотензина — 28/70 (30,1%).

Анализ дополнительных ФР тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc [5], позволил установить, что наиболее распространенными факторами являются дилатация левого предсердия (ЛП) — 76/93 (81,7%), которая чаще встречалась у мужчин; ожирение — 38/93

Таблица 4

Факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 2 баллами у женщин, получавших терапию антикоагулянтами

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Всего больных, получавших антикоагулянты	30/47 (63,8%)	37/46 (80,4%)	67/93 (72,0%)
Артериальная гипертензия	25/30 (83,3%)	33/37 (89,2%)	58/67 (86,6%)
ХСН (застойная или ФВ ЛЖ ≤40%)	3/30 (10,0%)	1/37 (2,7%)	4/67 (6,0%)
Сосудистые заболевания (ИМ, атеросклероз периферических артерий)	2/30 (6,7%)	2/37 (5,4%)	4/67 (6,0%)
Возраст 65-74 лет	0/30 (0,0%)	1/37 (2,7%)	1/67 (1,5%)
Дилатация ЛП (≥73 мл или 47 мм)	27/30 (90,0%)	24/37 (64,9%)	51/67 (76,1%)
Персистирующая/постоянная формы ФП	19/30 (63,3%)	11/37 (29,7%)	30/67 (44,8%)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	14/30 (46,7%)	15/37 (40,5%)	29/67 (43,3%)
Протеинурия (>150 мг/сут.)	10/30 (33,3%)	10/37 (27,0%)	20/67 (29,9%)

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — левое предсердие, ИМТ — индекс массы тела.

(40,9%); наличие у пациентов персистирующей/постоянной формы ФП — 35/93 (37,6%). Сочетание нескольких дополнительных ФР тромбоэмболий у пациентов с ФП встречалось у 57/93 (61,3%). Наиболее частым было сочетание ожирения и дилатации ЛП — 14/57 (24,6%), в особенности у женщин, а у мужчин чаще сочетались постоянная/персистирующая форма ФП и дилатация ЛП (табл. 3).

Несмотря на минимальное число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc (1 балл у мужчин и 2 балла у женщин), 48/93 (51,6%) пациентов получали терапию антикоагулянтами до госпитализации и 67/93 (72,0%) больным была рекомендована терапия антикоагулянтами при выписке из стационара. У двух больных 2/93 (2,2%), кроме ФП, были и другие показания для терапии антикоагулянтами (тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромб в полости сердца). Среди ФР тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc у пациентов, получавших антикоагулянты, чаще встречалась АГ, а из числа дополнительных ФР — дилатация ЛП (табл. 4).

Анализ риска кровотечений показал, что среди мужчин было 2 пациента с 2 баллами по шкале HAS-BLED, а среди женщин было 5 пациенток с ≥2 баллами по шкале HAS-BLED, все остальные имели <2 баллов. Препараты, назначенные пациентам с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 2 баллами у женщин, были следующие: варфарин — 18/67 (26,9%), апиксабан 40/67 (59,7%), дабигатран 6/67 (8,9%) и ривароксабан 3/67 (4,5%).

Обсуждение

Рекомендации Европейского кардиологического общества 2016г предписывают рассмотреть назначение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и с 2 баллами у женщин (IIaB) [3]. Установлено, что даже единственный ФР инсульта у пациентов с ФП увеличи-

чивает риск тромбоэмболических осложнений. Lip GYN, et al. (2015) установили, что наличие 1 балла по шкале CHA₂DS₂VASc (кроме женского пола) увеличивает риск инсульта в 3,01 раза, а смерти — в 3,12 раза [6]. Терапия антикоагулянтами снижает частоту инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc [7].

В нашем когортном исследовании, проведенном впервые в российской популяции, установлено, что из 1160 пациентов, госпитализированных с неклапанной ФП, больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc было 8%. Доля таких больных в популяции амбулаторных пациентов с ФП составляет ~15% [8]. Различие этих данных обусловлено тем, что госпитализированные больные с ФП нередко старше амбулаторных пациентов и чаще имеют коморбидную патологию.

Мы установили, что самый часто встречающийся единственный ФР инсульта — АГ (87,1%), значительно реже наблюдались другие ФР. По данным Chao T-F, et al. (2015) среди больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc чаще встречались пациенты, у которых единственным ФР инсульта был возраст 65-74 года или АГ [9]. Рекомендации по ведению пациентов с АГ (2018) содержат мнение экспертов о том, что "...антикоагулянты следует использовать для снижения риска инсульта у большинства больных с ФП и АГ, даже у тех пациентов, у которых АГ — единственный дополнительный ФР" (IIa, B) [10]. Chao T-F, et al. (2015) было показано, что у больных с ФП и АГ (единственный ФР) частота тромбоэмболических событий на 100 пациенто-лет составляет 2,2 у мужчин и 1,9 у женщин [9]. АГ приобретает особое значение как ФР инсульта у пациентов старше 50 лет [11]. Метаанализ 9 клинических исследований, проведенный в 2020г, убедительно показал, что наличие АГ и плохой контроль офисного АД — предикторы инсульта и системных эмболий [12]. Следовательно,

при решении вопроса о назначении антикоагулянтов больным с ФП не принимать во внимание этот важный предиктор инсульта, по нашему мнению, неоправданно.

В исследовании, выполненном в Тайване, установлено, что возраст 65-74 года или СД 2 типа — наиболее значимые изолированные ФР тромбоэмболических событий, частота инсультов или системных эмболий у таких больных в среднем ~3 на 100 пациенто-лет [9]. Однако в нашем исследовании пациентов с СД 2 типа или больных 65-74 лет без дополнительных ФР инсульта (без коморбидных заболеваний) было немного, что, вероятно, объясняется особенностью популяции больных стационара, менее вероятно значение расы обследуемых.

В настоящее время нет данных рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих о необходимости применения антикоагулянтов у пациентов с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc. Вместе с тем, в исследования RE-LY и ARISTOTLE включались больные с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc [13, 14].

При решении вопроса о назначении антикоагулянтов больным с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc следует взвешивать риски тромботических и геморрагических осложнений [5]. Частота кровотечений у пациентов с 2 баллами по шкале HAS-BLED составляет 1,88-3,20% в год и ежегодный риск кровотечений превышает тромботический риск, который варьирует от 0,6% до 1,3% у больных с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc [5]. Исходя из этого, по мнению Sulzgruber P, et al. (2019) антикоагулянты не следует применять у пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc при наличии ≥2 баллов по шкале HAS-BLED [5]. При низком риске кровотечений (по шкале HAS-BLED <2 баллов) и риске инсульта в 1 балл по шкале CHA₂DS₂VASc на принятие решения о назначении антикоагулянтов могут повлиять дополнительные ФР (табл. 1).

Дилатация ЛП нами выявлена у 81,7% больных ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc. Этот факт, безусловно, следует принимать во внимание, т.к. ремоделирование ЛП — дополнительный фактор модификации тромбоэмболического риска и его легко диагностировать доступным методом ультразвуковой диагностики. Известно, что дилатация ЛП — следствие не только АГ, но и ожирения, а в нашем исследовании ожирение выявлено у 40,9% больных. Дилатация ЛП способствует развитию персистирующей и постоянной формы ФП, которые обнаружены нами у 37,6% пациентов. У 61,3% пациентов наблюдалось сочетание нескольких дополнительных факторов модификации тромбоэмболического риска, при этом самые частые варианты — сочетание дилатации ЛП с ожирением или с постоянной/персистирующей формой ФП.

В нашем исследовании анализ пиковой скорости кровотока в ушке ЛП не проводился, однако ранее установлено, что снижение скорости этого кровотока (<20 см/сек) — ФР инсульта [15]. Замедление кровотока способствует формированию тромба в ушке ЛП, а пациенты с тромбом в ЛП или в его ушке имеют очень высокий риск церебральных эмболических осложнений (до 16% в год) [16]. Вместе с тем, 50% пациентов с тромбом в ЛП или в его ушке имеют низкое число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc и риск кардиоэмболических осложнений у таких больных может быть недооценен [16].

По мнению авторов метаанализа, в который были включены данные 8 крупнейших исследований, наличие единственного балла по шкале CHA₂DS₂VASc существенно повышает вероятность тромбоэмболических событий, наибольшее значение имеет возраст больных (65-74 года), потому эти пациенты должны получать антикоагулянты [17]. Более того, авторы считают, что и при наличии коморбидной патологии в качестве единственного дополнительного ФР (АГ, СД 2 типа, хроническая сердечная недостаточность и заболеваний атеросклеротического генеза) антикоагулянты, особенно, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) показаны больным с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc [17].

В нашем исследовании установлено, что при выписке из стационара антикоагулянты были назначены 72,0% больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc, причем большинство не имели других показаний для антикоагулянтной терапии (тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов глубоких вен, тромбов в полости сердца). Самым частым единственным ФР инсульта у больных, которым была рекомендована терапия антикоагулянтами, была АГ (86,6%). Кроме того, у многих этих пациентов имелись дополнительные факторы модификации тромбоэмболического риска (дилатация ЛП, постоянная и персистирующая форма ФП, ожирение и патология почек).

При выборе тактики лечения у больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и с дополнительными ФР в пользу назначения антикоагулянтов в сочетании с низким риском кровотечения следует обсудить эту ситуацию с пациентом и совместно принять решение о тактике лечения, а при выборе антикоагулянтной терапии целесообразно предпочесть ПОАК антагонистам витамина К [5]. Если решено не назначать антикоагулянты, то у таких пациентов необходимо наблюдать и ежегодно оценивать число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc, т.к. возраст пациентов увеличивается и могут возникать коморбидные заболевания, т.е. дополнительные ФР инсульта [11]. При числе баллов по шкале CHA₂DS₂VASc ≥2 (без учета женского пола) при отсутствии противопоказаний следует назначить

антикоагулянты, независимо от риска кровотечения по шкале HAS-BLED, т.к. риск инсульта при этом у больных высокий [3].

Ограничение исследования. Нами проведено исследование у пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в клинику, что не вполне отражает встречаемость больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc в популяции; у большинства обследованных не оценивали наличие таких дополнительных факторов модификации тромбоэмболического риска как уровень Nt-proBNP, тропонина Т или I, пиковая скорость кровотока в ушке ЛП.

Заключение

1. Среди госпитализированных в клинику терапевтического профиля 8,0% больных с неклапанной ФП и с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc.

2. Самый частый единственный ФР инсульта у больных с неклапанной ФП и с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc — АГ (87,1%).

3. Дилатация ЛП, ожирение, постоянная или персистирующая формы ФП — наиболее частые фак-

торы модификации тромбоэмболического риска; у 61,3% больных наблюдается сочетание нескольких дополнительных факторов.

4. Антикоагулянты назначены 72,0% больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc, большинство этих пациентов имели АГ.

Таким образом, проблема выявления и лечения пациентов с неклапанной ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc актуальна в реальной клинической практике; такие больные встречаются нередко, а наиболее частые ФР инсульта у этих пациентов — АГ, персистирующая или постоянная форма аритмии, дилатация ЛП и ожирение. Показания для применения оральных антикоагулянтов имеют многие больные с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и необходимы дальнейшие проспективные наблюдения для определения эффективности и безопасности этой тактики лечения.

Отношения и деятельность: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-30052.

Литература/References

1. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:2103-3108. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projection on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51. doi:10.1093/eurheartj/ehd280.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. doi:10.1093/europace/euw295.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
5. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur. Heart J*. 2019;5:171-80. doi:10.1093/ehjcvp/pvz016.
6. Lip GYH, Skjoth E, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1385-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.044.
7. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019;5:64-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvy025.
8. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *JACC. Trends Cardiovasc. Medicine*. 2019;29:427-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.02.008.
11. Chao T-F, Chen S-A, Lip GYH. Recommendations on stroke prevention for patients having a CHA₂DS₂-VASc score of 1 (males) or 2 (females) in 2019 atrial fibrillation guidelines. *Trends Cardiovasc. Medicine*. 2019;29:427-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.02.008.
12. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Stergiou GS. Prognostic value of office blood pressure measurement in patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38:13-20. doi:10.1097/HJH.0000000000002244.
13. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point the decision to anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovasc. Quality Outcomes*. 2011;4:14-21. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958108.
14. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1749-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
15. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:2239-51. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.557.
16. Huang J, Wu SL, Xue YM, et al. Association of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores with left atrial thrombosis with nonvalvular atrial fibrillation: a single center based retrospective study in a cohort of 2695 Chinese subjects. *Hindawi BioMed. Research Intern.* Volume 2017. Article ID 6839589:1-6. doi:10.1155/2017/6839589. 08 Mar 2017.
17. Neefs J, Klammer TA, Krul SPJ, Groot JR. Should every patient with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1 be anticoagulated? A systemic review of 37,030 patients. *Cardiology Review*. 2019;12:249-55. doi:10.1097/CRD0000000000000246.

Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа

Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А., Сафарова А. Ф., Петросян А. Е.

Цель. Изучить фенотипы артериального давления (АД) при клиническом и суточном измерении, определить их ассоциации с параметрами артериальной ригидности и оценить глобальный сердечно-сосудистый риск (ССР) у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материал и методы. В поперечное одноцентровое исследование включен 81 пациент с СД1 без анамнеза артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (39% мужчин, медиана возраста 27 лет, медиана длительности СД — 6 лет). Всем выполнялось рутинное клинико-лабораторное обследование, измерение клинического АД, 24-часовое суточное мониторирование АД периферического АД (BPLab Vasotens), оценка центрального АД и параметров артериальной ригидности методом апplanationной тонометрии. Фенотипы АД анализировали с учетом критериев диагностики АГ ESC/ESH 2018. Оценку ССР проводили по глобальной шкале 10-летнего риска (ESC 2019). Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. Частота истинной АГ составила 6,2%, скрытой — 38,3%. Изолированная ночная АГ отмечена у 30,7% пациентов с клиническим АД $< 140/90$ мм рт.ст. В подгруппе со скрытой АГ преобладали пациенты с нормальным клиническим АД (58,1%), скрытая АГ в большинстве случаев была изолированной диастолической (64,5%). Наличие скрытой АГ ассоциировано с более высокой каротидно-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны (кФСРПВ) (медиана 7,2 vs 6,3 м/с, $p = 0,002$). Наиболее распространенными профилями ночного снижения систолического АД являлись нон-диппер (63,9%) и найт-пикер (16,6%). У 87,7% пациентов зарегистрирован высокий и очень высокий ССР.

Заключение. АГ встречается у 44,5% молодых пациентов с СД1 и характеризуется высокой частотой скрытой, изолированной ночной АГ и нон-диппинга. Скрытая АГ ассоциирована с более высокой кФСРПВ. Высокий и очень высокий 10-летний ССР отмечен у 87,7%.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, суточное мониторирование артериального давления, скрытая артериальная гипертензия, артериальная ригидность, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Ставцева Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0001-9323-4444, Троицкая Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Петросян А. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-2112-864X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
y.stavtseva@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГБХ — гипертензия белого халата, ДАД — диастолическое артериальное давление, кФСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ПОМ — поражение органов-мишеней, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет первого типа, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 29.01.2020

Рецензия получена 16.02.2020

Принята к публикации 11.03.2020



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А., Сафарова А. Ф., Петросян А. Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3729.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3729

Blood pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes

Kobalava Zh. D., Stavtseva Yu. V., Troitskaya E. A., Safarova A. F., Petrosyan A. E.

Aim. To study phenotypes of clinic and 24-hour ambulatory blood pressure (BP), to determine their associations with arterial stiffness parameters, and to assess global cardiovascular risk (CVR) in young patients with type 1 diabetes (T1D).

Material and methods. The presented cross-sectional single-center study included 81 T1D patients without a history of hypertension (HTN) and other cardiovascular diseases (CVD) (men — 39%; median age — 27 years; median duration of T1D — 6 years). All participants underwent a routine clinical and laboratory testing, measurement of clinic and 24-hour ambulatory BP (BPLab Vasotens), assessment of central BP and arterial stiffness parameters using applanation tonometry technique. BP phenotypes were analyzed with diagnostic criteria for HTN by ESC/ESH 2018 guidelines. CVR was assessed using the SCORE 10-year risk calculator (ESC 2019). The differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. The prevalence of true HTN was 6,2%, masked HTN — 38,3%. Isolated nocturnal HTN was revealed in 30,7% of patients with clinic BP $< 140/90$ mm Hg. The subgroup with masked HTN was dominated by patients with normal clinic BP (58,1%) and in most cases was characterized by isolated diastolic BP increase (64,5%). Masked HTN was associated with a higher carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) (median — 7,2 versus 6,3 m/s, $p = 0,002$). The most common profiles of nocturnal BP decrease were non-dipper (63,9%) and night-picker (16,6%). High and very high CVR was recorded in 87,7% of patients.

Conclusion. Hypertension occurs in 44,5% of young patients with type 1 diabetes and is characterized by a high prevalence of masked isolated nocturnal HTN and non-dipping. Masked HTN is associated with a higher carotid-femoral PWV. High and very high 10-year CVR was recorded in 87,7% of patients.

Key words: type 1 diabetes, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, masked hypertension, arterial stiffness, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: not.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Stavtseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-9323-4444, Troitskaya E. A. ORCID: 0000-0003-1756-7583, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Petrosyan A. E. ORCID: 0000-0002-2112-864X.

Received: 29.01.2020 **Revision Received:** 16.02.2020 **Accepted:** 11.03.2020

For citation: Kobalava Zh. D., Stavtseva Yu. V., Troitskaya E. A., Safarova A. F., Petrosyan A. E. Blood pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3729. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3729

Сахарный диабет (СД) 1 типа (СД1) — одно из наиболее частых эндокринных расстройств, развивающихся у детей и молодых взрослых, распространенность которого в последние годы увеличивается [1–3]. СД1 ассоциирован с почти трехкратным увеличением смертности по сравнению с общей популяцией, что в первую очередь обусловлено преждевременным развитием атеросклероза и, соответственно, возникновением сердечно-сосудистых осложнений как минимум на 10 лет раньше [4–5]. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений при СД1 является артериальная гипертония (АГ). Ее распространенность составляет по разным данным от 24 до 43% [6–7] и увеличивается с длительностью течения СД [8].

Особенности течения АГ при СД1 изучены недостаточно, причем в данной популяции пациентов важное значение имеет фенотипирование артериального давления (АД). Понятие “фенотип” прочно вошло в клиническую практику с развитием персонализированной медицины. Под фенотипом понимают комбинацию признаков, характеризующих различия в выраженности симптомов, клинических исходах и смертности у пациентов с определенным заболеванием [9]. Таким образом, фенотипирование пациентов с СД1 по вариантам нарушений клинического и/или амбулаторного АД может иметь большое значение при стратификации по риску и выборе тактики лечения. В небольших работах показана относительно высокая частота скрытой АГ, ночной АГ, отсутствия снижения артериального давления в ночное время у пациентов с СД1, что может дополнительно объяснять повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) в данной популяции [10–12]. При этом, несмотря на рекомендации, частота проведения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в данной популяции в реальной клинической практике относительно невысока.

Важнейшими особенностями последних опубликованных рекомендаций по АГ [13–15] является ориентировка всех лечебных стратегий на глобальный ССР (что существенно меняет подход к лечению, особенно, у молодых пациентов), а также понижение порогового уровня АД для начала антигипертензивной терапии (АГТ). В рекомендациях АСС/АНА (2017) медикаментозную терапию необходимо назначать пациентам

высокого риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. [15], в рекомендациях ESC/ESH 2018 (и, соответственно, РМОАГ 2019) можно рассмотреть назначение препаратов пациентам с высоким нормальным АД ($\geq 130/85$ мм рт.ст.) при наличии очень высокого ССР в связи с ССЗ (особенно, ишемической болезни сердца) [13, 14]. СД — состояние, в большинстве случаев ассоциированное с высоким или очень высоким ССР, что делает критически важным раннее назначение липидснижающей и антигипертензивной терапии (возможно, уже при наличии высокого нормального клинического АД). При этом у пациентов с СД1 возможна недооценка ССР, а также поздняя диагностика АГ, что обусловлено достаточно высокой частотой скрытой гипертонии. Это может приводить к несвоевременному назначению медикаментозного лечения и раннему развитию осложнений. Распространенность АГ и ее фенотипов, характеристика категорий ССР в российской популяции пациентов с СД1 остаются недостаточно изученными. Дополнительным важным фактором, вероятно, влияющим на ССР у больных с СД1, является повышение артериальной ригидности, которое часто предшествует развитию манифестной АГ и сосудистых осложнений [16]. Ассоциации артериальной ригидности со скрытой АГ в данной популяции требуют изучения.

Целью исследования являлось изучение и характеристика фенотипов АД при клиническом и суточном измерении, определение их ассоциаций с параметрами артериальной ригидности и характеристика глобального ССР у молодых пациентов с СД1 без известного анамнеза ССЗ.

Материал и методы

В поперечном одноцентровом исследовании выполнялся анализ клинко-демографических данных у пациентов в возрасте от 18 до 44 лет с ранее верифицированным СД1, наблюдавшихся в клинике внутренних болезней РУДН с января по декабрь 2018г. Критериями исключения считали наличие любой сердечно-сосудистой и клинически значимой некардиальной патологии. В базе данных исследования регистрировали основные клинко-демографические характеристики исследуемой группы, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Измерение АД проводили в утренние часы с помощью автоматического осциллометрического тонометра НЕМ-5001 (Omron Health Care, Япония) в соответствии с рекомендациями [13, 14]. При анализе результатов клинического измерения уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. считали пороговым для диагностики АГ. При характеристике уровней клинического АД использовали стандартную классификацию [13, 14].

СМАД проводили по стандартной методике в соответствии с международными рекомендациями [17]. Для проведения СМАД использовали портативное устройство BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) в комплекте с подобранной для каждого обследованного манжетой. Суточный индекс (СИ) систолического АД (САД) рассчитывали по стандартной формуле. Суточные ритмы АД в аорте и в плечевой артерии анализировали с помощью традиционной классификации СИ (табл. 1) [17]. Фенотипы АД определяли на основании сопоставления данных клинического измерения АД и СМАД (использовали критерии ESC/ESH 2018 (табл. 2).

Определение параметров центральной пульсовой волны и артериальной ригидности проводили на приборе Sphygmocor (AtCor, Австралия), посредством аппланационной тонометрии лучевой артерии и оценки скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (кфСРПВ). Исследование выполняли по стандартному протоколу [18]. Повышением кфСРПВ считали значения ≥ 10 м/с [13, 14].

Десятилетний ССР оценивали по глобальной шкале в соответствии с рекомендациями [13, 19]: к категории очень высокого риска относили пациентов с наличием поражения органов-мишеней (ПОМ) или тремя и более факторами риска или продолжительностью СД >20 лет; к категории высокого риска относили пациентов с продолжительностью СД >10 лет без ПОМ или наличием дополнительного фактора риска; к категории умеренного риска отно-

сили пациентов моложе 35 лет с продолжительностью СД <10 лет без других факторов риска.

Для первичной обработки данных использовались методы описательной статистики. При оценке межгрупповых различий для количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса. С целью определения межгрупповых различий для качественных переменных выполнялось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для проведения анализа использовался пакет прикладного программного обеспечения Statistica (версия 10.0).

Результаты

За представленный период были получены данные о 81 пациенте с СД1 (табл. 3). При включении для большинства показателей не было зарегистрировано значимых отклонений для средних значений, свидетельствующих о добавочном ССР, за исключением увеличения сывороточных липидов, что свидетельствует о недостаточной коррекции нарушений липидного обмена на амбулаторном этапе (ни один пациент не получал статины). Следует отметить, что повышение кфСРПВ >10 м/с выявлено лишь у 3 пациентов (3,7%).

Частота АГ на основании клинического измерения и СМАД составила 44,5% (36 пациентов). Распределение пациентов по фенотипам АД представлено на рис. 1. Среди пациентов с клинической нормотонией по критериям ESC/ESH оптимальное

Таблица 1
Профили АД при суточном мониторинговании

Профиль АД	Характеристика	Суточный индекс САД
Диппер	Нормальная степень ночного снижения АД	10-20%
Нон-диппер	Недостаточная степень ночного снижения АД	$\geq 0\%$ — $<10\%$
Овер-диппер	Избыточная степень ночного снижения АД	$<0\%$
Найт-пикер	Устойчивое повышение АД в ночное время	$>20\%$

Сокращения: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Определение фенотипов АД [15, 16]

Фенотип АД	Клиническое АД, мм рт.ст.		Данные СМАД, мм рт.ст.			
			АД-24 ч	Дневное АД		Ночное АД
Нормотония	$<140/90$	и	$<130/80$	и	$<135/85$	и $<120/70$
Истинная АГ	$\geq 140/90$	и	$\geq 130/80$	и/или	$\geq 135/85$	и/или $\geq 120/70$
Гипертония белого халата	$\geq 140/90$	и	$<130/80$	и/или	$<130/85$	и $<120/70$
Скрытая АГ	$<140/90$	и	$\geq 130/80$	и/или	$\geq 135/85$	и/или $\geq 120/70$

Примечание: нормативы представлены в следующем порядке: ESC/ESH 2018 или ACC/AHA 2017.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица 3

**Характеристики пациентов с СД1
при включении в исследование***

Параметр	Общая популяция (n=81)
Возраст, лет, медиана	27 (23;34)
Мужской пол, n (%)	48 (39)
Длительность СД, лет	6 (2,8;11)
ИМТ, кг/м ²	21,7 (20,2;24)
Курение, n (%)	20 (24,7%)
Креатинин, мкмоль/л	82 (67;97)
СКФ _{СКД ЕР} , мл/мин/1,73 м ²	101 (87;122)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,1;5,7)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,9;4,1)
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (1,0;1,5)
HbA _{1c} , %	6,9 (5,6;7,9)
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	12 (6;24)
Ср. САД (клиническое), мм рт.ст.	120 (110;120)
Ср. ДАД (клиническое), мм рт.ст.	80 (70;80)
Ср. САД день, мм рт.ст.	119 (111;126)
Ср. ДАД день, мм рт.ст.	78 (69;81)
Ср. САД ночь, мм рт.ст.	112 (107;118)
Ср. ДАД ночь, мм рт.ст.	69 (62;78)
Центральное САД, мм рт.ст.	109 (100;118)
Центральное ДАД, мм рт.ст.	72 (67;76)
Центральное ПД, мм рт.ст.	40 (35;46)
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	6,3 (5,3;6,7)

Примечание: * — количественные данные представлены в виде: медиана (интерквартильный размах).

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

АД зарегистрировано у 33,3%, нормальное — у 52%, высокое нормальное — у 14,7%. Следует отметить, что встречаемость различных фенотипов АД по данным клинического измерения не различалась между подгруппами со скрытой АГ и с истинной нормотонией, хотя в последнем случае отмечалась тенденция к более высокой частоте оптимального АД (рис. 2).

Дополнительный анализ подгруппы с высоким нормальным АД показал, что эти пациенты по сравнению с пациентами с оптимальным АД были старше (31 (28;35) лет vs 27 (21;28) лет, $p=0,045$) и характеризовались более высоким уровнем триглицеридов (1,43 (1,16;1,6) лет vs 1,08 (1,06;1,39) ммоль/л, $p=0,04$). Достоверных различий с группой с нормальным АД выявлено не было. Различий по показателям СМАД, фенотипам диппинга и параметрам артериальной ригидности также не установлено.

Для сравнения клинических характеристик у пациентов между всеми фенотипами АД, диагностированными в соответствии с критериями ESC/ESH (2018), использовался критерий Краскела-Уоллиса

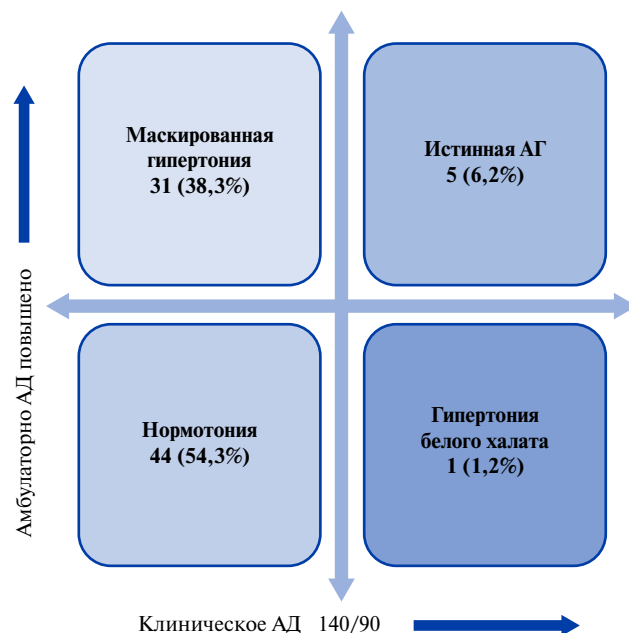
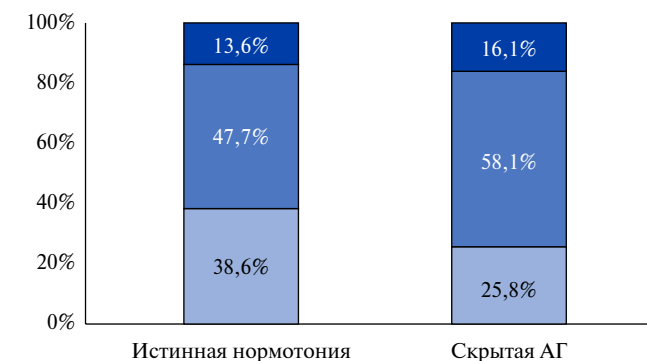


Рис. 1. Фенотипы АД в популяции пациентов молодого возраста с СД1 типа (n=81).

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление.



■ Высокое нормальное АД
■ Нормальное АД
■ Оптимальное АД

Рис. 2. Характеристика фенотипов клинического АД у пациентов с истинной нормотонией и скрытой АГ (n=75).

Примечание: $p>0,05$ при сравнении по критерию Пирсона для всех фенотипов.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление.

(табл. 4). За исключением ожидаемых различий между цифрами АД, полученными при клинических измерениях, и СМАД, отмечены более высокие значения ночной частоты сердечных сокращений у пациентов со скрытой АГ.

С учетом клинического значения фенотипа скрытой АГ для СС риска, был проведен дополнительный анализ в данной группе пациентов, составившей 41% от всех пациентов с клинической нормотонией. Показано, что у 23 (74,2%) пациентов со скрытой АГ встречалась изолированная ночная АГ, у 2 (6,5%) — изолированная дневная АГ и у 6 (19,4%) — скрытая

Таблица 4

**Межгрупповые различия для различных фенотипов АГ
при использовании диагностических критериев ESC/ESH (2018)***

Параметр	Истинная АГ (n=5)	Скрытая АГ (n=31)	Нормотония (n=44)	P
Возраст, лет	28,0 (26;38)	31,5 (21;38)	27 (23;28)	НЗ
Мужской пол, n (%)	4 (80)	15 (50)	29 (63)	НЗ
Клиническое САД плеч, мм рт.ст.	160 (150;160)	120 (110;120)	120 (110;120)	0,01
Клиническое ДАД плеч, мм рт.ст.	95 (90;100)	76,5 (70;80)	79 (70;80)	0,01
ЧСС ночь, уд./мин	69 (62;75)	82 (75;88)	78 (71;82)	0,01
Ср. САД день, мм рт.ст.	128 (126;134)	124 (119;128)	114 (110;120)	0,0001
Ср. ДАД день, мм рт.ст.	83 (83;84)	79,5 (77;86)	72,5 (67;79)	0,0001
Ср. САД ночь, мм рт.ст.	117 (115;128)	118 (113;121)	108 (100;113)	0,0001
Ср. ДАД ночь, мм рт.ст.	78 (76;78)	79 (74;83)	65,5 (62;69)	0,0001

Примечание: * — количественные данные представлены в виде: медиана (интерквартильный размах).

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

**Характеристика пациентов с СД1 с нормальным клиническим АД
в зависимости от наличия скрытой АГ***

Параметр	Истинная нормотония (n=45)	Скрытая АГ (n=30)	p
Возраст, лет	26,4±5,5	31±8,6	0,02
Длительность СД, лет	4 (0,65;8)	6 (3;12,9)	0,009
А/Кр мочи, мг/г	8 (3;17)	18,5 (11;29)	<0,001
Клиническое САД плеч, мм рт.ст.	120 (108;120)	120 (110;120)	0,78
Клиническое ДАД плеч, мм рт.ст.	77 (69;80)	78 (70;80)	0,96
Ср. САД день, мм рт.ст.	114 (110;121)	124 (118;128)	<0,001
Ср. ДАД день, мм рт.ст.	72 (67;79)	79 (76;86)	<0,001
Ср. САД ночь, мм рт.ст.	108 (100;114)	118 (110;121)	<0,001
Ср. ДАД ночь, мм рт.ст.	64 (62;69)	79 (74;83)	<0,001
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	19 (13;22)	14 (10;18)	0,03
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	13 (9;19,5)	20 (11;28)	0,02
кФСРПВ сут., м/с	6,3 (5,8;6,8)	7,2 (6,2;8,2)	0,002

Примечание: * — количественные данные представлены в виде: медиана (интерквартильный размах).

Сокращения: А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны.

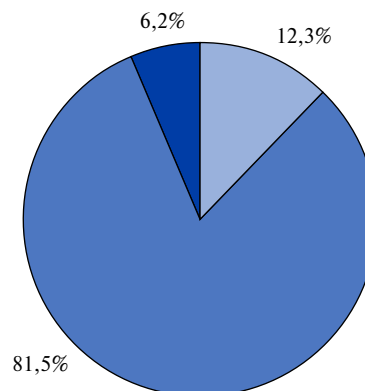
Таблица 6

**Профили суточного индекса систолического АД
у пациентов с различными фенотипами АД
по критериям ESC/ESH (2018)***

Фенотип АД	Найт-пикер	Нон-диппер	Диппер	Овер-диппер
Истинная АГ	0 (0)	4 (80)	1 (20)	0 (0)
ГБХ	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Скрытая АГ	6 (19,4)	19 (61,3)	2 (6,5)	4 (12,9)
Истинная нормотония	8 (18,2)	28 (63,6)	6 (13,6)	2 (4,5)
Все фенотипы	6 (16,6)	23 (63,9)	3 (8,3)	4 (11,1)

Примечание: * — данные представлены в виде: n (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГБХ — гипертония белого халата.



■ Средний риск ■ Высокий риск ■ Очень высокий риск

Рис. 3. Распределение пациентов с СД1 по категориям 10-летнего ССР.

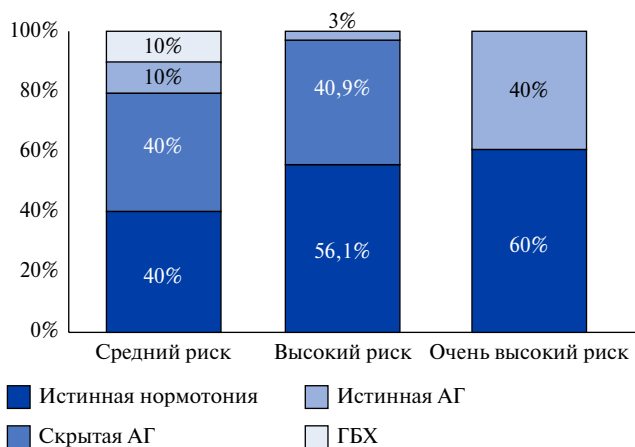


Рис. 4 (А). Распределение пациентов с СД1 по фенотипам АД в зависимости от категории риска.

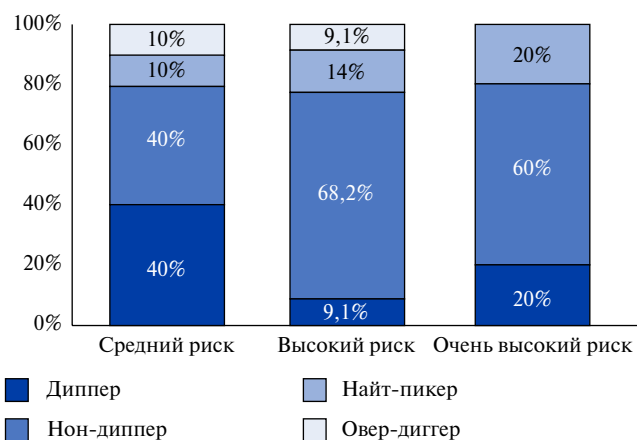


Рис. 4 (Б). Распределение пациентов с СД1 по фенотипам СИ САД в зависимости от категории риска.

АГ по данным дневного и ночного измерения. Таким образом, изолированная ночная АГ наблюдалась в 30,7% случаев клинической нормотонии. У 20 (64,5%) пациентов со скрытой АГ отмечена изолированная диастолическая АГ, у 11 (35,5%) — систоло-диастолическая. Пациенты со скрытой АГ по сравнению с группой с истинной нормотонией характеризовались большей длительностью СД, старшим возрастом, более высокой альбуминурией, вариабельностью САД в течение суток и большей кфСРПВ (табл. 5). По другим параметрам артериальной ригидности и фенотипам СИ различий не установлено.

Вне зависимости от пороговых значений и фенотипа АГ наиболее распространенными профилями ночного снижения АД являлись “нон-диппер” (63,9%) и “найт-пикер” (16,6%) (табл. 6), что наравне с высокой частотой скрытой ночной АГ свидетельствует о потенциально более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у изучаемой категории больных [20].

При оценке 10-летнего ССР по глобальной шкале [19] 87,7% пациентов оказались в категориях высокого и очень высокого риска (рис. 3). Достоверных различий по клинико-демографическим и лабораторным данным, уровню периферического и центрального АД, показателям СМАД, артериальной ригидности между группой среднего и высокого/очень высокого риска не установлено. В подгруппе со скрытой АГ пациенты высокого и очень высокого риска составляли 85,3% и 4%, соответственно, а в подгруппе с отсутствием снижения САД в ночное время — 82% и 6%, соответственно. Распределение пациентов с разным уровнем риска по фенотипам АД и СИ САД представлено на рисунке 4 (А и Б).

Обсуждение

Фенотипирование по уровню клинического и амбулаторного АД позволяет выявить пациентов

с более высоким ССР и, соответственно, менее благоприятным прогнозом. Данный подход имеет особое значение для молодых пациентов с СД1, у которых возможна недооценка риска.

Важным результатом данной работы является подтверждение высокой частоты, скрытой АГ у молодых пациентов с СД1, причем у 93,6% больных отмечена ночная АГ (у 74,2% — изолированная ночная). Таким образом, диагностика скрытой АГ в большинстве случаев основывалась именно на уровне ночного АД, что подчеркивает важность проведения 24-часового СМАД в этой популяции. К настоящему моменту опубликовано относительно небольшое число работ по изучению фенотипов АД у пациентов с СД1 [10–12]. В работе Rodrigues (188 пациентов с СД1) частота скрытой АГ составила 7,4% (13,6% в группе с клинической нормотонией), а частота изолированной ночной АГ — 23,3% [10]. В другом исследовании среди 85 пациентов с СД1 распространенность скрытой АГ составила 24% [11]. Следует отметить, что в обеих работах пороговый уровень клинического АД составил 130/80 мм рт.ст., а пороговый уровень дневного АД — 135/85 и 130/80 мм рт.ст., соответственно, потому эти результаты невозможно сопоставить с данными, полученными в нашей работе. Наиболее близкой к нашему исследованию по поставленным задачам и используемым критериям диагностики АГ (ESC/ESH 2018) является работа Lithovius, включавшая 140 пациентов с СД1, часть — с анамнезом АГ и приемом АГТ. Частота скрытой АГ составила 23%, истинной АГ — 33%, истинной нормотонии — 38% и ГБХ — 6% [12]. В нашей работе частота скрытой АГ по европейским критериям составила 38,3%, истинной АГ — 6,2%. Столь выраженную разницу в частотах, вероятно, можно объяснить более низким средним возрастом участников нашего исследования (27 vs 47,3 лет). Кроме того, в нашу работу включались пациенты без анамнеза АГ и приема антигипертензивных препаратов.

Предложенные в рекомендациях АСС/АНА 2017г [15] пороговые уровни для диагностики АГ по уровню клинического АД и СМАД отличаются от принятых у нас (наиболее значительно в отношении ночного АД). При анализе фенотипов АД с использованием критериев АСС/АНА отмечено увеличение частоты АГ по уровню клинического АД и СМАД до 88,9%, преимущественно за счет увеличения частоты истинной АГ до 44,4%. Интересно, что частота скрытой АГ при использовании американских и европейских критериев практически не различалась (35,8% vs 38,3%, $p=0,7$), хотя совпадение по данному фенотипу выявлено лишь у 15 пациентов. Следует отметить, что при использовании порогового значения, предложенного в рекомендациях ESC/ESH (2018), по сравнению с АСС/АНА (2017) отмечалась большая специфичность в отношении диагностики АГ за счет значительной потери чувствительности метода (чувствительность 13,9% и 55,4, специфичность 97,8% и 50%, соответственно). Точность критериев была сопоставимой (60,5% и 54,3%, соответственно).

Особенности артериальной ригидности и распространения пульсовой волны у пациентов с СД1 изучались в ряде работ: в некоторых отмечены более высокие значения индекса аугментации среди пациентов с СД [21, 22], в других получены противоречивые данные [23]. В настоящем исследовании отклонение от референсных значений для СРПВ наблюдалось в 3,7% случаев, что указывает на необходимость оценки кфСРПВ по индивидуальным нормативам в зависимости от пола и возраста [24]. Показано, что несмотря на нормальный средний уровень кфСРПВ, у пациентов со скрытой АГ по сравнению с истинной нормотонией отмечалось ее достоверное повышение. В указанной работе Lithovius был получен аналогичный результат [12]. Тенденция к повышению артериальной ригидности у пациентов со скрытой АГ может отражать ранние патофизиологические изменения артериального русла и, вероятно, способствует повышению ССР.

Известно, что нарушения циркадных изменений АД сопряжены с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [25]. СД ассоциирован с повышением частоты нон-диппинга, в том числе, в связи с автономной дисфункцией. В настоящем исследовании суммарная частота нон-диппинга составила 74,5%, что свидетельствует о потенциально более высоком риске сердечно-сосудистых исходов в изучаемой популяции.

Опора на уровень глобального ССР при выборе оптимальной стратегии ведения пациента — ключевая рекомендация большинства мировых кардиологических обществ [13-15]. Правильная оценка ССР особенно важна у молодых пациентов, без анамнеза значимых ССЗ, так как именно в этой группе использование многоступенчатого подхода к оценке риска (глобальная шкала, шкала SCORE, оценка усилителей риска) [26] может существенно изменить алгоритм лечения и повлиять на более раннее назначение медикаментозной терапии. Очевидно, что пациенты с СД не могут считаться группой низкого риска, однако у части пациентов с СД1 в силу молодого возраста и отсутствия коморбидности возможна существенная недооценка риска. В нашей работе показано, что почти 90% пациентов относилось к категории высокого и очень высокого риска, несмотря на отсутствие анамнеза АГ, известных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Это связано как с большой длительностью СД (>10 лет у 36% больных), так и с высокой частотой дислипидемии и других факторов риска. Заметим, что ни один пациент не получал липидснижающую терапию или АГТ.

Таким образом, молодые пациенты с СД1 без анамнеза ССЗ, не принимающие антигипертензивные препараты, характеризуются высокой частотой скрытой (в т.ч. изолированной ночной) АГ и высоким ССР при оценке по глобальной шкале, что требует пересмотра лечебно-диагностических стратегий и, возможно, назначения соответствующей терапии даже при высоком нормальном АД. Безусловно, влияние подобного подхода на ССР и исходы требует изучения в исследованиях с соответствующим дизайном.

Заключение

У молодых пациентов с СД1 без анамнеза хронических заболеваний АГ (истинная и скрытая) встречается в 44,5% случаев. Установлена высокая частота потенциально неблагоприятных фенотипов АД — скрытой АГ, изолированной ночной АГ и нон-диппинга. Наличие скрытой АГ ассоциировано с более высокой кфСРПВ по сравнению с группой с истинной нормотонией. Большинство пациентов с СД1 имеет высокий и очень высокий 10-летний ССР, что требует пересмотра диагностических и лечебных стратегий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255. doi:10.1186/s12889-015-1591-y.
2. Xu G, Liu B, Sun Y, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ*. 2018;362:k1497. doi:10.1136/bmj.k1497.
3. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.). Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
4. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2019;10(3):773-89. doi:10.1007/s13300-019-0612-8.
5. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-30. doi:10.1161/CIR.0000000000000034.
6. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 1999;16(1):41-8. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00007.x.
7. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*. 2005;28(2):301-6. doi:10.2337/diacare.28.2.301.
8. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992;19(5):403. doi:10.1161/01.hyp.19.5.403.
9. National clinical guidelines Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension 2017. (In Russ.) Национальные клинические рекомендации "Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией" 2017 г. https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/ХОБЛ%20и%20АГ%20Малявин_250618.pdf
10. Rodrigues TC, Canani LH, Viatroski RS, et al. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:240-5. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.016.
11. Mateo-Gavira I, Vilchez-Lopez FJ, Garcia-Palacios MV, et al. Nocturnal blood pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*. 2016;30:1326-32. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.021.
12. Lithovius R, Gordin D, Forsblom C, et al. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61:1935-45. doi:10.1007/s00125-018-4648-5.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
16. George B, Bantwal G, Ayyar V, Mathew V. Occurrence of increased arterial stiffness in a cohort of adult patients with type 1 diabetes mellitus when compared to normoglycemic controls. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:138-44. doi:10.1177/1932296814551982.
17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
18. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васьук Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
19. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
20. Salles GF, Reboli G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
21. Brooks B, Molyneux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1722-7. doi:10.2337/diacare.22.10.1722.
22. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans D, et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *QJM*. 2000;93:441-8. doi:10.1093/qjmed/93.7.441.
23. Shah AS, Wadwa RP, Dabelea D, et al. Arterial stiffness in adolescents and young adults with and without type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:367-74. doi:10.1111/pedi.12279.
24. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
25. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695-701. doi:10.1038/hr.2012.26.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторингирования артериального давления

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Котельников В. Н.¹, Ветрова О. О.¹, Орлова-Ильинская В. В.¹, Карпов Р. С.³

Цель. Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии (МАГ) на основе кластеризации результатов суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) и сопоставление полученных данных с индикаторами поражения органов-мишеней.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 207 мужчин с медианой возраста 34,6 года и нормальным уровнем “офисного” артериального давления (АД), подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров и находившихся на плановом стационарном обследовании. Всем пациентам проводили СМАД, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, определение скорости клубочковой фильтрации. Кластеризацию данных СМАД осуществляли методом самоорганизующихся нейронных сетей Кохонена и К-средних. Обработку данных выполняли на языке R в среде R-studio.

Результаты. МАГ была диагностирована у 142 (68,6%) обследованных, разделенных по 4 критериальным факторам СМАД на 3 кластера: систоло-диастолическую (СДМАГ) — 50,7%, изолированную систолическую (ИСМАГ) — 27,5% и изолированную диастолическую (ИДМАГ) — 21,8%. Для большинства (51,4%) лиц с СДМАГ было характерным относительно равномерное распределение эпизодов повышения систолического и диастолического АД в течение суток, а другие варианты их соотношений встречались значительно реже. При ИСМАГ гипертоническая нагрузка превалировала в период бодрствования, а при ИДМАГ — в период сна. Отдельные кластеры существенно отличались по показателям суточного профиля АД и признакам поражения органов-мишеней. Так, различные типы ремоделирования сердца фиксировались у 24 (17%) больных МАГ, 16 (66,7%) из которых относились к фенотипу СДМАГ. Утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм имело место у 40% больных с ИДМАГ, у 30% — с СДМАГ, и только у 9% — с ИСМАГ. При этом наибольшее число обследованных с гломерулярной гиперfiltrацией было зарегистрировано при ИСМАГ (20,5%), а с гипоfiltrацией — при ИДМАГ (29%) и СДМАГ (23,6%).

Заключение. Современные технологии кластеризации повышают эффективность риск-стратификации пациентов с МАГ, способствуют персонализации программ её профилактики и терапии.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, кластеризация, органы-мишени.

Отношения и деятельность: исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Минобрнауки России, Владивосток; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, институт информационных технологий, Минобрнауки России, Владивосток, ³ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Научно-исследовательский институт кардиологии Российской академии наук, Томск, Россия.

Гельцер Б. И.* — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — доктор технических наук, профессор; директор института, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Котельников В. Н. — д.м.н., профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Ветрова О. О. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Орлова-Ильинская В. В. — студент, ORCID: 0000-0002-9667-6149, Карпов Р. С. — д.м.н., академик Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Boris.Geltser@vvsu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИДМАГ — изолированная диастолическая маскированная артериальная гипертензия, ИСМАГ — изолированная систолическая маскированная артериальная гипертензия, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ПОМ — поражение органов мишеней, СДМАГ — систоло-диастолическая маскированная артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование АД, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины, ТЗСд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР — конечный диастолический размер, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 24.04.2019

Рецензия получена 28.05.2019

Принята к публикации 24.06.2019



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Орлова-Ильинская В. В., Карпов Р. С. Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторингирования артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3286.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286

Phenotyping of masked hypertension based on the clustering of 24-hour blood pressure monitoring data

Geltser B. I.¹, Shakhgeldyan K. I.^{1,2}, Kotelnikov V. N.¹, Vetrova O. O.¹, Orlova-Ilyinskaya V. V.¹, Karpov R. S.³

Aim. Phenotyping of masked hypertension (MH) based on clustering of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) results data and comparing it with indicators of target organ damage.

Material and methods. We retrospectively analyzed medical records of 207 men with a median age of 34.6 years and normal office blood pressure (BP), who were systematically exposed to occupational stressors and were undergoing a routine in-patient examination. All patients underwent ABPM, echocardiography, carotid ultrasound, glomerular filtration rate estimation. The clustering of ABPM data was

carried out using the Kohonen self-organizing neural networks and K-means algorithm. Data processing was performed in the R programming language using the RStudio environment.

Results. MH was diagnosed in 142 (68,6%) patients which were divided into 3 clusters according to 4 criteria factors of ABPM: systolic-diastolic (SDMH) — 50,7%, isolated systolic (ISMH) — 27,5% and isolated diastolic (IDMH) — 21,8%. Majority (51,4%) of patients with SDMH were characterized by a relatively balanced distribution of episodes of increased systolic and diastolic BP during the day, and

other ratios were much less common. In patients with ISMH, hypertension prevailed in the daylight, and in IDMP — nighttime. Individual clusters differed significantly in terms of the 24-hour BP profile and signs of target organ damage. Various types of cardiac remodeling were recorded in 24 (17%) patients with MH, 16 (66,7%) of which belonged to the SDMH phenotype. Intima-media thickening $>0,9$ mm occurred in 40% of patients with IDMH, in 30% — SDMH and only 9% — ISMH. At the same time, the majority of patients with glomerular hyperfiltration was recorded in patients with ISMH (20,5%), and with hypofiltration — IDMH (29%) and SDMH (23,6%).

Conclusion. Modern technologies of clustering increase the effectiveness of risk stratification for patients with MH, and contribute to the personification of preventive and therapeutic programs.

Key words: masked hypertension, clustering, target organs.

Relationships and Activities: the study was partially supported by the Russian Federal Property Fund (project № 18-29-03131).

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok; ²Vladivostok State University of Economics and Service, School of Information Technologies, Vladivostok; ³Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Kotelnikov V. N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Vetrova O. O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Orlova-Ilyinskaya V. V. ORCID: 0000-0002-9667-6149, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 24.04.2019 **Revision Received:** 28.05.2019 **Accepted:** 24.06.2019

For citation: Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Kotelnikov V. N., Vetrova O. O., Orlova-Ilyinskaya V. V., Karpov R. S. Phenotyping of masked hypertension based on the clustering of 24-hour blood pressure monitoring data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3286. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286

Интерес к проблеме маскированной артериальной гипертензии (МАГ) обусловлен широкой её распространенностью среди населения различных стран, которая варьирует от 10 до 49% и зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых, их социального статуса, профессии, сопутствующих патологий и других факторов [1-3]. В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, predisposing к субклиническому поражению органов мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Некоторые авторы выделяют 2 варианта МАГ. К первому из них относят впервые выявленную внеофисную артериальную гипертензию (АГ) у лиц, не получающих антигипертензивную терапию. Ко второму — случаи неэффективного лечения ранее диагностированной АГ, когда согласно клиническим измерениям уровень артериального давления (АД) хорошо контролируется, а по результатам его самоконтроля или суточного мониторирования (СМАД) показатели АД не достигают целевых значений [5]. Важность разделения этих вариантов внеофисной АГ обусловлена тем, что впервые выявленная МАГ в большей мере относится к проблеме превентивной кардиологии, ориентированной на первичную профилактику и раннюю диагностику АГ, идентификацию и ограничение воздействия на организм ассоциированных с ней факторов риска. Выявление МАГ как индикатора неэффективного лечения ранее диагностированной АГ предполагает его своевременную коррекцию.

К индикаторам МАГ относят уровень среднесуточного амбулаторного АД $>135/85$ мм рт.ст. или среднедневного АД $>140/90$ мм рт.ст. или средненочного АД $>120/70$ мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [6]. Ряд авторов подчеркивает превосходство СМАД над домашним мониторированием АД для верификации различных фенотипов МАГ и стратифи-

кации рисков поражения органов мишеней и сердечно-сосудистых событий [7]. Данные литературы свидетельствуют о том, что выделение отдельных клинико-функциональных вариантов МАГ обусловлено стремлением повысить эффективность риск-стратификации больных и обеспечить индивидуально-ориентированные подходы к терапии и профилактике возможных осложнений [8]. Необходимо также отметить, что использование для решения этих задач методов машинного обучения повышает точность стратификации больных и качество прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования состояла в фенотипировании МАГ на основе кластеризации результатов СМАД и сопоставлении полученных данных с индикаторами поражения органов мишеней.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 207 историй болезни мужчин в возрасте от 18 до 55 лет с медианой (Me) — 34,6 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) (32,3-36,3), подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров и находившихся на ежегодном плановом углубленном медицинском обследовании в 1477 Военно-морском клиническом госпитале МО РФ в 2015-2018 гг. У всех обследованных при поступлении в стационар клиническое АД было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Из исследования исключали лиц с устойчивой АГ любого генеза, эндокринной и цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, острыми инфекционно-воспалительными и хроническими заболеваниями в стадии обострения. Всем обследованным проводилось СМАД, показаниями к которому были высокое нормальное клиническое АД, а также нормальное клиническое АД у лиц с признаками поражения органов мишеней или с высоким сердечно-сосудистым риском.

Таблица 1

Критериальные факторы кластеризации МАГ по данным СМАД (Me, 95% ДИ)

Факторы кластеризации	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
СрСАД день, мм рт.ст.	124 [122;127]	143,5 [141;146]	139 [138;141]	128 [126;131]	$p_{12}=0,016$ $p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрСАД ночь, мм рт.ст.	108 [105;109]	126 [123;129]	121 [119;124]	111 [109;114]	$p_{12}=0,0029$ $p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрДАД день, мм рт.ст.	75 [73;77]	90 [89;92]	79 [77;81]	86 [82;88]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрДАД ночь, мм рт.ст.	63 [61;65]	78,5 [76;81]	64 [62;66]	74 [72;76]	$p_{12}, p_{23}<0,0001$ $p_{13}=0,0002$

Примечание: P_0 — достоверность различий по отношению к контролю, $P_{1,2,3}$ — различия между кластерами.

Сокращения: МАГ — маскированная артериальная гипертензия, СрСАД — среднее систолическое артериальное давление, СрДАД — среднее диастолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД.

СМАД проводили на регистраторе BPLab V.05.02.00 (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9-10 утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД, их нормированный индекс площади, степень ночного снижения, мессор, величину утреннего подъема и его скорость. За нормативные значения принимали общепринятые показатели у здоровых лиц [7]. Ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий проводили на аппарате “Vivid 9” (General Electric, США). Определяли конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, толщину его задней стенки в диастолу (ТЗСд), толщину межжелудочковой перегородки и комплекса интима-медиа (ТИМ) в области бифуркации общей сонной артерии. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле $(2 \times \text{ТЗСд})/\text{КДР}$. Выделяли группы с нормальной геометрией сердца, концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и эксцентрической гипертрофией.

Статическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик (Me и их 95% ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. Все показатели СМАД, согласно тесту Шапиро-Уилки, имели близкое к нормальному распределение. Для оценки межгрупповых различий для категориальных факторов использовали χ^2 -тест. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Кластеризацию результатов СМАД у лиц с МАГ проводили с использованием самоорганизующихся сетей Кохонена [9]. Последние были построены на 100 нейронах (сетка 10x10) выходного слоя с последующим выделением 14 субкластеров, которые методом К-средних

объединялись в кластеры МАГ. Оценку валидности кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса-Болдина. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio. Анализ информации в исследовании был выполнен при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

Результаты и обсуждение

По результатам СМАД было выделено 2 группы обследованных: первую из них составили 65 (31,4%) лиц с нормотензией, вторую — 142 (68,6%) с впервые выявленной МАГ. Кластеризация показателей СМАД у пациентов с МАГ проводилась с использованием 4 критериальных факторов, которые превышали нормативные значения средних САД и ДАД за день и ночь, что позволило выделить среди обследованных 3 кластера. При этом индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,9, что указывает на приемлемость результатов кластеризации.

В первый кластер вошли 72 (50,7%) обследованных, которые характеризовались наличием систоло-диастолической МАГ (СДМАГ), во второй — 39 (27,5%) с изолированной систолической МАГ (ИСМАГ), в третий — 31 (21,8%) с изолированной диастолической МАГ (ИДМАГ) (табл. 1). Распределение пациентов по возрасту в различных кластерах показало, что минимальные его значения были при ИСМАГ (Me — 23; ДИ: 22; 29), а максимальные — при ИДМАГ (Me — 44; ДИ: 41; 47). Индекс массы тела во всех случаях не отличался от контрольных значений, но его уровень в первом кластере был выше, чем во втором (28,4 и 25,8, соответственно, $p=0,0035$).

Особенностью структуры суточного профиля АД у большинства — 37 (51,4%) лиц первого кластера было относительно равномерное распределение эпизодов повышения САД и ДАД в течение суток. Значительно реже фиксировались разнонаправленные

Таблица 2

Показатели СМАД в отдельных кластерах (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
ИВ САД день, %	14 [8;19]	78,5 [70;84]	68 [63;77]	23 [11;33]	$p_{12}=0,03, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,033$
ИВ САД ночь, %	5 [2;8]	72,5 [60;79]	53 [39;68]	13 [4;24]	$p_{12}=0,009, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,024$
ИВ ДАД день, %	10 [7;16]	75,5 [67;83]	26 [18;36]	57 [34;67]	$p_{12}, p_{23}<0,0001, p_{13}=0,00024, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,0001$
ИВ ДАД ночь, %	16 [9;21]	79 [82;89]	17 [8;26]	72 [58;80]	$p_{12}<0,0001, p_{13}=0,0016, p_{23}<0,0001, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,39$
НИП САД день, мм рт.ст./ч	1 [0;1]	10 [8;12]	7 [6;8]	2 [1;3]	$p_{12}=0,0015, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,018$
НИП САД ночь, мм рт.ст./ч	0 [0;0]	7 [6;9]	2 [1;2]	3 [2;6]	$p_{12}=0,008, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,1$
НИП ДАД день, мм рт.ст./ч	0 [0;1]	7 [5;10]	4 [3;6]	0 [0;1]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001$
НИП ДАД ночь, мм рт.ст./ч	1 [0;1]	9 [7;12]	1 [0;2]	5 [3;6]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,09$
Вр. САД день, мм рт.ст.	11 [10;12]	12,5 [11;13]	13 [11;14]	12 [11;13]	$p_{12}=0,8, p_{13}=0,4, p_{23}=0,35, p_{01}=0,054, p_{02}=0,07, p_{03}=0,3$
Вр. САД ночь, мм рт.ст.	9 [8;10]	11 [10;12]	12 [10;13]	9 [8;11]	$p_{12}=0,55, p_{13}=0,01, p_{23}=0,004, p_{01}=0,0008, p_{02}=0,0002, p_{03}=0,9$
Вр. ДАД день, мм рт.ст.	9 [9;10]	10 [9;10]	10 [9;11]	10 [8;10]	$p_{12}=0,6, p_{13}=0,5, p_{23}=0,3, p_{01}=0,2, p_{02}=0,09, p_{03}=0,8$
Вр. ДАД ночь, мм рт.ст.	8 [7;8]	9 [8;11]	8 [7;9]	7 [7;10]	$p_{12}=0,16, p_{13}=0,1, p_{23}=0,85, p_{01}=0,005, p_{02}=0,42, p_{03}=0,7$
СНС САД, %	13 [11;15]	13 [11;14]	14 [11;16]	13 [11;14]	$p_{12}=0,25, p_{13}=0,8, p_{23}=0,5, p_{01}=0,3, p_{02}=0,7, p_{03}=0,7$
СНС ДАД, %	17 [15;18]	14 [12;16]	19 [16;23]	11 [8;17]	$p_{12}=0,0002, p_{13}=0,7, p_{23}=0,02, p_{01}=0,007, p_{02}=0,1, p_{03}=0,02$
ВУП САД, мм рт.ст.	44 [40;47]	52 [44;57]	53,5 [45;60]	41 [37;47]	$p_{12}=0,7, p_{13}<0,0001, p_{23}=0,0004, p_{01}=0,0008, p_{02}=0,005, p_{03}=0,14$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35 [33;38]	37 [26;48]	37 [27;46]	33 [24;42]	$p_{12}=0,7, p_{13}=0,03, p_{23}=0,07, p_{01}=0,04, p_{02}=0,16, p_{03}=0,5$
СкУП САД, мм рт.ст./ч	13 [11;15]	16,5 [14;20]	14 [12;22]	14 [10;21]	$p_{12}=0,3, p_{13}=0,14, p_{23}=0,7, p_{01}=0,03, p_{02}=0,5, p_{03}=0,99$
СкУП ДАД, мм рт.ст./ч	11 [10;14]	12 [10;15]	12,5 [10;16]	12 [10;15]	$p_{12}=0,99, p_{13}=0,87, p_{23}=0,79, p_{01}=0,76, p_{02}=0,7, p_{03}=0,96$
Месор САД, мм рт.ст.	118,9 [117,3;120,5]	138,5 [136,6;140,3]	133,75 [132,3;135,2]	121,6 [119,5;123,7]	$p_{12}=0,0001, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,043$
Месор ДАД, мм рт.ст.	71 [69,7;72,3]	87,3 [85,8;88,8]	76,1 [71,7;80,5]	81,6 [79,9;83,3]	$p_{12}=0,0001, p_{13}<0,0001, p_{23}=0,022, p_{01}, p_{03}<0,0001, p_{02}=0,031$

Примечание: P_0 — достоверность различий по отношению к контролю, $P_{12,3}$ — различия между кластерами.

Сокращения: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИВ — индекс времени, НИП — нормированный индекс площади, Вр. — варибельность, СНС — степень ночного снижения, ВУП — величина утреннего подъема, СкУП — скорость утреннего подъема.

по времени суток комбинации систолической и диастолической гипертензии. Так, сочетание повышения САД только в дневное время, а ДАД — в дневное и ночное наблюдалось у 15 (20,8%) лиц первого кластера. Повышение САД в дневное и ночное время на фоне подъема ДАД только в течение ночи фиксировалось у 7 (9,7%) лиц обследованных. Гемодинамический вариант МАГ с повышением САД в ночное время на фоне подъемов ДАД в течение всего периода наблюдения регистрировался у 4 (5,6%) обследованных. Другие варианты соотношений САД и ДАД имели место у 9 (12,5%) обследованных.

Таким образом, даже среди относительно однородной по интегральным гемодинамическим признакам популяции можно было выделить субкластеры, отличающиеся различными комбинациями эпизодов систолической и диастолической гипертензии в течение суток, что подчеркивает индивидуальное своеобразие нейрогуморальной регуляции АД у лиц с впервые диагностированной внеофисной АГ. Медианные значения показателей индекса времени и нормированный индекс площади для САД и ДАД, характеризующие “нагрузку давлением” на органы мише-

ни, были многократно выше аналогичных параметров в контроле ($p<0,0001$, табл. 2). Относительно равномерное возрастание этих показателей как днем, так и ночью свидетельствовало о стабильной гипербарической нагрузке в течение всего периода наблюдения. Среди обследованных с СДМАГ варибельность САД и ДАД в период бодрствования не отличались от контрольных значений, а статистически значимыми различия этих показателей были в ночное время ($p=0,0008$ и $p=0,005$). При этом превышение верхней границы их нормативных значений в течение суток имело место только у трети обследованных этого кластера. Анализ суточного ритма АД показал, что различные варианты его девиаций имели место у 32% обследованных по САД и у 44% — по ДАД с преобладанием в обоих случаях варианта “non-dipper”. “Искажения” суточного профиля АД подтверждал и показатель косинорного анализа — месор, характеризующий средний уровень аппроксимирующей косинусоиды суточного ритма САД и ДАД, значения которого достоверно превышали уровень контроля ($p<0,0001$). Величина утреннего подъема САД и ДАД у лиц с СДМАГ превышала нормативные

Таблица 3

Значения индикаторов ПОМ в отдельных кластерах (Ме, 95% ДИ)

Индикаторы ПОМ	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
ИММЛЖ, г/м ²	88,8 [85,9;92,7]	93,7 [91,2;96,6]	88,9 [83,3;92,4]	93,1 [84,3;97,1]	$p_{12}=0,02$, $p_{13}=0,34$, $p_{23}=0,32$, $p_{01}=0,04$, $p_{02}=0,68$, $p_{03}=0,53$
ИОТ, усл. ед.	0,36 [0,36;0,38]	0,38 [0,36;0,39]	0,37 [0,36;0,38]	0,38 [0,36;0,41]	$p_{12}=0,4$, $p_{13}=0,57$, $p_{23}=0,22$, $p_{01}=0,06$, $p_{02}=0,43$, $p_{03}=0,049$
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ²	90,7 [84,8;94,2]	96,9 [87;104]	104,8 [97,5;111,5]	88,6 [79,6;94,3]	$p_{12}=0,014$, $p_{13}=0,022$, $p_{23}<0,0001$, $p_{01}=0,22$, $p_{02}=0,0002$, $p_{03}=0,35$
ТИМ, мм	0,8 [0,7;0,8]	0,85 [0,8;0,9]	0,7 [0,6;0,9]	0,96 [0,8;1,1]	$p_{12}=0,024$, $p_{13}=0,33$, $p_{23}=0,016$, $p_{01}=0,0038$, $p_{02}=0,55$, $p_{03}=0,0066$

Примечание: P_0 — достоверность различий по отношению к контролю, $P_{1,2,3}$ — различия между кластерами.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины, ПОМ — поражение органов мишеней, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

значения в 37% и 67% случаев, соответственно, и была достоверно выше контрольных ($p=0,0008$ и $p=0,04$). Скорость утреннего подъема ДАД достоверно от контроля не отличалась, а уровень этого показателя для САД превышал его ($p=0,03$).

У обследованных второго кластера уровень САД как днем, так и ночью был выше, чем в контроле и достоверно ниже, чем у лиц с СДМАГ. Его подъемы в течение суток регистрировались у 18 (46%) человек этой группы, изолированное повышение в период бодрствования у 16 (41%), а в период сна — у 5 (13%), что также свидетельствовало о вариативности суточного профиля АД у лиц со схожим гемодинамическим статусом. В этой группе индексы “нагрузки давлением” САД значительно превышали нормативные и контрольные показатели в течение всего периода наблюдения, но были достоверно ниже, чем при СДМАГ. Следует отметить повышение у этих лиц в период бодрствования индекса времени ДАД по отношению к его уровню у нормотоников, что демонстрирует тенденцию к увеличению диастолической нагрузки и возрастание риска трансформации ИСМАГ в систоло-диастолическую АГ. Дневная вариабельность САД не отличалась от уровня контроля, а ночной показатель был достоверно выше его ($p=0,0002$). Недостаточное снижение САД в период сна было зафиксировано у 9 (23%) обследованных, а избыточное — у 5 (12,8%). На дисфункцию механизмов, регулирующих суточный ритм АД, указывал и месор САД, значение которого было достоверно выше, чем в контроле ($p<0,0001$). Время утреннего подъема САД при ИСМАГ также существенно возрастало по сравнению с нормотониками ($p=0,005$), а его скорость была идентичной им.

Среди обследованных третьего кластера медианные значения ДАД в течение всего периода наблюдения были достоверно выше, чем в контроле и у лиц с ИСМАГ, но ниже, чем при СДМАГ. Повышение ДАД в дневное и ночное время фиксировалось у 11 (35,5%) человек, изолированное повышение днем — у 6 (19,3%) и ночью — у 14 (45,2%). Таким образом, в структуре суточного профиля АД у обследованных

этого кластера превалировала ночная диастолическая МАГ, что отличало их от лиц с ИСМАГ, где подъемы САД регистрировались значительно чаще в период бодрствования. В то же время гипербарическая нагрузка за счет ДАД при ИДМАГ была менее заметной, чем при СДМАГ ($p<0,0001$). Кроме того, у обследованных этой группы регистрировались минимальные значения степени ночного снижения ДАД на фоне равнозначных по отношению к контролю показателей величины и скорости его утреннего подъема. Недостаточный перепад день-ночь ДАД имел место у 17 (54%) обследованных, а его нормальный уровень — у 14 (45%). Месор ДАД на 15% превышал уровень контроля, что также свидетельствовало о нарушении ритмической активности систем регуляции АД.

Оценка индикаторов ремоделирования миокарда показала, что медианы ИММЛЖ превышали уровень контроля у лиц с СДМАГ и ИДМАГ, а достоверное увеличение ИОТ имело место только при ИДМАГ (табл. 3). Анализ соотношений показателей ИММЛЖ и ИОТ позволил установить нормальный “геометрический портрет” у 118 (83%) обследованных с МАГ, а у 24 (17%) выявить отдельные варианты его изменений. Так, концентрическое ремоделирование имело место у 9 (12,5%) пациентов с СДМАГ и у 5 (16%) — с ИДМАГ. Концентрическая ГЛЖ была зафиксирована только у 1 (1,4%) человека с СДМАГ, эксцентрическая ГЛЖ — у 6 (8%) обследованных этого кластера и у 3 (8%) с ИСМАГ. Таким образом, чаще всего различные формы ремоделирования сердца встречались среди пациентов с СДМАГ, общее количество которых в этом кластере составило 22%. Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ были зафиксированы только у 4 человек, 2 из которых относились к 1-му кластеру и 2 — к 3-му.

Анализ показателей ТИМ в области бифуркации общей сонной артерии показал, что от контроля она достоверно отличается только у лиц с ИДМАГ и СДМАГ, а её минимальный уровень фиксируется при ИСМАГ. При этом общее количество обследованных с ТИМ $>0,9$ мм было зарегистрировано среди

41 (29%) обследованных с МАГ и только у 3 (4,8%) человек контрольной группы. Наибольшее число обследованных с увеличением ТИМ регистрировалось при ИДМАГ (40%) и при СДМАГ (30%), а минимальное (9%) — при ИСМАГ.

Медианные значения СКФ, рассчитанные по эндогенному креатинину, достоверно превышали уровень контроля только среди лиц с ИСМАГ ($p=0,0002$). В этом кластере признаки гломерулярной гиперфилтарции (СКФ >130 мл/мин/1,73 м²) зафиксированы у 8 (20,5%) обследованных, а гипопилтарции (60 мл/мин/1,73 м² $>$ СКФ <80 мл/мин/1,73 м²) — у 2 (5%). При СДМАГ гломерулярная гипопилтарция регистрировалась у 17 (23,6%) обследованных, а гиперфилтарция — у 3 (4,2%). У обследованных с ИДМАГ случаев гиперфилтарции зафиксировано не было, а снижение филтративной функции почек имело место у 9 (29%). Как следует из полученных данных, доклинические признаки почечной дисфункции

имели место у 39 (27,5%) пациентов с МАГ, причем гиперфилтарция превалировала при ИСМАГ, а гипопилтарция — при ИДМАГ и СДМАГ.

Таким образом, использование в клинической практике современных технологий машинного обучения для кластеризации результатов СМАД позволило выделить фенотипы МАГ, различающиеся не только набором характерных изменений суточного профиля АД, но и отличительными признаками поражения органов мишеней. Комбинации указанных факторов формируют индивидуальные клинико-функциональные “портреты” МАГ, что способствует повышению эффективности риск-стратификации пациентов и оптимизации программ персонализированной терапии.

Отношения и деятельность: исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

Литература/References

1. Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (By data from populational study ESSE-RF). Russian Journal of Cardiology. 2016;(9):7-13. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2016;(9):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.
2. Booth JN3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. J Clin Hypertens. 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830.
3. Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. Hypertension. 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
4. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. Integr Blood Press Control. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
5. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. Hypertens Res. 2007;30(6):479-88.
6. Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing masked hypertension using ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, or both? Hypertension. 2018;72(5):1200-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11319.
7. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. Hypertension. 2014;64(5):1067-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.5
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
9. Wehrens R, Buydens L. Self- and Super-organizing Maps in R: The kohonen Package. Journal of Statistical Software. 2007;21(5). doi:10.18637/jss.v021.i05.

Форменные элементы крови и их влияние на состояние липидного спектра у женщин с эссенциальной гипертензией

Кузник Б. И.^{1,2}, Гусева Е. С.², Давыдов С. О.^{1,2}, Смоляков Ю. Н.^{1,2}, Ройтман Е. В.³, Цыбиков Н. Н.¹

Цель. Выяснить, какие взаимосвязи существуют между отдельными форменными элементами крови (ФЭК) и их сочетанием между собой и состоянием липидного обмена у больных гипертонической болезнью (ГБ), не принимающих (ГБ-1) и принимающих курсы кинезитерапии (ГБ-2).

Материал и методы. Исследования проведены на 30 здоровых женщинах (контроль) и 72 больных. Больные ГБ были разделены на 2 группы: в первую (ГБ-1) вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и находящихся на гипотензивной терапии, вторую (ГБ-2) составили 35 женщин, кроме медикаментозного лечения, регулярно проходившие на протяжении 2-3 лет по 3-4 полуторамесячных курса кинезитерапии.

Результаты. Методом корреляционного анализа установлено, что у здоровых женщин, больных ГБ-1 и ГБ-2 исследуемые взаимосвязи могут носить как однонаправленный, так и разнонаправленный характер. У здоровых женщин обнаружены отрицательные связи моноцитов (MON) с индексом атерогенности (ИА), положительная связь — базофилы (BAS) с липопротеидами высокой плотности (ЛВП) и отрицательные с липопротеидами низкой плотности (ЛНП), липопротеидами очень низкой плотности (ЛОНП) и ИА и соотношением эритроциты/тромбоциты (RBC/PLT) с ЛВП. Кроме того, выявлены и отрицательные связи LYM/BAS и триацилглицеридов (ТАГ), эозинофилов (EOS)/BAS и ЛНП. У больных ГБ-1 имеется прямая взаимосвязь между лимфоцитами (LYM)/EOS и ТАГ. При ГБ-2 обнаружена отрицательная связь между PLT и ЛВП, MON и ЛВП, нейтрофилами (NEU)/MON и ТАГ и положительные связи между лейкоцитами (WBC), NEU, MON и ИА, LYM и ТАГ, MON и ТАГ, а также ИА.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что все ФЭК и различные их взаимоотношения у здоровых и больных ГБ, занимающихся и не занимающихся кинезитерапией, оказывают влияние на состояние липидного обмена.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, форменные элементы крови, липиды, кинезитерапия, корреляции.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита; ²Иновационная клиника Академия здоровья, Чита; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Кузник Б. И.* — д.м.н., профессор, кафедра нормальной физиологии, научный консультант клиники, ORCID: 0000-0002-2502-9411, Гусева Е. С. — к.м.н., зам. директора по клинко-экспертной и организационно-методической работе клиники, ORCID: 0000-0001-6212-6571, Давыдов С. О. — д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель клиники, ORCID: 0000-0001-6690-7391, Смоляков Ю. Н. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики и информатики, ORCID: 0000-0001-7920-7642, Ройтман Е. В. — д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-3015-9317, Цыбиков Н. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-0975-2351.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bi_kuznik@mail.ru

BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEU — нейтрофилы, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, WBC — лейкоциты, ГБ — гипертоническая болезнь, ИА — индекс атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТАГ — триацилглицериды, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 27.05.2019

Рецензия получена 03.07.2019

Принята к публикации 07.09.2019



Для цитирования: Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Ройтман Е. В., Цыбиков Н. Н. Форменные элементы крови и их влияние на состояние липидного спектра у женщин с эссенциальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3349. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3349

Blood cells and their effect on the lipid profile in women with essential hypertension

Kuznik B. I.^{1,2}, Guseva E. S.², Davydov S. O.^{1,2}, Smolyakov Yu. N.^{1,2}, Roitman E. V.³, Tsybikov N. N.¹

Aim. To find out the relationship of particular blood cells (BC) and their ratios with lipid metabolism in patients with essential hypertension (EH), with (EH-1) and without kinesiotherapy (EH-2).

Material and methods. The study included 30 healthy women (control group) and 72 women with EH, which were divided into 2 groups: group 1 (EH-1) — 37 women with stage II (target organ damage classification) hypertension who receive antihypertensive therapy; group 2 (EH-2) — 35 women who underwent antihypertensive therapy and kinesiotherapy (3-4 courses for 2-3 years).

Results. Correlation analysis revealed that the studied relationships in healthy women, EH-1 and EH-2 women can be either direct or inverse. In healthy women, we observed negative association of monocytes (MON) with atherogenic index (AI), a positive association of basophils (BAS) with high density lipoproteins (HDL) and its negative association with low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL) and AI and red blood cells/platelets (RBC/PLT ratio) with HDL. Negative associations of lymphocytes

(LYM)/BAS ratio with triglyceride (TG) and eosinophils (EOS)/BAS ratio with LDL were also detected. Patients with EH-1 had a direct relationship between LYM/EOS ratio and TG. In patients with EH-2, a negative relationship was found between PLT and HDL, MON and HDL, neutrophils (NEU)/MON ratio and TAG, and a positive — between white blood cells (WBC), NEU, MON and AI, LYM and TAG, MON and TAG, as well as AI.

Conclusion. The obtained data indicate that all BC and their ratios in women with/without EH and with/without kinesiotherapy affect the lipid metabolism.

Key words: hypertension, blood cells, lipids, kinesiotherapy, correlations.

Relationships and Activities: not.

¹Chita State Medical Academy, Chita; ²Innovation Clinic Academy of Health, Chita;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kuznik B. I. ORCID: 0000-0002-2502-9411, Guseva E. S. ORCID: 0000-0001-6212-6571, Davydov S. O. ORCID: 0000-0001-6690-7391, Smolyakov Yu. N. ORCID: 0000-0001-7920-7642, Roitman E. V. ORCID: 0000-0002-3015-9317, Tsybikov N. N. ORCID: 0000-0002-0975-2351.

For citation: Kuznik B. I., Guseva E. S., Davydov S. O., Smolyakov Yu. N., Roitman E. V., Tsybikov N. N. Blood cells and their effect on the lipid profile in women with essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3349. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3349

Received: 27.05.2019 Revision Received: 03.07.2019 Accepted: 07.09.2019

За последние годы появилось значительное число исследований, свидетельствующих о том, что всем без исключения форменным элементам крови (ФЭК) принадлежит существенная роль в механизме развития и тяжести течения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Нашими прежними исследованиями [1, 2] установлено, что у женщин, больных гипертонической болезнью (ГБ), находящихся на медикаментозной терапии (ГБ-1), а также систематически принимающих курсы кинезитерапии (ГБ-2), существуют тесные взаимосвязи между различными ФЭК, и их соотношением с уровнем АД, показателями деятельности сердца (по эхокардиографии (ЭхоКГ)), тестами, характеризующими состояние гемодинамики и коагуляционной активности крови. В то же время, в патогенезе ГБ значительную роль играет нарушение липидного обмена. Вместе с тем, в доступной литературе мы не встретили исчерпывающих работ, в которых бы освещалась связь ФЭК и их взаимоотношений с показателями липидного спектра. Этим вопросам и посвящается наше исследование.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 102 женщины. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2008г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года и индексом массы тела (ИМТ) — $24,4 \pm 2,3$. Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую группу (ГБ-1) вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$. Во вторую группу (ГБ-2) вошли 35 женщин с ГБ II стадии, 3 степени риска (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ — $28,2 \pm 4,3$), регулярно проходившие на протяжении 2-3 лет по 3-4 полуторамесячных курса кинезитерапии (управляемые умеренные физические нагрузки). Кинезитерапевтические процедуры назначались

строго индивидуально, продолжались не более 1 ч. При этом расход энергии не превышал 300 Ккал за одно занятие.

Разделение на группы было обусловлено тем, что умеренная физическая нагрузка не только благотворно отражается на деятельности сердечно-сосудистой системы, но и как показывают наши наблюдения [1, 2], отражается на содержании ФЭК и липидном спектре.

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов — мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным ЭхоКГ), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все больные женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов. На момент исследования у 31 больных с ГБ, получавших гипотензивную терапию (ГБ-1), был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 — цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-2), коррекции АД потребовалась у 1 больной.

Критериями к исключению из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела (ИМТ) $>40,0$.

Подсчет общего числа эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT), лейкоцитов (WBC) и их популяций в крови производился на гемонализаторе PENTRA-80, Horiba ABX Diagnostics (USA).

На биохимическом анализаторе Siemens Dimension с использованием реактивов Siemens (Германия) определяли общий холестерин (ОХС), триацилглицериды (ТАГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП). Кроме того, аппарат автоматически устанавливал индекс атерогенности (ИА).

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.6.0. Для

Таблица 1

**Корреляционные взаимосвязи между форменными элементами крови
и показателями липидного спектра у здоровых женщин**

	LYM	MON	EOS	BAS	RBC/PLT	WBC/PLT	NEU/BAS	LYM/BAS	EOS/BAS
ЛВП	0,054 p=0,77	0,242 p=0,19	0,144 p=0,38	0,303 p=0,049	0,399 p=0,01	0,252 p=0,14	-0,252 p=0,14	-0,271 p=0,11	-0,239 p=0,16
ТАГ	-0,132 p=0,46	0,177 p=0,35	-0,841 p=0,61	0,275 p=0,080	0,292 p=0,099	0,308 p=0,058	-0,297 p=0,070	-0,329 p=0,039	-0,281 p=0,092
ЛНП	-0,249 p=0,14	-0,303 p=0,084	0,152 p=0,36	-0,332 p=0,026	-0,150 p=0,43	-0,277 p=0,097	0,145 p=0,42	0,114 p=0,53	0,331 p=0,037
ЛОНП	-0,273 p=0,10	-0,245 p=0,18	0,124 p=0,46	-0,313 p=0,039	-0,098 p=0,61	-0,233 p=0,18	0,098 p=0,59	0,057 p=0,76	0,289 p=0,080
ИА	-0,243 p=0,16	-0,357 p=0,031	0,890 p=0,62	-0,315 p=0,038	-0,287 p=0,14	-0,257 p=0,16	0,164 p=0,39	0,151 p=0,43	0,314 p=0,071

Сокращения: BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEU — нейтрофилы, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, WBC — лейкоциты, ИА — индекс атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТАГ — триацилглицериды.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между компонентами крови и показателями липидного спектра в группе ГБ-2

	PLT	WBC	NEU	LYM	MON	RBC/WBC	NEU/MON	LYM/MON
ЛВП	-0,385 p=0,057	-0,211 p=0,31	-0,27 p=0,19	0,096 p=0,65	-0,506 p=0,01	0,183 p=0,38	0,083 p=0,70	0,394 p=0,063
ТАГ	0,3 p=0,15	0,263 p=0,20	0,035 p=0,87	0,412 p=0,041	0,6 p=0,002	-0,159 p=0,45	-0,464 p=0,022	-0,221 p=0,31
ЛОНП	0,231 p=0,30	0,255 p=0,25	0,227 p=0,31	0,178 p=0,43	0,362 p=0,098	-0,152 p=0,50	0,188 p=0,42	0,217 p=0,37
ИА	0,181 p=0,44	0,44 p=0,052	0,42 p=0,065	0,307 p=0,19	0,379 p=0,098	-0,206 p=0,38	0,062 p=0,80	-0,042 p=0,87

Сокращения: LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEU — нейтрофилы, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, WBC — лейкоциты, ИА — индекс атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТАГ — триацилглицериды.

описания количественных признаков определялись медианы (Me), 25% персентиля (P25) и 75% персентиля (P75) в формате Me [P25-P75]. С целью оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона. Значимость корреляционных коэффициентов определялась уровнем $p < 0,05$. При $p < 0,1$ взаимосвязи рассматривались как приближающиеся к значимым.

Результаты

Нашими прежними исследованиями [2] установлено, что у пациенток ГБ-1 по сравнению с относительно здоровыми женщинами (контроль) повышено содержание ОХС, ТАГ, ЛОНП и ИА. У пациенток ГБ-2 существенных отклонений от нормы в составе липидов не выявлено.

Оказалось, что у женщин больных ГБ, как не занимающихся (ГБ-1), так и занимающихся регулярно кинезитерапией (ГБ-2), по сравнению с относительно здоровым (контроль), содержание WBC не изменено. Вместе с тем, у пациенток группы ГБ-1, в сравнении с контролем, увеличено общее число лимфоцитов (LYM) (1,94 [1,77-2,1] у здоровых и 2,33 [1,91-2,76] у больных, $p=0,048$) и эозинофилов (EOS) (0,125 [0,073-0,135] у здоровых и 0,182 [0,134-0,251]

у больных, $p=0,007$). У женщин ГБ-2, принимающих регулярные кинезитерапевтические процедуры, отмечается явное повышение числа EOS (0,125 [0,073-0,135] у здоровых и 0,166 [0,117-0,218] у больных, $p=0,018$).

У здоровых женщин (табл. 1) не обнаружено взаимосвязи между общим числом RBC, PLT, WBC, нейтрофилов (NEU), EOS и показателей липидного спектра. В то же время имеется отрицательная связь MON с ИА, а также тенденция к отрицательной обратной связи с ЛНП. У базофилов (BAS) существует прямая связь с ЛВП и отрицательные с ЛНП, ЛОНП и ИА. Наконец, у здоровых женщин выявлены прямые корреляции между RBC/PLT и ЛВП, и обратные — между LYM/BAS и ТАГ, EOS/BAS и ЛНП. Кроме того, имеется тенденция к прямым взаимосвязям, близким к значимым, между WBC/PLT и ТАГ, а также NEU/BAS и ТАГ, и обратная, близкая к значимой, EOS/BAS с ИА.

При ГБ-1 не обнаружено взаимосвязи между всеми исследуемыми форменными элементами крови и тестами, характеризующими состояние липидного спектра. Между тем (табл. 2), установлены прямые связи между LYM/EOS и ТАГ ($r=0,439$; $p=0,032$) и выявляется тенденция к прямым взаимоотноше-

ниям между RBC/WBC и ЛНП ($r=0,372$; $p=0,067$), RBC/PLT и ЛВП ($r=0,399$; $p=0,053$) и обратным — между NEU/LYM и ОХС ($r=-0,368$; $p=0,070$).

При ГБ-2 (табл. 2) выявляются прямые связи между LYM и ТАГ, MON и ТАГ, и обратные — MON с ЛВП, а также NEU/MON и ТАГ. Кроме того, установлены положительные тенденции взаимосвязей, близких к значимым, между WBC, NEU и ИА, LYM/MON и ЛВП, и отрицательные — между PLT и ЛВП.

Подводя итог проведенным исследованиям, следует отметить, что как у здоровых, так и у больных ГБ-1 и ГБ-2, форменные элементы и их взаимоотношения между собой оказывают существенное влияние на липидный спектр.

Обсуждение

Как видно из представленных данных, все форменные элементы крови и их соотношения оказывают влияние на состояние липидного спектра у здоровых и больных ГБ женщин. При этом обнаруженные нами взаимосвязи у здоровых и больных ГБ, как проходящих (ГБ-2), так и не проходящих курсы кинезотерапии (ГБ-1), могут носить и однонаправленный, и прямо противоположный характер. Более того, у здоровых и больных ГБ с исследуемыми нами показатели обмена липидов могут проявлять различные взаимосвязи ФЭК и их соотношения.

Мы уже отмечали, что RBC являются переносчиками холестерина и принимают непосредственное участие в патогенезе атеросклероза. Вместе с тем, нами у здоровых не выявлено взаимосвязи между содержанием RBC и основными показателями липидного обмена. В то же время у здоровых женщин основные взаимосвязи с различными показателями липидного обмена проявляют LYM и моноциты (MON). Кроме того, у здоровых женщин выявляются многочисленные положительные связи между соотношениями всех форменных элементов крови между собой (в т.ч. WBC/PLT), а также соотношением отдельных видов WBC с одной стороны (NEU/MON, NEU/BAS, LYM/BAS, EOS/BAS) и показателями липидного обмена — с другой. Разумеется, эти взаимосвязи могут быть обусловлены как однонаправленными, так и разнонаправленными непосредственными и опосредованными влияниями различных ФЭК на липидный обмен, осуществляемый с помощью различных активных биологических соединений, в т.ч. и цитокинов [3, 4].

При ГБ-1 выявляется тенденция к прямым взаимоотношениям между RBC/WBC и ЛНП RBC/PLT и ЛВП, NEU/LYM и ОХС, LYM/EOS и ТАГ. При ГБ-2 обнаружена отрицательная взаимосвязь между PLT и ЛВП и прямая между WBC, NEU, MON и ИА, а также LYM и ТАГ, MON с ТАГ и ИА, и обратные связи с ЛВП, NEU/MON и ТАГ, и прямые, близкие к значимым, между LYM/MON и ЛВП.

Полученные нами данные частично находят косвенное подтверждение в работах других исследователей.

Так, установлено, что у больных с первичным и рецидивирующим инфарктом миокарда существует прямая связь между числом WBC и тяжестью заболевания, а также ОХС, ЛВП и ЛНП, что было объяснено участием WBC в развитии атеросклероза [5]. Также выявлена прямая связь между числом WBC и их подтипами (за исключением числа BAS) с риском развития метаболического синдрома (МС). Более того, при МС существует прямая взаимосвязь между WBC и числом NEU с одной стороны, и высокими ТАГ, низким уровнем холестерина, ЛВП — с другой. Одновременно показано, что количество LYM связано с наличием при МС низкой концентрации холестерина и ЛВП, сопровождаемых высоким уровнем глюкозы натощак [6].

Согласно данным Liu Yanhong, et al. [7], у лиц с гипертензией общее число WBC, а также NEU и LYM, положительно коррелируют с ТАГ и ЛНП и отрицательно с ЛВП.

Доказано, что восстановленный ЛВП (гЛВП), вводимые сразу после экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) мышам, уменьшает размер ИМ и улучшает функцию сердца. Оказалось, что через 24 ч после развития ИМ, инъекция гЛВП привела к уменьшению числа циркулирующих WBC и увеличила их количество в селезенке, что сопровождалось снижением всего спектра воспалительных клеток в левом желудочке, включая NEU (1 день после ишемии), Т и В-клетки (через 3 дня) и MON (через 5 дней). Полученные данные были связаны с более низкой экспрессией хемокинов, привлекающих NEU (CXCL1, CXCL2, CXCL5) и MON (CCL2). При этом гЛВП локализовались в области преинфаркта и ИМ. Более того, гЛВП непосредственно связывались как с циркулирующими WBC, так и с WBC (в основном NEU и MON), вовлеченными в ишемическую зону. При этом гЛВП через 24 ч после ишемии в большей степени взаимодействовали с циркулирующим провоспалительным подтипом MON (Ly6Chigh), чем противовоспалительным (Ly6Clow) [8].

Вместе с тем, установлено, что LYM являются переносчиками жирных кислот, что не может не отразиться на липидном спектре периферической крови [9]. В частности, Lasareishvili B, et al. [10], проведя исследования на 250 добровольцах, показали, что существуют положительные связи между числом LYM (преимущественно клетками CD4+ и CD8+) и концентрацией ОХС, ТАГ и ЛНП и отрицательные — между числом регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+) и теми же показателями липидного обмена как у здоровых людей [10], так и больных с ожирением [11]. MON и макрофаги способны “насыщаться” и переносить различные липиды [12]. Показано, что у людей с нормальным и повышенным содержанием холестерина существуют

положительные и отрицательные связи между содержанием провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, образуемых LYM, MON макрофагами и другими клетками, принимающими участие в иммунном ответе, и общим содержанием липидов в сыворотке, а также ТАГ, ЛНП и ЛОНП [13]. Полученные данные позволяют высказать предположение, что WBC, в т.ч. LYM и MON, через биологически активные соединения, включая цитокины, хемокины, лейкотриены и простагландины способны воздействовать на липидный обмен [3]. В частности, установлено, что MON и макрофаги M1 активно синтезируют гормон пролактин. Наиболее сильно эта реакция возникает под воздействием адренергических гормонов и существенно отражается на состоянии липидного обмена, особенно, у лиц с ожирением [14]. Наконец, циркулирующие MON, LYM и другие клетки периферической крови осуществляют поглощение холестерина и ЛНП через рецепторы мусорщики (scavenger receptors), что со временем может сопровождаться нарушением гомеостаза клеточного холестерина. С другой стороны, нативные ЛНП поддерживает пролиферацию LYM человека. Следовательно, “для сохранения нормальной функции иммунных клеток необходимо постоянно контролировать и поддерживать гомеостаз холестерина, обеспечивая оптимальную липидно-плотную композицию” [15].

Заключение

Как видно из представленных сведений литературы, существуют лишь косвенные данные, подтвержда-

дающие полученные нами результаты о взаимосвязи ФЭК и их различных сочетаний с состоянием липидного обмена при ГБ. В литературе практически не существует работ, детализирующих представляемые факты. Остается не ясным, почему исследуемые нами взаимосвязи у здоровых женщин и у больных групп ГБ-1 и ГБ-2 носят столь различный характер. Известно, что при ГБ, а также при систематической физической нагрузке, изменяется гормональный фон [16], способный повлиять не только на состояние липидного обмена, но и изменить функциональную активность форменных элементов крови (главным образом, WBC и PLT) по отношению к деятельности различных физиологических систем организма. Об этом, в частности, свидетельствуют представленные нами сведения. Более того, при физической нагрузке возникает так называемый миогенный WBC [17, 18]. Существуют половые и возрастные различия в интенсивности возникновения миогенного лейкоцитоза, что обусловлено различием гормонального фона [18]. Вместе с тем, эта малоисследованная проблема нуждается в дальнейшем тщательном изучении. Более того, исходя из данных литературы, а также результатов наших наблюдений, следует решить вопрос о применении противовоспалительных препаратов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при ГБ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kuznik BI, Davydov SO, Guseva ES, et al. The interrelationship of individual leukocyte populations and the activity of the cardiovascular system in women suffering from hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2017;14(4):32-7. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., и др. Взаимоотношение отдельных популяций лейкоцитов и деятельность сердечнососудистой системы у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017;14(4):32-7. doi:10.26442/2075-082X.14.4.32-37.
- Kuznik BI, Davydov SO, Guseva ES, et al. The role of the blood corpuscles in the formation of hemocoagulation shifts in hypertensive disease. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya. terapiya*. 2018;4:84-92. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С. и др. Роль форменных элементов крови в формировании гемокоагуляционных сдвигов при гипертонической болезни. *Патологическая физиология и экспериментальная. терапия*. 2018;4:84-92. doi:10.25557/0031-2991.2018.04.84-92.
- Kettinsky SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. SPb: Foliant, 2008. 550 p. (In Russ.) Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с. ISBN 978-5-93929-171-2.
- Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. *Chita: Ekspress-izdatel'stvo*. 2010. 832 p. (In Russ.) Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство. 2010. 832 с. ISBN: 978-5-9566-0253-9.
- Manttari M, Manninen V, Koskinen P. Leukocytes as a coronary risk factor in a dyslipidemic male population. *Am Heart J*. 1992;123(4):873-7. doi:10.1016/0002-8703(92)90690-W.
- Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bulló M, et al. White blood cell counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *PLoS One*. 2013;8(3):e58354. doi:10.1371/journal.pone.0058354.
- Liu Y, Kong X, Wang W, et al. Association of Peripheral Differential Leukocyte Counts with Dyslipidemia Risk in Chinese Patients with Hypertension: Insight from the CSPPT. *J lipid of research*. 2016;5:3-15. doi:10.1194/jlr.P067686.
- Richart A, Reddy M, Heywood S, et al. Abstract 344: Reconstituted High-density Lipoprotein (rHDL) Directly Modulates Inflammatory Cells after Myocardial Infarction in Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38:A344. doi:10.1161/atvb.38.suppl_1.344.
- Stulnig TM, Bühler E, Böck G, et al. Altered switch in lipid composition during T-cell blast transformation in the healthy elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(6):B383-90. doi:10.1093/gerona/50A.6.B383.
- Lasareishvili B, Pantsulaia I, Iobadze M, et al. Correlation between the lipid profile and the immunological characteristics in the elderly. *Georgian Med News*. 2015;243:52-8.
- Berger S, Ceccarini G, Scabia G, et al. Lipodystrophy and obesity are associated with decreased number of T cells with regulatory function and pro-inflammatory macrophage phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1676-84. doi:10.1038/ijo.2017163.
- Wallner S, Orsó E, Grandl M, et al. Phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine plasmalogens in lipid loaded human macrophages. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205706. doi:10.1371/journal.pone.0205706.
- Martínez-López S, Sarriá B, Mateos R, et al. Moderate consumption of a soluble green/roasted coffee rich in caffeoylquinic acids reduces cardiovascular risk markers: results from a randomized, cross-over, controlled trial in healthy and hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr*. 2019;58(2):865-78. doi:10.1007/s00394-018-1726-x.
- Barrett R, Narasimulu CA, Parthasarathy S. Adrenergic hormones induce extrapituitary prolactin gene expression in leukocytes-potential implications in obesity. *Sci Rep*. 2018;8(1):1936. doi:10.1038/s41598-018-20378-1.
- Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):679-91. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306246.
- Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, et al. The role of youth and old proteins in the pathogenesis of hypertension. *Uspekhi gerontologii*. 2018;3:362-7. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н., и др. Роль белков “молодости и старости” в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018;3:362-7.
- Kuznik BI. *Physiology and pathology of the blood system*. M.: Vuzovskaya kniga. 2004. 295 p. (In Russ.) Кузник Б.И. *Физиология и патология системы крови*. М.: Вузовская книга. 2004. 296 с. ISBN 5-9502-0059-4.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(12):877-82. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.009.

Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома

Швец Д. А.¹, Карасёв А. Ю.¹, Смоляков М. В.², Поветкин С. В.³, Вишневский В. И.⁴

Цель. Изучить возможности применения нейросетевого анализа клинико-инструментальных данных для прогнозирования риска летальных исходов у больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. Четыреста пациентов после перенесенного ОКС наблюдались в течение 62 мес. Критерий осложнённого течения ишемической болезни сердца (ИБС) — летальный исход кардиогенной причины. Группу 1 наблюдения составили 310 больных с неосложненным течением и 2 группу 90 больных с осложненным течением ИБС. Для прогнозирования летального риска использовали метод машинного обучения и нейросетевого анализа. Машинное обучение проводилось с включением клинических, лабораторных и инструментальных (электрокардиография, эхокардиография) признаков (всего 49). Для решения задач классификации использованы два вида архитектур нейросетей: многослойный перцептрон (Multilayer Perceptron (MLP)) и свёрточная нейронная сеть (Convolutional Neural Networks (CNN)). Соотношение в примерах на обучение и валидацию составило 340/60. Использовался метод обучения с учителем на имеющихся данных, в которых были известны исходы, а параметры нейронной сети подстраивались так, чтобы минимизировать ошибку.

Результаты. Наибольший вклад в риск летального исхода после ОКС вносят возраст больных, перенесенный ранее ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения, наличие фибрилляции предсердий, 2 стадия и 3 функциональный класс хронической недостаточности кровообращения, отсутствие чрескожного коронарного вмешательства, 3 стадия хронической болезни почек, сниженная фракция выброса левого желудочка. Большая часть летальных случаев приходилась на 2 и 4 годы наблюдения больных, что, возможно, связано с низкой эффективностью вторичной профилактики ИБС. Исследуемая архитектура свёрточной нейронной сети оказалась более точной моделью диагностики. Чувствительность 68% и специфичность 84%, при хорошем качестве модели (area under curve (AUC) = 0,74). К преимуществам CNN относится возможность анализировать закономерности во времени, используя рекуррентные нейронные сети.

Заключение. Нейросетевой анализ подготовленных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет настроить параметры сети для последующего прогнозирования летального риска. Использование свёрточной нейронной сети с чувствительностью 68% и специфичностью 84% прогнозирует риск летального исхода на протяжении 5 лет после ОКС.

Ключевые слова: нейронная сеть, машинное обучение, острый коронарный синдром, летальность.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУЗ Орловской области Орловская областная клиническая больница, Орёл;
²ООО "АктивБизнесКонсалт", Орёл; ³ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, Курск; ⁴ФГБОУ ВО Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орёл, Россия.

Швец Д. А. — к. м. н., врач кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1551-9767, Карасёв А. Ю. — врач кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-8334-0988, Смоляков М. В. — главный программист, ORCID: 0000-0001-6059-7126, Поветкин С. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1302-9326, Вишневский В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0000-0002-3004-9687.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
denpost-card@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ХБП — хроническая болезнь почек, ЕКО — европейское кардиологическое общество, КАГ — коронарография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКГ — электрокардиограмма, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.12.2019

Рецензия получена 17.12.2019

Принята к публикации 22.12.2019



Для цитирования: Швец Д. А., Карасёв А. Ю., Смоляков М. В., Поветкин С. В., Вишневский В. И. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3645.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3645

Neural network analysis of mortality risk predictors in patients after acute coronary syndrome

Shvets D. A.¹, Karasev A. Yu.¹, Smolyakov M. V.², Povetkin S. V.³, Vishnevsky V. I.⁴

Aim. To study the possibilities of neural network analysis of clinical and instrumental data to predict the mortality risk in patients after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study involved 400 patients after ACS which who observed for 62 months. The criterion for the complicated course of coronary artery disease (CAD) is the cardiovascular death. Group 1 consisted of 310 patients with uncomplicated course of CAD; group 2 — 90 patients with complicated course of CAD. To predict mortality risk, the machine learning method and neural network analysis was used. Machine learning was carried out with the inclusion of clinical, laboratory and instrumental (electrocardiography, echocardiography) parameters (49 in total). To solve the classification problems, two types of neural network architectures were used: Multilayer Perceptron (MLP) and Convolutional Neural Networks

(CNN). The ratio in the examples for learning and validation was 340/60. The method of learning with a teacher was used on the available data in which the outcomes were known, and the neural network parameters were adjusted so as to minimize the error.

Results. The following factors made the highest contribution to the mortality risk after ACS: age; history of MI and acute cerebrovascular accident; atrial fibrillation, class 2-3 heart failure; no history of percutaneous coronary intervention; stage 3 chronic kidney disease; reduced left ventricle ejection fraction. Most of the deaths occurred in the 2nd and 4th years of follow-up, which may be due to the low effectiveness of secondary prevention of CAD. CNN architecture had higher accuracy (sensitivity — 68%; specificity — 84%; area under curve=0,74). An advantage of CNN is its ability to analyze patterns over time using recurrent neural networks.

Conclusion. Neural network analysis of clinical, laboratory and instrumental data allows configuring network parameters for mortality risk prediction. CNN predicts 5-year mortality risk after ACS with a sensitivity of 68% and a specificity of 84%.

Key words: neural network, machine learning, acute coronary syndrome, mortality.

Relationships and activities: not.

¹Orel Regional Clinical Hospital, Orel; ²ООО ActivBusinesConsult, Orel; ³Kursk State Medical University, Kursk; ⁴I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia.

Shvets D.A. ORCID: 0000-0002-1551-9767, Karasev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8334-0988, Smolyakov M.V. ORCID: 0000-0001-6059-7126, Povetkin S.V. ORCID: 0000-0002-1302-9326, Vishnevsky V.I. ORCID: 0000-0002-3004-9687.

Received: 03.12.2019 **Revision Received:** 17.12.2019 **Accepted:** 22.12.2019

For citation: Shvets D.A., Karasev A. Yu., Smolyakov M.V., Povetkin S.V., Vishnevsky V.I. Neural network analysis of mortality risk predictors in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3645. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3645

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной нозологией в структуре смертности населения большинства стран мира. Самой распространённой причиной летальных исходов являются острые формы ИБС. Стандартизированный коэффициент смертности от ИБС в возрасте старше 50 лет составляет для мужчин 2153,1, для женщин 1288,2 на 100 тыс. больных ИБС, что превышает аналогичный показатель развитых стран. По результатам многочисленных международных регистров GRACE, TIMI, CRUSADE, CADILLAK, EHS-ACS и других разработаны шкалы оценки риска, позволяющие прогнозировать вероятность больничной и отдалённой смертности (до 3 лет) [1, 2].

В последнее время в медицинских исследованиях всё чаще применяются различные методы машинного обучения и технологии искусственного интеллекта. Идея заключается в том, чтобы не программировать алгоритм решения задачи вручную, а “выучить” его из большого количества предоставленных данных. На сегодняшний день накоплены и систематизированы самые разнообразные подходы в применении статистических и математических алгоритмов для построения систем искусственного интеллекта, такие как: байесовские методы, логистическая регрессия, метод опорных векторов, решающие деревья, ансамбли алгоритмов и т.д. [3]. Машинное обучение (machine learning (ML)) — это процесс машинного анализа подготовленных статистических данных для поиска закономерностей и создания на их основе нужных алгоритмов (настройки параметров нейронной сети), которые затем будут использоваться для оценки прогноза. Различают 3 основных подхода к машинному обучению: обучение с учителем, обучение с подкреплением, обучение без учителя (самообучение). В целом модели прогнозирования на основе ML более универсальны и эффективны, чем статистические модели [4-6]. Использование такой методологии для анализа больших данных в клинических исследованиях может способствовать разработке широко применимых моделей прогнозирования, а также улучшению способности предсказывать будущие события, что является основным направлением в эпоху точной медицины. Кроме того, способность включать множество переменных без

предвзятого представления о вероятных важных предикторах в конечном счете поможет выявить новые ассоциации факторов риска. В результате одним из подходов стала концепция “искусственного нейрона” — математической функции, которая преобразует несколько входных факторов в один выходной, назначая для них веса влияния.

В некоторых исследованиях было показано, что система прогноза способна показать свою наивысшую эффективность в популяции, где были взяты данные для ее обучения [1]. Поэтому актуальным является сбор регистровых данных в каждом регионе с дальнейшим применением машинного обучения и технологии искусственного интеллекта для получения более точной прогностической информации и улучшения качества оказания помощи больным с ИБС.

Целью исследования является изучение возможности применения нейросетевого анализа клинико-инструментальных данных для прогнозирования риска летальных исходов у больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 400 больных с ОКС, выписанных из отделения неотложной кардиологии в период с 2012 по 2016гг. Таким образом, в исследование включены 6,2% случайно выбранных больных, из всех выписанных с ОКС за период 2012-2016гг. Диагноз был верифицирован согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Критериев исключения не было. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетом (выписка из протокола РЭК № 5 от 14.11.2011г). Анализировались данные медицинской карты (жалобы, анамнез, объективные, лабораторные и инструментальные данные). Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством заочного опроса больных или их родственников (почтой или по телефону), по запросу из территориального отдела записи актов гражданского состояния (ЗАГС) (летальные случаи) и при повторном

Таблица 1

Характеристика и однофакторный анализ факторов риска, ассоциированных с летальностью исследованных больных с ИБС (OR (отношение шансов) с 95% доверительным интервалом)

Показатель			Осложнённое течение (n=90)	Неосложнённое течение (n=310)	Риск летальности OR [-95%; 95%]
Средний возраст, годы			67,5±12,1***	59,4±11,1	1,06 [1,04; 1,01]
Пол	мужчины		55 (61,1)	209 (67,4)	1,3 [0,8; 2,2]
	женщины		35 (38,9)	101 (32,6)	
Место жительства	город		16 (17,8)*	93 (30)	1,9 [1,09; 3,6]
	село		74 (82,2)*	217 (70)	
Нозология	нестабильная стенокардия		39 (43,3)	119 (38,4)	0,8 [0,5; 1,3]
	инфаркт миокарда		51 (56,7)	191 (61,6)	
Факторы риска ИБС	артериальная гипертензия		80 (88,9)	249 (80,3)	1,9 [0,95; 4,0]
	курение		34 (37,8)	132 (42,6)	0,8 [0,5; 1,3]
	дислипидемия		51 (56,7)	141 (45,6)	0,6 [0,39; 1,0]
	сахарный диабет		17 (18,9)	52 (16,8)	0,6 [1,1; 0,63]
	индекс массы тела, кг/м ²		27,5±5,2*	28,8±4,9	0,95 [0,89; 0,99]
	ожирение		29 (32,2)	121 (39,0)	0,89 [0,63; 1,2]
Недостаточность кровообращения	стадия	1	48 (53,3)***	274 (88,4)	6,6 [3,9; 11,4]
		2	42 (46,7)***	36 (11,6)	
	NYHA	1 ФК	8 (8,9)***	71 (22,9)	3,4 [2,2; 5,0]
		2 ФК	33 (36,7)	181 (58,4)	
		3 ФК	49 (54,4)***	58 (18,7)	
Исходный уровень АД	САД, мм рт.ст.		145 [120; 160]	140 [130; 160]	1,0 [0,99; 1,01]
	ДАД, мм рт.ст.		80 [80; 90]	90 [80; 90]	1,0 [0,98; 1,02]
	ПАД, мм рт.ст.		55 [40; 75]	60 [50; 70]	1,0 [0,98; 1,01]
Стенокардия до поступления			75 (83,3)**	213 (68,7)	2,3 [1,2; 4,2]
ИМ в анамнезе			39 (43,3)***	62 (20)	3,0 [1,8; 5,0]
Начало симптомов ОКС до 72 ч			56 (62,2)	175 (56,4)	0,79 [0,48; 1,3]
Количество коронароангиографий			31 (34,4)***	200 (64,5)	0,29 [0,18; 0,47]
Количество ЧКВ			20 (22,2)***	132 (42,5)	0,36 [0,2; 0,63]
ОНМК в анамнезе			13 (14,4)**	14 (4,5)	3,6 [1,6; 7,9]
Внесердечный атеросклероз			7 (7,8)	25 (8,1)	0,96 [0,4; 2,3]
Фибрилляция предсердий			21 (23,3)**	32 (10,3)	2,6 [1,4; 4,9]
Фармакологическая терапия до госпитализации	проводилась		47 (52,2)	146 (47,1)	1,2 [0,77; 1,9]
	не было		43 (47,8)	164 (52,9)	
	статины		17 (18,9)	35 (11,3)	1,8 [0,96; 3,4]
	БАБ		25 (27,8)	80 (25,8)	1,1 [0,65; 1,9]
	иАПФ/АРА		36 (40)	110 (35,5)	1,2 [0,75; 1,9]
	антиагреганты		34 (37,8)*	79 (25,5)	1,8 [1,1; 2,9]
ЧСС, уд./мин			78,8±19,6*	73,8±17,1	1,01 [1,0; 1,03]
Эритроциты, млн/л			4,3±0,6	4,5±0,6	0,72 [0,49; 1,07]
Гемоглобин, г/л			136 [120; 150]	142 [130; 154]	0,99 [0,98; 1,0]
Лейкоциты, тыс./л			8,1 [6,5; 9,3]	8,0 [6,3; 9,7]	1,04 [0,99; 1,1]
СОЭ, мм/ч			20 [12; 32]*	17 [10; 26]	1,02 [1,0; 1,04]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²			66,5±21,9***	78,3±20,4	0,97 [0,96; 0,98]
ХБП	1		11 (12,2)***	100 (32,2)	2,2 [1,5; 3,1]
	2		47 (52,2)	152 (49,0)	
	3		32 (35,6)***	58 (18,8)	
Сахар крови, ммоль/л			7,1±2,2	7,1±2,9	0,99 [0,91; 1,1]
Позитивные тропонины			50 (55,5)	137 (44,2)	1,6 [0,98; 2,5]
иКДО ЛЖ, мл/м ²			65,3±27,4***	53,6±15,3	1,03 [1,2; 1,04]
иКСО ЛЖ, мл/м ²			29,4 [18,9; 41,8]**	19,4 [14,1; 26,1]	1,05 [1,03; 1,07]
ФВ, %			52,4±12,5***	60,9±10,8	0,94 [0,92; 0,96]

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Осложнённое течение (n=90)	Неосложнённое течение (n=310)	Риск летальности OR [-95%; 95%]
ТЛТ	11 (12,2)	23 (7,4)	1,7 [0,81; 3,7]
НМГ и НФГ	76 (87,8)	283 (91,2)	1,5 [0,77; 3,1]
БАБ в первый день	75 (86,7)	272 (87,8)	0,7 [0,4; 1,3]
Аторвастатин-симвастатин	67 (74,4)	251 (80,9)	0,56 [0,35; 0,91]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ — блокаторы β 1-адренорецепторов сердца, ДАД — диастолическое АД, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАД — пульсовое АД, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

очном исследовании больного (повторная госпитализация или амбулаторный приём по вызову из дома). Телефонный опрос больных и родственников осуществлялся на протяжении 2018г, включая больных, пролеченных повторно в стационаре до 2018г. Таким образом, из 400 больных, включённых в исследование, 211 больных (52,7%) исследованы повторно очно, информацию о 152 больных удалось получить заочно (по телефону или почтой) и 37 случаев были зарегистрированы в отделе ЗАГС. Медиана наблюдения составила 62 [36; 71] мес. Критерий осложнённого течения ИБС — летальный исход. Таким образом, 1 группу составили 310 больных с неосложненным течением и 2 группу 90 больных с осложненным течением ИБС. Смерть признавалась кардиогенной при достоверных клинико-инструментальных и секционных данных, в том числе при обстоятельствах, когда другие причины были маловероятны.

Проводился сбор жалоб, анамнеза, объективные и лабораторно-инструментальные исследования. Среди анамнестических данных выясняли характер проводимой ранее терапии (группы препаратов), факторы риска атеросклероза, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сопутствующий внесердечный атеросклероз. Лабораторные данные, проводимые у всех больных: общеклинический и биохимический анализы крови (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывался по формуле CKD-EPI (2011) на основании концентрации креатинина крови при поступлении в стационар), исследование липидного спектра, качественное определение тропонинового теста. Частота сердечных сокращений рассчитывалась на основании электрокардиограммы (ЭКГ) (при поступлении в стационар). Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась в первые сутки с определением нормированных к площади поверхности тела (Mosteller RD (1987)) конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) и конечный систолический объем ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ определялась по методике Simpson JS (1989). При наличии показаний

проводилась коронарография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Учитывалась терапия в первые сутки лечения (тромболизис, прямые антикоагулянты, БАБ). Таким образом, анализу были доступны 49 параметров (ключевые признаки), которые выбирались на основании диагностической информативности и доступности.

Для статистической оценки полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. В случае нормального распределения (для оценки использовался критерий Колмогорова-Смирнова) при определении значимости различия между средними величинами применялся критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения признака проводилось сравнение при помощи U-теста Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при параметрическом методе и в виде медианы [25-го и 75-го квартилей] при непараметрическом методе сравнения. Для оценки роли определенного фактора (признака) в предсказании исследуемого события (летального риска) с помощью однофакторной логистической регрессии рассчитывалось отношение шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом. В качестве программного обеспечения для построения различных архитектур нейросетей использовали наборы библиотек для языка программирования Python (pandas — для работы с табличными данными; scikit-learn — подготовка данных для обучения; keras — для конструирования нейронных сетей и их обучения). Обучение проводили на 85% подготовленных данных и 15% больных составили отложенную (тестирующую) выборку (учитывая небольшой набор данных). Общие рекомендации для отложенной выборки составляют от 15 до 33% [7]. В конечном варианте соотношение в примерах на обучение и валидацию составило 340/60. Использовался метод обучения с учителем на имеющихся данных, в которых были известны исходы, а параметры нейронной сети подстраивались так, чтобы минимизировать ошибку. Перед проведе-

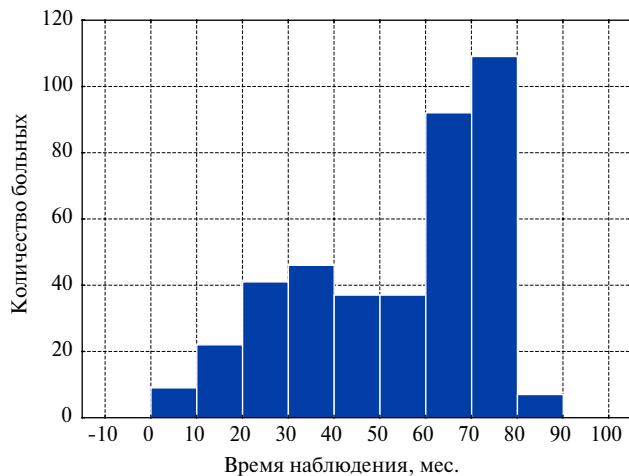


Рис. 1. Распределение количества больных в зависимости от длительности периода наблюдения после ОКС.

Примечание: время наблюдения (мес.) — период времени от возникновения ОКС до момента окончания наблюдения.

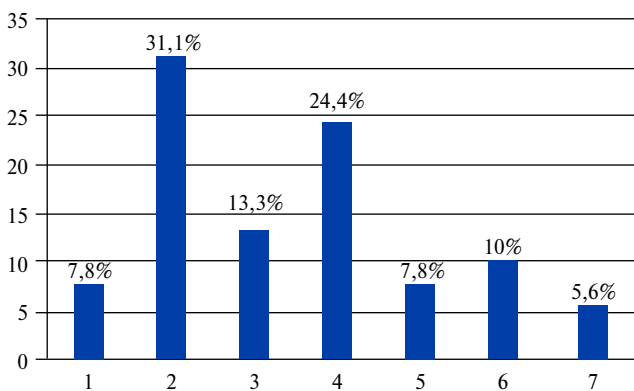


Рис. 2. Распределение случаев летальных исходов исследуемых больных ИБС на протяжении 7 лет наблюдения после перенесенного ОКС.

Примечание: по оси абсцисс — годы от момента ОКС; по оси ординат — доля больных, имеющих летальный исход, %.

нием обучения проводился этап подготовки данных, который заключался в исключении из обучающей выборки тех признаков, которые сильно коррелируют между собой, что приводит непосредственно к переобучению модели. Так как многослойный перцептрон чувствителен к разбросу значений признаков, проведен этап нормализации, который заключался в приведении значений всех признаков к единой шкале значений от 0 до 1. Для преодоления переобучения из-за большого разброса величин используется L2-регуляризация, которая “штрафует” сильно отличающиеся признаки и позволяет снизить размерность пространства, что улучшает качество классификатора и скорость его работы. В качестве описания функции потерь использовалась формула кросс-энтропии. В работе использовали и сравнивали по точности прогноза две архитектуры нейронной сети: многослойный перцептрон (Multilayer Perceptron

(MLP)) и свёрточную нейронную сеть (Convolutional Neural Networks (CNN)).

Результаты

Перед началом машинного обучения проведено сравнение анализируемых параметров в зависимости от варианта течения ИБС. В таблице 1 представлены 49 клинических, лабораторных и инструментальных признаков исследуемых больных.

Из таблицы 1 видно, что наибольшая ассоциация с риском последующего летального исхода у следующих параметров: возраста, стадии и функционального класса недостаточности кровообращения, скорости клубочковой фильтрации, фракции выброса ЛЖ, ИМ в анамнезе и проведения ЧКВ. Как видно, нозология и традиционные факторы риска атеросклероза в исследуемой группе больных не оказывают влияния на летальность.

На рисунке 1 представлено распределение количества больных в зависимости от длительности периода наблюдения после перенесенного ОКС.

Как видно из рисунка 1, около половины больных наблюдались <5 лет и примерно такая же часть больных наблюдалась >5 лет. Медиана наблюдения составила 62 [36; 71] мес.

На рисунке 2 представлено распределение случаев летальных исходов на протяжении 7 лет после перенесенного ОКС.

Медиана летальных исходов составила 35 [21; 49] мес. Можно видеть, что увеличение числа летальных исходов приходится на 2 год наблюдения (каждый третий летальный случай). Ещё четверть смертей фиксируется на 4 году наблюдений. Сопоставляя рисунок 1 и рисунок 2, можно сделать вывод, что прекращение наблюдения больных до 5 лет в основном обусловлено летальными исходами.

В качестве гипотезы предполагается, что предлагаемый набор факторов оказывает значительное влияние при классификации пациентов, определяя вероятность летального исхода. Используя данные только по этим признакам, возможна достаточно высокая степень точности и полноты прогноза. Для получения статистических метрик производилось вычисление нелинейной функции отклика зависимых переменных от независимых путем “обучения” статистических моделей классификации на исследуемых данных.

В исследовании применена архитектура нейронной сети MLP с двумя скрытыми слоями. Данная нейронная сеть относится к разновидности многослойного перцептрона, внутри которого каждый нейрон использует нелинейную функцию активации. В нашем случае используется сигмоида. Наличие нескольких скрытых слоев и обучения за счет обратного распространения ошибки позволяет осуществить глубокое обучение.

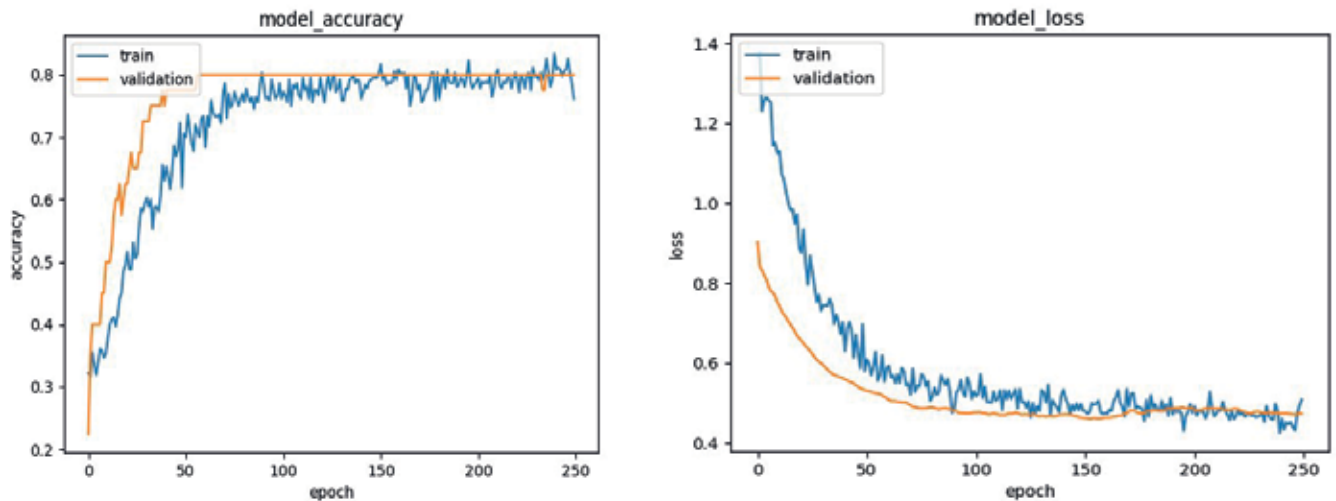


Рис. 3. Кривые сравнения точности (слева) и ошибочной оценки (справа) вероятности летального исхода обучающей (train) и тестовой (validation) выборок архитектурой MLP исследуемых больных с ИБС.

Примечание: здесь и на рисунке 5, по оси абсцисс — количество эпох обучения, по оси ординат — доля правильных ответов (точность классификации) (слева) и значения функции ошибки прогноза (справа).

Свёрточные нейронные сети отличаются от многослойного персептрона, состоящего только из полносвязных слоев. Сверточная сеть состоит из блока сверток, извлекающие “особенности” из данных, и блока полносвязных слоев, которые могут играть роль классификатора.

На рисунке 3 представлены результаты, полученные при обучении данных архитектурой MLP в виде кривых точности и ошибочной оценки вероятности летального исхода после ОКС исследуемых больных.

Как видно на рисунке 3, модель MLP существенно не переобучается, вследствие чего кривые на обучающем и тестовом множествах не расходятся. Кроме того, величина функции потерь снижается с увеличением числа наблюдаемых больных.

Диагностическая точность MLP в прогнозе летального исхода после ОКС невысока (рис. 4).

Видно, что при низкой чувствительности имеет место довольно высокая специфичность модели (51% и 84%, соответственно).

На рисунке 5 представлены результаты, полученные при обучении данных архитектурой CNN в виде кривых точности и ошибочной оценки вероятности летального исхода после ОКС исследуемых больных.

Диагностическая точность CNN в прогнозе летального исхода после ОКС выше, чем у MLP (рис. 6).

Как видно из рисунка, чувствительность модели меньше специфичности (68% и 84%, соответственно).

Обсуждение

В современной медицине принятие решений — сложный процесс, который базируется на наличии объективных и надежных доказательств, непосредственном доступе к знаниям, а также на правильной

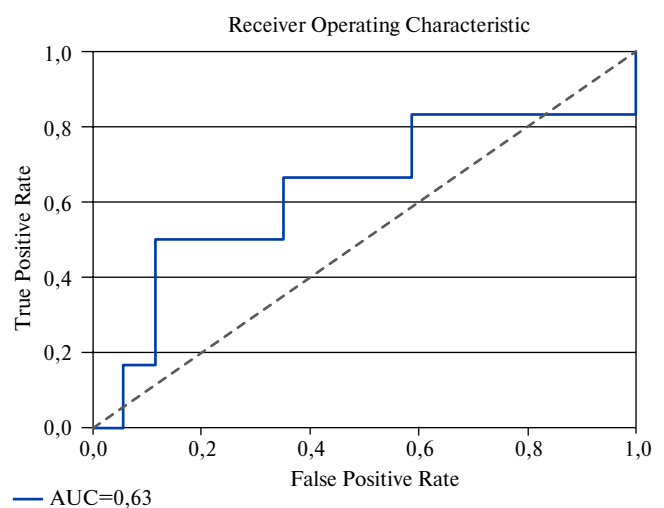


Рис. 4. ROC кривая чувствительности и специфичности диагностики риска летального исхода исследуемых больных с ИБС.

Примечание: данные обучены архитектурой MLP; $p < 0,05$.

интерпретации имеющихся данных с учетом соотношения риска и пользы для пациента. Важным аспектом лечения больных стало предсказание вероятности сердечно-сосудистого события на относительно длительный период времени. Эпидемиологические исследования, используемые для получения таких прогностических моделей, часто содержат сотни или тысячи переменных. Именно в этом контексте методы машинного обучения могут быть полезны в качестве средства выявления наилучших предикторов из большого числа фенотипических данных. Точность прогнозирования сердечно-сосудистого риска на основании традиционных методов регрессии ограничена из-за корреляции и нелинейности переменных и может меняться с течением времени. Как

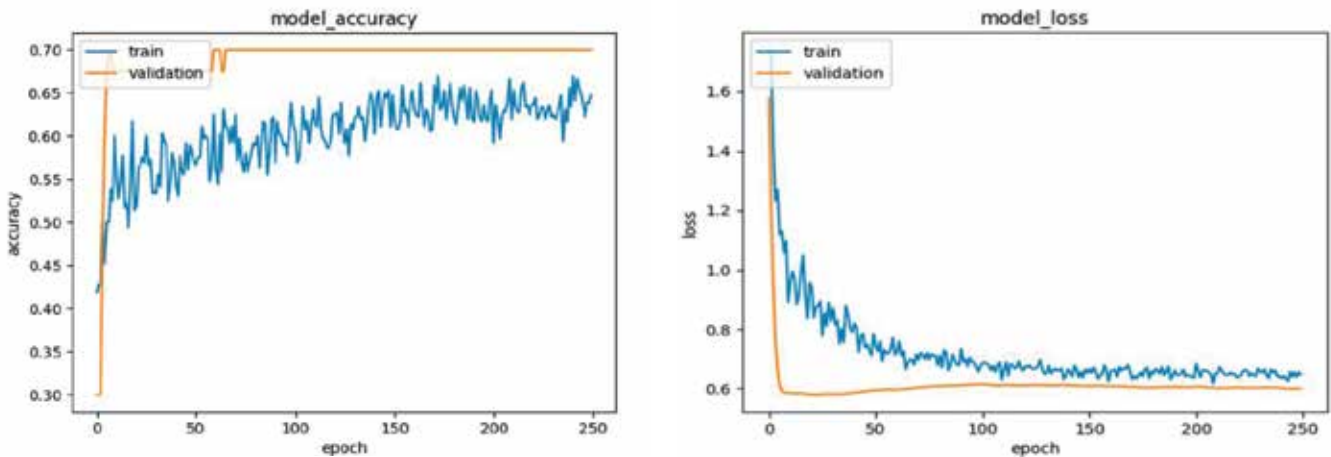


Рис. 5. Кривые сравнения точности (слева) и ошибочной оценки (справа) вероятности летального исхода обучающей (train) и тестовой (validation) выборок архитектурой CNN исследуемых больных с ИБС.

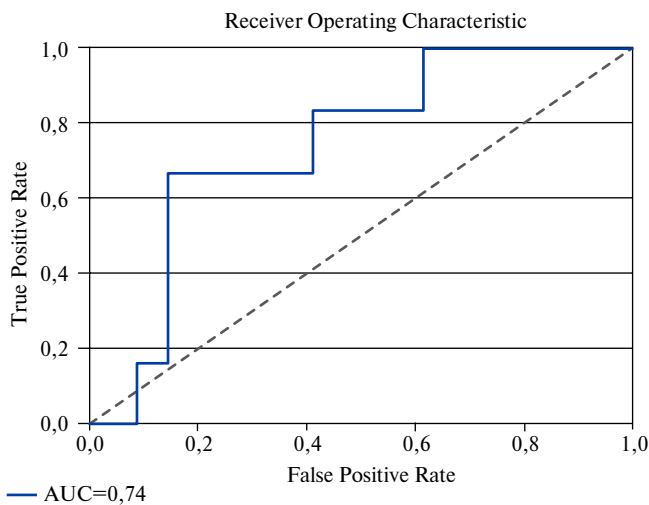


Рис. 6. ROC кривая чувствительности и специфичности диагностики риска летального исхода исследуемых больных с ИБС.

Примечание: данные обучены архитектурой CNN; $p < 0,01$.

пример, оценка риска осложнений после ОКС на основании модели GRACE, данные которой получены >20 лет назад, в настоящее время менее специфична. В отличие от традиционных алгоритмов, требующих обновления и пересчёта данных, преимуществом нейросетей является их обучаемость, благодаря чему они адаптируются к различным изменениям, каждый раз применяя новые данные для поиска решения поставленной задачи [5, 6, 8].

В исследуемой группе больных по результатам однофакторного анализа, традиционные факторы риска атеросклероза и нозология не увеличивали вероятность летального исхода. В то же время, возраст, перенесенный ранее ИМ, стадия и функциональный класс ХСН, снижение систолической функции левого желудочка и выделительной функции почек существенно ухудшали прогноз. Это означает, что до клинического проявления коронарной болез-

ни (ОКС) и после данного эпизода патогенетический вклад факторов риска в скорость прогрессирования болезни может различаться. ML и НС в отличие от обычно используемых статистических методов поможет выявить не отдельные факторы риска с их влиянием на вероятность летального исхода, а ассоциации таких факторов. Используя своё ключевое преимущество — обучаемость, при увеличении количества данных нейросеть позволяет не только улучшить качество прогноза, но за счёт выявления таких ассоциаций правильно расставить ориентиры дальнейшего профилактического лечения.

Ежегодно трудами исследователей появляется большое количество моделей оценки сердечно-сосудистого риска. Большинство моделей основаны на данных рандомизированных клинических и регистровых исследований. Однако только небольшая часть из моделей используется в реальной клинической практике. Очевидно, что вместо создания очередной нежизнеспособной модели необходим качественно иной подход. В проведенном исследовании использовали относительно небольшое количество данных: 49 признаков, полученных у 400 больных. В связи с этими были построены архитектуры сетей с небольшим количеством параметров (19600). Применение более глубоких нейронных сетей может привести к переобучению. Поэтому, в своей работе мы использовали относительно неглубокую сеть. Указанное обстоятельство несколько снижает чувствительность созданной прогностической модели [9].

Сравнение диагностической точности (по показателю AUC) двух конфигураций нейронных сетей позволило выявить наибольшую чувствительность и специфичность для CNN в сравнении с MLP (0,74; $p < 0,01$ против 0,68; $p < 0,05$). Наиболее частое применение свёрточных нейронных сетей — классификация и распознавание изображений. Однако, помимо двумерных можно использовать и одномерные свёрт-

ки (исследуемый пример: 49; 1), используя в качестве входного вектора набор факторов (признаков — 49) и 1 временной интервал. Результат бинарной классификации предполагаемых летальных исходов архитектурой CNN показал диагностическую чувствительность 68% и специфичность 84% при хорошем качестве модели ($AUC = 0,74$). Другим важным преимуществом CNN является возможность анализировать закономерности во времени, используя рекуррентные нейронные сети. Данная разновидность CNN может отслеживать предшествующие данные и их динамику с течением времени. Дальнейшее увеличение обучаемой выборки позволит выявить наиболее значимые признаки, исследовать признаки на наличие выбросов. С помощью искусственного увеличения тренировочного корпуса, путем различных аугментаций можно нарастить мощность нейронной сети за счёт добавления свёрточных и рекуррентных слоев, что позволит анализировать выявленные закономерности во времени [9–11].

В результате исследования выявлены предикторы неблагоприятного прогноза. Наибольший вклад в риск летального исхода вносят: возраст больных, перенесенный ранее ИМ и ОНМК, наличие фибрилляции предсердий, 2 стадия и 3 функциональный класс хронической недостаточности кровообращения, отсутствие ЧКВ, 3 стадия ХБП, сниженная ФВ левого желудочка ($<55\%$). Менее значимыми факторами являются: проживание больного в городе или в селе, наличие стенокардии и приём антиагрегантов до поступления в стационар, ЧСС, СОЭ. Выявлено неравномерное распределение летальных случаев за исследуемый период времени, что можно объяснить неудовлетворительной вторичной профилактикой ИБС и прерывистым характером лечения. В начале 2 года после ОКС часть больных вслед за отменой клопидогрела прекращают приём большинства препара-

тов, что приводит к увеличению числа осложнений. Кроме того, большую роль играет недостаточно часто проводимая повторная реваскуляризация миокарда, что в совокупности с недостаточной вторичной медикаментозной профилактикой может объяснить второй пик смертности через 4 года от момента ОКС.

Созданная модель нейросетевого анализа позволяет с достаточной вероятностью предсказывать риск летального исхода. Профиль больного высокого риска: больной старше 65 лет, житель села с перенесенным ранее ИМ и/или ОНМК, имеющий фибрилляцию предсердий, 2 стадию и 3 ФК недостаточности кровообращения, сниженную ФВ, страдающий ХБП 3 стадии и без реваскуляризации при ОКС. Учитывая повышенный риск смертности у таких больных, можно рекомендовать продлённую терапию клопидогрелом, более частое (ежеквартальное) наблюдение кардиолога с проведением нагрузочных проб для верификации ишемии левого желудочка. Возможно, стоит рассмотреть вопрос о проведении таким больным КАГ и реваскуляризации миокарда и без верификации остаточной ишемии миокарда, учитывая отсутствие возможности проведения специфичных нагрузочных тестов в большинстве клиник РФ.

Заключение

Нейросетевой анализ подготовленных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет настроить параметры сети для последующего прогнозирования летального риска. Использование свёрточной нейронной сети с чувствительностью 68% и специфичностью 84% прогнозирует риск летального исхода на протяжении 5 лет после ОКС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global Perspective on Acute Coronary Syndrome a Burden on the Young and the Poor Circulation Research. 2014;114:1959-75. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302782.
- Al'Aref SJ, Singh G, van Rosendaal AR, et al. Determinants of In-Hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e011160. doi:10.1161/JAHA.118.011160.
- Kakadiaris IA, Vrigkas M, Yen AA, et al. Machine Learning Outperforms ACC/AHA CVD Risk Calculator in MESA. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e009476. doi:10.1161/JAHA.118.009476.
- Alaa AM, Bolton T, Di Angelantonio E, et al. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLoS One*. 2019;14(5):e0213653. doi:10.1371/journal.pone.0213653.
- Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311312.
- Gudfellou YA, Bendzhio I, Kurvill A. Deep learning. М.: ДМК Пресс, 2018. с. 652. (In Russ.) Гудфеллоу Я, Бенджо И, Курвилль А. Глубокое обучение. М.: ДМК Пресс, 2018. с. 652. ISBN 978-5-97060-618-6.
- Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10). pii:e005958. doi:10.1161/JAHA.117.005958.
- Kwon JM, Kim KH, Jeon KH, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219302. doi:10.1371/journal.pone.0219302.
- Duan H, Sun Z, Dong W, et al. Utilizing dynamic treatment information for MACE prediction of acute coronary syndrome. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):5. doi:10.1186/s12911-018-0730-7.
- Benjamins JW, van Leeuwen K, Hofstra L, et al. Enhancing cardiovascular artificial intelligence (AI) research in the Netherlands: CVON-AI consortium. *Neth Heart J*. 2019;27(9):414-25. doi:10.1007/s12471-019-1281-y.

Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на венозное кровообращение нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

Летягина С. В.¹, Баев В. М.², Шмелева С. А.², Агафонова Т. Ю.²

Цель. Изучение особенностей влияния комбинированного приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика на венозную гемодинамику нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Материал и методы. Объект исследования — 37 мужчин с неконтролируемой АГ, в возрасте 46 (40-49) лет. Предмет исследования — венозное кровообращение нижних конечностей. Сформированы две группы — 20 пациентов с внешними признаками ХЗВ (критерии CEAP) и 17 пациентов без ХЗВ. Всем пациентам в условиях стационара проводилась антигипертензивная терапия комбинацией лекарств — иАПФ и диуретика. Выполнено ангиосканирование вен левой ноги в покое в день поступления в стационар и через 14 дней. Фиксировали диаметр и площадь просвета вен, скорость кровотока и периферическое венозное давление (ПВД). Статистика выполнена с помощью критерия Mann-Whitney и Wilcoxon.

Результаты. Исходно в группе с ХЗВ были больше ПВД (на 26%), диаметр и площадь просвета вен (53%) и скоростью венозного кровотока (на 14%), чем в группе без ХЗВ. За время терапии в группе с АГ без ХЗВ снизился не только уровень систолического артериального давления, диастолического артериального давления, до целевых значений, но и на 13% уменьшилось ПВД, на 27% увеличился диаметр вен, на 15% замедлилась скорость кровотока. Лечение у пациентов с ХЗВ привело к нормализации систолического артериального давления, диастолического артериального давления, снижению ПВД на 31% и замедлению скорости кровотока на 33%, но значимой динамики диаметра и площади сечения изучаемых вен не отмечено.

Заключение. 14-дневная антигипертензивная терапия иАПФ и диуретиком у пациентов с АГ и ХЗВ, в отличие от пациентов с АГ без ХЗВ, не сопровождалась расширением вен, а привела только к снижению скорости кровотока и значительному снижению ПВД. По окончании лечения большинство параметров венозной гемодинамики, в том числе и ПВД, в изучаемых группах были идентичны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, антигипертензивная терапия, мужчины.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФКУЗ МСЧ МВД России по Пермскому краю, Пермь; ²ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Летягина С. В. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1635-7149, Баев В. М.* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Шмелева С. А. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8274-0480, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9935-0040.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): VMbaev@Hotmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, БПВ — большая подкожная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББВ — задняя большеберцовая вена, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВД — периферическое венозное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХЗВ — хронические заболевания вен.

Рукопись получена 05.10.2019

Рецензия получена 10.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



Для цитирования: Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю. Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на венозное кровообращение нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3545. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3545.

The effects of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the lower limb venous circulation in men with hypertension and chronic venous disorders

Letyagina S. V.¹, Baev V. M.², Shmeleva S. A.², Agafonova T. Yu.²

Aim. To study the effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and diuretic combination on the lower limb venous circulation in men with hypertension (HTN) and chronic venous disorders (CVD).

Material and methods. The study included 37 men with uncontrolled hypertension at the age of 46 (40-49) years, which were divided into two groups: 20 patients with objective signs of CVD (CEAP criteria) and 17 patients without CVD. During hospitalization, all participants received antihypertensive therapy with a combination of ACE inhibitor and diuretic. Vein Doppler ultrasound at rest was performed on the day of hospitalization and after 14 days. The diameter and the area of vein lumen, flow velocity and peripheral venous pressure (PVP) were recorded. Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used for statistical analysis.

Results. Initially, patients with CVD had higher values of PBP (by 26%), diameter and area of the vein lumen (53%) and flow velocity (by 14%) than in patients without CVD.

As a result of therapy, in the group of patients with HTN and without CVD, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) decreased to the target levels, PVP decreased by 13%, vein diameter increased by 27%, blood flow velocity decreased by 15%. Therapy in patients with CVD led to the normalization of SBP, DBP, and a decrease in PVP and flow velocity by 31% and 33%, respectively. No significant changes in the diameter and cross-sectional area of lower limb veins were noted. **Conclusion.** The obtained data showed that 14-day antihypertensive therapy with ACE inhibitor and diuretic in patients with HTN and CVD, unlike patients with HTN and without CVD, did not lead to vein dilation, but was associated with flow velocity and PVP decrease. By therapy's end, most of venous hemodynamic parameters, including PVP, were identical in the studied groups.

Key words: hypertension, chronic venous disorders, antihypertensive therapy, vein.

Relationships and Activities: not.

Received: 05.10.2019 Revision Received: 10.11.2019 Accepted: 11.11.2019

¹The Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Perm Krai, Perm;
²E.A. Wagner Perm State medical University, Perm, Russia.

Letyagina S. V. ORCID: 0000-0002-1635-7149, Baev V. M. ORCID: 0000-0001-9283-8094, Shmeleva S. A. ORCID: 0000-0001-8274-0480, Agafonova T. Yu. ORCID: 0000-0001-9935-0040.

For citation: Letyagina S. V., Baev V. M., Shmeleva S. A., Agafonova T. Yu. The effects of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the lower limb venous circulation in men with hypertension and chronic venous disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3545. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3545

Коморбидная патология при артериальной гипертензии (АГ) увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает прогноз жизни пациентов [1]. Наряду с известными и хорошо изученными коморбидными заболеваниями при АГ, мало что известно о коморбидности АГ и хронических заболеваний вен (ХЗВ). ХЗВ — одна из самых распространенных патологий в мире [2], приводящая к росту числа сосудистых осложнений, тяжелой инвалидности и преждевременной смерти [3, 4]. 68% мужчин с АГ трудоспособного возраста отмечают у себя жалобы, ассоциированные с ХЗВ, а у 83,8% мужчин с АГ зафиксированы объективные признаки ХЗВ, что в 2,5 раза чаще, чем у их сверстников без АГ [5]. Несмотря на ранее полученные результаты, свидетельствующие о венодилатирующем эффекте антигипертензивной терапии (АГТ) [6], для врача остается неизвестным влияние гипотензивной терапии на состояние венозного кровообращения нижних конечностей, особенно, при коморбидности АГ и ХЗВ. Авторы не исключают, что проводимая пациентам с АГ и ХЗВ АГТ может ухудшить венозный кровоток нижних конечностей, тем самым увеличить риски сердечно-сосудистых осложнений. Полученные нами результаты дадут врачу новые знания, облегчат выбор и обоснование лекарственных гипотензивных препаратов, что повысит качество медицинской помощи пациентам с АГ и ХЗВ. Поэтому целью нашей работы было изучение особенностей воздействия комбинированного приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика на венозную гемодинамику нижних конечностей у мужчин с АГ и ХЗВ.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины с АГ 30–50 лет (сотрудники органов МВД). Предмет исследования — венозный кровоток нижних конечностей в процессе гипотензивной терапии. Объем выборки — 37 человек. Тип исследования — динамический. Критерии исключения: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних двух недель; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит);

дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены; переломы и операции на нижних конечностях; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга; нарушения ритма сердца и проводимости; ангионевротический отек; гиперкалиемия; двусторонний стеноз почечных артерий; подагра; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); ишемическая болезнь сердца: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность; гипертонический криз. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”.

Возраст 37 мужчин был 46 (40–49) лет, индекс массы тела — 30 (27–31), систолическое артериальное давление (САД) 149 (142–153) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 92 (87–94). Продолжительность АГ составила 5 (2–10) лет. На постоянный прием гипотензивных препаратов указали только 10 пациентов (28%). 13 пациентов ранее были госпитализированы по поводу АГ. 47 пациентов (63%) отмечают у себя продолжительность рабочего дня >8 ч и в связи с особенностями профессиональной деятельности 8 (5–12) ч в день вынуждены находиться “на ногах”.

Среди наблюдаемых пациентов при объективном осмотре обеих ног выявлены следующие формы ХЗВ (по CEAP): C1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) зафиксированы у 10 пациентов (27%), C2 (варикозно-измененные подкожные вены) — у 9 (24%), C3 (отеки) — у 1 (3%). Другие проявления — C4; C5 и C6 отмечены не были. Для выполнения цели работы пациенты были разделены на две группы: с наличием ХЗВ (20 человек) и без ХЗВ (17 человек).

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018г [7]. САД, ДАД и частоту сердечных сокращений измеряли на левом плече осциллометрическим методом в положении лежа, после 5 мин отдыха, с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017г).

Внешние признаки ХЗВ фиксировали при осмотре пациента согласно критериям и классификации CEAP [8, 9].

Таблица 1

**Результаты сравнительного анализа исходных параметров
системного и венозного кровообращения нижних конечностей между пациентами без ХЗВ и с ХЗВ**

Параметр/вена	Пациенты без ХЗВ (n=17)	Пациенты с ХЗВ (n=20)	P
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
САД, мм рт.ст.	149 (145-152)	146 (137-156)	0,162
ДАД, мм рт.ст.	93 (92-94)	90 (82-94)	0,153
ПВД, мм рт.ст.	23 (20-32)	29 (22-30)	0,001
БПВ			
Диаметр, мм	2,91 (2,53-2,98)	3,78 (3,45-4,05)	0,001
Площадь просвета, мм ²	6,97 (5,31-8,66)	10,69 (10,01-12,54)	0,001
Скорость кровотока, см/сек	9,43 (8,03-10,10)	9,96 (9,33-10,80)	0,290
МПВ			
Диаметр, мм	2,10 (1,63-3,14)	2,07 (1,80-3,09)	0,761
Площадь просвета, мм ²	3,46 (2,09-7,74)	3,37 (2,54-7,50)	0,761
Скорость кровотока, см/сек	7,68 (6,82-9,43)	7,26 (6,85-9,04)	0,785
ОБВ			
Диаметр, мм	8,00 (7,39-8,37)	9,01 (8,01-10,20)	0,002
Площадь просвета, мм ²	50,27 (35,78-52,94)	63,84 (50,39-81,71)	0,001
Скорость кровотока, см/сек	28,70 (21,20-31,90)	32,85 (28,25-33,80)	0,154
ЗББВ			
Диаметр, мм	2,41 (2,11-2,83)	2,48 (2,22-3,12)	0,696
Площадь просвета, мм ²	4,60 (3,46-6,29)	5,47 (4,29-7,66)	0,315
Скорость кровотока, см/сек	7,25 (7,00-7,91)	8,25 (7,42-11,60)	0,032

Примечание: P — уровень значимости различия.

Выполняли ультразвуковое исследование вен левой ноги в положении лежа (в покое) на сканере iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014). Изучали диаметр и площадь просвета вены, скорость кровотока большой (БПВ) и малой (МПВ) подкожных вен бедра, общей бедренной вены (ОБВ), задней большеберцовой вены (ЗББВ) в стандартных “ультразвуковых окнах” [10]. Периферическое венозное давление (ПВД) измеряли в левой БПВ [11].

Оценку параметров кровообращения проводили дважды: с день поступления пациентов в стационар и в день выписки из стационара. Продолжительность стационарного лечения составляла 14-15 дней. АГТ проводилась в течение всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого приема комбинации лекарств — иАПФ (периндоприл, 8 мг) и диуретика (индапамид, 1,5 мг).

По причине малочисленности групп использована непараметрическая статистика. Описательная статистика представлена в виде медианы и 25-75 перцентилей. Сравнительный анализ между зависимыми группами выполнен с помощью критерия Wilcoxon, между независимыми группами — с помощью критерия Mann-Whitney U-test. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол

№ 11 от 26.12.2018г). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Результаты

Исходно, перед лечением, мы отмечаем значительные различия между изучаемыми группами. У пациентов с АГ и ХЗВ, в отличие от пациентов без ХЗВ, оказалась больше на 26% величина ПВД, диаметр и площадь просвета БПВ (на 53%), ОБВ (на 27%), и более высокая скорость кровотока в ЗББВ (на 14%) (табл. 1).

За время двухнедельной АГТ у пациентов без ХЗВ снизился не только уровень САД, ДАД, но и на 13% уменьшилось ПВД. Нами выявлена выраженная дилатация ОБВ (увеличение диаметра на 13% и площади на 27% от исходных показателей) и замедление скорости кровотока (на 15%) в глубокой магистральной вене бедра — ОБВ (табл. 2).

У пациентов с ХЗВ АГТ привела к снижению САД, ДАД и ПВД. Снижение ПВД было значительным — на 31% от исходного уровня, что сочеталось со снижением скорости кровотока в бассейнах БПВ и ОБВ (на 21% и на 33%, соответственно). Но значимой динамики диаметра и площади сечения изучаемых вен не было выявлено (табл. 3).

Сравнительный анализ параметров после лечения между пациентами без ХЗВ и с ХЗВ показал,

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа параметров системного и венозного кровообращения нижних конечностей у пациентов с АГ без признаков ХЗВ (n=17) в процессе гипотензивной терапии

Вена/параметр	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	После лечения	P
САД, мм рт.ст.	149 (145-152)	122 (119-130)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	93 (92-94)	84 (74-85)	0,001
ПВД, мм рт.ст.	23 (20-32)	20 (18-20)	0,001
БПВ			
Диаметр, мм	2,91 (2,53-2,98)	2,99 (2,65-3,14)	0,209
Площадь просвета, мм ²	6,97 (5,31-8,66)	7,02 (5,52-7,74)	0,687
Скорость кровотока, см/сек	9,43 (8,03-10,10)	7,86 (7,10-11,00)	0,434
МПВ			
Диаметр, мм	2,10 (1,63-3,14)	2,24 (1,99-3,02)	0,652
Площадь просвета, мм ²	3,46 (2,09-7,74)	3,94 (3,11-7,16)	0,381
Скорость кровотока, см/сек	7,68 (6,82-9,43)	7,11 (6,68-8,12)	0,148
ОБВ			
Диаметр, мм	8,00 (7,39-8,37)	9,01 (7,89-9,29)	0,001
Площадь просвета, мм ²	50,27 (35,78-52,94)	63,76 (48,89-67,78)	0,001
Скорость кровотока, см/сек	28,70 (21,20-31,90)	24,80 (17,98-29,50)	0,001
ЗББВ			
Диаметр, мм	2,41 (2,11-2,83)	2,32 (2,23-2,48)	0,492
Площадь просвета, мм ²	4,60 (3,46-6,29)	4,23 (3,91-4,83)	0,492
Скорость кровотока, см/сек	7,25 (7,00-7,91)	8,20 (7,01-8,64)	0,246

Примечание: P — уровень значимости различия.

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа параметров системного и венозного кровообращения нижних конечностей у пациентов с АГ с ХЗВ (n=20) в процессе гипотензивной терапии

Параметр/вена	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	После лечения	P
САД, мм рт.ст.	146 (137-156)	119 (107-131)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	90 (82-94)	82 (78-85)	0,001
ПВД, мм рт.ст.	29 (22-30)	20 (18-21)	0,001
БПВ			
Диаметр, мм	3,78 (3,45-4,05)	3,68 (3,26-4,38)	0,881
Площадь просвета, мм ²	10,69 (10,01-12,54)	10,64 (8,33-15,07)	0,354
Скорость кровотока, см/сек	9,96 (9,33-10,80)	7,86 (7,07-9,92)	0,043
МПВ			
Диаметр, мм	2,07 (1,80-3,09)	2,01 (1,82-3,01)	0,701
Площадь просвета, мм ²	3,37 (2,54-7,50)	3,17 (2,60-7,11)	0,522
Скорость кровотока, см/сек	7,26 (6,85-9,04)	7,60 (5,84-8,64)	0,337
ОБВ			
Диаметр, мм	9,01 (8,01-10,20)	9,44 (8,27-9,67)	0,456
Площадь просвета, мм ²	63,84 (50,39-81,71)	69,99 (53,72-73,34)	0,457
Скорость кровотока, см/сек	32,85 (28,25-33,80)	22,15 (17,70-28,70)	0,027
ЗББВ			
Диаметр, мм	2,48 (2,22-3,12)	2,54 (2,34-2,79)	0,624
Площадь просвета, мм ²	5,47 (4,29-7,66)	5,06 (4,31-6,11)	0,913
Скорость кровотока, см/сек	8,25 (7,42-11,60)	7,86 (7,07-9,04)	0,062

Примечание: P — уровень значимости различия.

что сохранились различия диаметра и площади просвета БПВ. При ХЗВ эти параметры были больше на 23% и 52%, соответственно, что аналогично их различию с аналогичными параметрами

пациентов с АГ без ХЗВ еще до лечения. После лечения уровень САД, ДАД, ПВД и другие изучаемые параметры других вен между группами оказались неразличимы (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты сравнительного анализа параметров системного и венозного кровообращения
нижних конечностей между пациентами без ХЗВ и ХЗВ после лечения**

Параметр/вена	Пациенты без ХЗВ (n=17)	Пациенты с ХЗВ (n=20)	P
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
САД, мм рт.ст.	122 (119-130)	119 (107-131)	0,246
ДАД, мм рт.ст.	84 (74-85)	82 (78-85)	0,931
ПВД, мм рт.ст.	20 (18-20)	20 (18-21)	0,410
БПВ			
Диаметр, мм	2,99 (2,65-3,14)	3,68 (3,26-4,38)	0,001
Площадь просвета, мм ²	7,02 (5,52-7,74)	10,64 (8,33-15,07)	0,001
Скорость кровотока, см/сек	7,86 (7,10-11,00)	7,86 (7,07-9,92)	0,786
МПВ			
Диаметр, мм	2,24 (1,99-3,02)	2,01 (1,82-3,01)	0,472
Площадь просвета, мм ²	3,94 (3,11-7,16)	3,17 (2,60-7,11)	0,472
Скорость кровотока, см/сек	7,11 (6,68-8,12)	7,60 (5,84-8,64)	0,818
ОБВ			
Диаметр, мм	9,01 (7,89-9,29)	9,44 (8,27-9,67)	0,097
Площадь просвета, мм ²	63,76 (48,89-67,78)	69,99 (53,72-73,34)	0,096
Скорость кровотока, см/сек	24,80 (17,98-29,50)	22,15 (17,70-28,70)	0,694
ЗББВ			
Диаметр, мм	2,32 (2,23-2,48)	2,54 (2,34-2,79)	0,132
Площадь просвета, мм ²	4,23 (3,91-4,83)	5,06 (4,31-6,11)	0,132
Скорость кровотока, см/сек	8,20 (7,01-8,64)	7,86 (7,07-9,04)	0,658

Примечание: P — уровень значимости различия.

Обсуждение

Выявленные нами исходные различия в параметрах изучаемых групп до лечения обусловлены, прежде всего, наличием ХЗВ: увеличен просвет вен, уровень ПВД, изменены скоростные показатели кровотока [10, 12, 13]. Указанные изменения обусловлены, как мы предполагаем, флебогипертензией — ведущим патогенетическим механизмом ХЗВ [11]. Логично было бы предположить, что в процессе АГТ у пациентов с АГ, наряду с достижением целевых уровней САД и ДАД, различия параметров венозного кровотока нивелируются. Прежде всего, мы ожидали снижения ПВД у пациентов с ХЗВ.

Исследование показало, что реакция венозного кровообращения на гипотензивную терапию в изучаемых группах оказалась различной. У пациентов без ХЗВ лечение привело к умеренному снижению ПВД, обусловленного как дилатацией самой крупной вены — ОБВ, так и снижением в ней скорости кровотока. Размеры ОБВ в данной группе оказались достаточными, чтобы выявить эти различия, в отличие более мелких вен.

В группе пациентов с ХЗВ изменения в процессе лечения проявились в виде снижения скоростных параметров кровотока и величины ПВД. Снижение ПВД в группе с ХЗВ было в 2,3 раза более выраженным, чем при АГ без ХЗВ, и стало соответствовать нижней границе нормы, которая составляет на ногах, в положении лежа, 20-30 мм рт.ст. [14].

Авторы выдвигают гипотезу о том, что выявленные различия изучаемых групп венозной гемодинамики на гипотензивную терапию обусловлены патологически измененными венами пациентов с ХЗВ. Вены при ХЗВ оказались менее чувствительны к данной комбинации антигипертензивных лекарств, чем пациенты без ХЗВ. Это может быть связано как со структурными изменениями венозной стенки, прежде всего дистрофией ее мышечного слоя по причине увеличенного венозного давления нижних конечностей [10], так и выраженным дисбалансом автономной нервной системы у пациентов с АГ и ХЗВ [15]. Наша гипотеза подтверждается тем, что по окончании лечения при наличии ХЗВ, не произошло дилатации такой крупной вены, как БПВ — ее размеры не изменились по сравнению с исходными данными.

Важно отметить, что достигнутые целевые параметры САД и ДАД, и прежде всего ПВД, не различались между группами, что внушает определенный оптимизм в отношении управляемого контроля как АД, так и ПВД. Почему не произошло полной идентичности параметров венозного кровотока между группами, еще предстоит определить. Авторы не исключают, что применение комбинации других препаратов у пациентов с АГ и ХЗВ позволит добиться данной цели.

Мы предполагаем, что при наличии у пациентов АГ признаков ХЗВ использование ранней контролируемой АГТ наиболее актуально, поскольку позво-

ляет управлять ПВД и тем самым, предотвращать развитие и прогрессирование ХЗВ.

Заключение

Четырнадцатидневная АГТ иАПФ и диуретиком у пациентов с АГ и ХЗВ, в отличие от пациентов с АГ без ХЗВ, не сопровождалась расширением вен, а привела только к снижению скорости кровотока в глубо-

ких и поверхностных венах, значительному снижению ПВД. По окончании лечения большинство параметров венозной гемодинамики, в том числе и ПВД, в изучаемых группах были идентичны.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Conrad AO, Zvartau NE. Arterial hypertension. In: Shlyakhto EV. (editor). Cardiology (National guidelines). M., GEOTAR-Media. 2015:382-98. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015:382-98. ISBN 978-5-9704-2845-0.
- Vuysteke ME, Thomis S, Guillaume G, et al. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;49(4):432-9. doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.031.
- Varaki SE, Gargiulo GD, Penkala S, et al. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. Biomed Eng Online. 2018;11(17):61. doi:10.1186/s12938-018-0494-4.
- Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, et al. Long-Term Survival in a Large Cohort of Patients with Venous Thrombosis: Incidence and Predictors. PLoS Med. 2012;9(1):e1001155. doi:10.1371/journal.pmed.1001155.
- Vagapov TF, Baev VM. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. Practical Medicine. 2018;16(6):201-4. (In Russ.) Вагапов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2018;16(6):201-4. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204.
- Tuyev AV, Khlynova OV. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. Russian Journal of Cardiology. 2003;(5):39-41. (In Russ.) Туев А.В., Хлынова О.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Российский кардиологический журнал. 2003;5:39-41. doi:10.15829/1560-4071-2003-5-39-41.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39,3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Journal of Vascular Surgery. 2004;6:1248-52. doi:10.1016/j.jvs.2004.09.027.
- Vasquez MA, Munschauer CE. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. Phlebology. 2008;23(6):259-75. doi:10.1258/phleb.2008.008018.
- Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. 2018;3:146-240. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018;3:146-240. doi:10.17116/flebo20187031146.
- Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. Korean J Intern Med. 2019;34(2):269-83. doi:10.3904/kjim.2018.230.
- Raju S, Walker W, May C. Measurement of ambulatory venous pressure and column interruption duration in normal volunteers. J Vasc Surg: Venous and Lym Dis. 2019;3:1-10. doi:10.1016/j.jvsv.2019.06.012.
- Baev VM, Vagapov TF, Letyagina SV. Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients. Doctor.Ru. 2019;2(157):37-40. (In Russ.) Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Летягина С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Доктор.Ру. 2019;2(157):37-40. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic Venous Insufficiency. Circulation. 2005;111:2398-409. doi:10.1161/01.CIR.0000164199.72440.08.
- Baev VM, Vagapov TF, Shmeleva SA. Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):52-5. (In Russ.) Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Шмелева С.А. Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):52-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-52-55.

Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению

Козиолова Н.А., Чернявина А.И.

Цель. Определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) при высокой приверженности к лечению в зависимости от концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы. В исследование было включено 232 пациента с ГБ без верифицированного диагноза ХСН. Средний возраст составил 46,13±8,21 лет. Пациентам проводились оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs429358, *PPARα* G/C rs425377; эхокардиография с оценкой фракции выброса, диастолической функции и индекса массы миокарда левого желудочка; определение концентрации NT-proBNP в крови. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови. Первую группу составили 64 (27,6%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 168 (72,4%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл.

Результаты. Среди пациентов с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл наиболее значимым является генотип C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, 95% доверительный интервал (ДИ) для оценки отношения шансов (ОШ) и относительного риска (RR) развития ХСН составил 4,82 и 3,29, соответственно (95% ДИ для ОШ=2,24-10,60; для RR=1,80-6,39). Статистически значимыми оказались генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*. Шанс развития ХСН при генотипе A/G по гену *MTRR* увеличивался более, чем в 2 раза (ОШ=2,32, 95% ДИ=1,15-4,64), а RR ее развития составлял 1,77 (95% ДИ=1,11-2,69), при наличии генотипа G/G — шанс развития ХСН увеличивался больше, чем в 3 раза (ОШ=3,65, 95% ДИ=1,37-9,76), а RR ее развития составлял 2,20 (95% ДИ=1,25-3,27). При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и наличием полиморфизма генов *MTHFR* ($r=0,47$; $p<0,005$) и *MTRR* ($r=0,33$; $p<0,05$).

Заключение. У больных ГБ при высокой приверженности к лечению риск развития ХСН при наличии NT-proBNP >125 пг/мл зависит от генетической детерминированности. Генами-кандидатами для развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению являются генотипы C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, гипертоническая болезнь, натрийуретические пептиды.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Чернявина А.И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna_chernyavina@list.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НУП — натрийуретический пептид, RR — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, AGT — ангиотензиноген (angiotensinogen), BNP — мозговой натрийуретический пептид, GNB3 — β3 субъединица гуанин нуклеотид-связывающего белка (Guanine Nucleotide-Binding protein subunit β3), MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase), MTRR — метионин-синтаза-редуктаза (methionine synthase reductase), ApoE — аполипопротеин E (apolipoprotein E), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PPARα — α-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α).

Рукопись получена 11.01.2020

Рецензия получена 20.01.2020

Принята к публикации 11.03.2020



Для цитирования: Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3708.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708

The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment

Koziołova N.A., Chernyavina A.I.

Aim. To determine the heart failure (HF) risk in patients with hypertension (HTN) and high adherence to treatment, depending on the blood concentration of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and gene polymorphism.

Material and methods. The study included 232 patients with HTN without a verified diagnosis of HF. The mean age was 46,13±8,21 years. Patients were evaluated for genotypes by following markers: *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs429358, *PPARα* G/C rs425377. We also assessed ejection fraction, diastolic function and left ventricular mass index by echocardiography and determined NT-proBNP blood levels. Patients were divided into two groups depending on the NT-proBNP concen-

tration. The group 1 consisted of 64 (27,6%) patients with NT-proBNP >125 pg/ml, the group 2 — 168 (72,4%) patients with NT-proBNP <125 pg/ml.

Results. Among patients with NT-proBNP >125 pg/ml, the most significant was the C/T genotype of *MTHFR* C677T polymorphism (rs1801133), 95% confidence interval (CI) for the odds ratio (OR) and relative risk (RR) of HF was 4,82 and 3,29, respectively (95% CI for OR=2,24-10,60; for OR=1,80-6,39). The A/G and G/G genotypes of the *MTRR* Ile22Met polymorphism (rs1801394) were statistically significant. The probability of HF with the A/G genotype of the *MTRR* gene increased by more than 2 times (OR=2,32, 95% CI=1,15-4,64), and the OR of its development was 1,77 (95% CI=1,11-2,69). The probability of HF with the G/G genotype increased more than

3 times (OR=3,65, 95% CI=1,37-9,76), and the OR of its development was 2,20 (95% CI=1,25-3,27). Correlation analysis revealed a direct relationship between the NT-proBNP levels and polymorphism of the *MTHFR* ($r=0,47$; $p<0,005$) and *MTRR* ($r=0,33$; $p<0,05$) genes.

Conclusion. In patients with HTN and high adherence to treatment, the HF risk with an Nt-proBNP >125 pg/ml depends on genetic determinism. Candidate genes for the HF in HTN patients with high adherence to treatment are the genotypes C/T of *MTHFR* C677T polymorphism (rs1801133), and A/G and G/G of *MTRR* Ile22Met polymorphism (rs1801394).

Key words: gene polymorphism, hypertension, natriuretic peptides.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziołova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chernyavina A.I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Received: 11.01.2020 **Revision Received:** 20.01.2020 **Accepted:** 11.03.2020

For citation: Koziołova N.A., Chernyavina A.I. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3708. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708

Одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации, как и в странах Европы, является гипертоническая болезнь (ГБ), которая составляет 95,5% [1]. Основными принципами установления диагноза ХСН являются наличие симптомов, клинических признаков и подтверждения поражения сердца. В тех случаях, когда дисфункция сердца не сопровождается клиническими проявлениями, можно предположить наличие бессимптомной ХСН. Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов для скрининга пациентов с ХСН необходимо определение в крови натрийуретических пептидов (НУП), которые могут быть использованы в качестве начального диагностического теста [1, 2].

Системе НУП отводят важную роль в структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и определении риска развития ХСН. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются маркерами миокардиального стресса и необходимы для диагностики и оценки ХСН, в т.ч. на ранних этапах диагностического поиска при отсутствии симптомов.

Несомненно также, что NT-proBNP является диагностическим маркером тяжести сердечной недостаточности и ассоциируется с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), в т.ч. и у бессимптомных лиц [3].

Однако по некоторым данным на ранних стадиях ГБ у бессимптомных пациентов наблюдается низкая концентрация BNP, что способствует прогрессированию ГБ и увеличивает риск развития клинически значимой недостаточности кровообращения [4, 5]. В представленных исследованиях не оценивался вклад лечения ГБ и приверженность пациентов к терапии, которые могут препятствовать повышению НУП. Поэтому патофизиологическая роль НУП в становлении ГБ и в оценке риска развивающейся на ее фоне ХСН до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [5].

Таким образом, поиск универсальных и легко доступных для скрининга факторов риска развития ХСН у пациентов с ГБ без клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности является одним из перспективных направлений кардиологии.

Известно, что у больных ГБ нейрогормональная активация играет ключевую роль в патогенезе структурных изменений сердца и последующего развития дисфункции ЛЖ как диагностического критерия ХСН [6]. Тем не менее, риск развития ХСН, степень ее тяжести, терапевтический ответ или прогноз варьируют в разных популяциях, что может быть связано с генетической детерминированностью. Вклад наследственной (генетической) предрасположенности в формирование ХСН у больных ГБ находится в центре интенсивного исследовательского интереса и остается дискуссионным [6].

Следовательно, определение значимости полиморфизма генов у больных ГБ для оценки риска развития ХСН, особенно, при определении увеличения натрийуретических пептидов в “серой” зоне является актуальной клинической задачей, решение которой может быть использовано для выявления новых факторов риска раннего возникновения ХСН на фоне определенной генетической детерминированности и поиска новых фармако-генетических механизмов сердечной недостаточности, что может способствовать профилактике заболевания и обеспечения эффективных терапевтических решений.

В нашем исследовании впервые была предпринята попытка определить взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению с целью исключения влияния недостаточного контроля повышенного артериального давления (АД) на фоне увеличения концентрации NT-proBNP в пределах “серой” зоны. Высокая приверженность больных ГБ к лечению обеспечивалась производственной материальной мотивацией, зависящей от состояния здоровья обследуемого.

Целью исследования явилось определение риска развития ХСН у больных ГБ при высокой привержен-

ности к лечению в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови и наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 232 пациента трудоспособного возраста, страдающих ГБ при высокой приверженности к лечению, работающих на одном из предприятий г. Перми. Средний возраст составил $46,13 \pm 8,21$ лет. Средняя длительность ГБ $4,16 [2;6]$ лет. Среди обследованных 137 (59,1%) мужчин и 95 (40,9%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии (2018).

Приверженность к лечению оценивали по среднему баллу опросника Мориски-Грина и дневниками больных.

В исследование включались пациенты ГБ любой стадии и степени повышения АД без верифицированного диагноза ХСН с высокой приверженностью к антигипертензивному лечению. Критерии не включения в исследование были следующие: вторичная артериальная гипертензия, онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; острые воспалительные и инфекционные заболевания; психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки риска развития ХСН всем пациентам проводилось определение концентрации NT-proBNP с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Уровень NT-proBNP >125 пг/мл превышал нормальные значения [1, 2].

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, промежуточной — от 40 до 49%, сниженной — $<40\%$. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализа-

ции движения фиброзного кольца митрального клапана.

Для оценки фильтрационной функции почек определялся уровень сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based).

Для оценки состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония).

В исследовании было выполнено определение генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs429358, *PPARα* G/C rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена *AGT* — C/C, C/T, T/T; для гена *GNB3* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTHFR* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTRR* — A/A, A/G, G/G; для гена *ApoE* — T/T, T/C, C/C; для гена *PPARα* — G/G, G/C. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе “CFX 96 TOUCH” (Bio-Rad Laboratories, США) [7].

Для определения взаимосвязи полиморфизма генов с риском развития ХСН пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня NT-proBNP. Первую группу составили 64 (27,6%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (средний показатель NT-proBNP — $145 [136;189]$ пг/мл), вторую группу — 168 (72,4%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (средний показатель NT-proBNP — $76 [38;91]$ пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ;UQ]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95%-доверительный интервал (ДИ). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением признаков: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. При многогрупповом сравнении количественных показателей при ненормальном распределении — использовался критерий Крускала-Уоллиса.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p
Пол, абс. м/ж	39/25	98/70	0,130
Возраст, лет	43,1±10,23	46,38±7,99	0,801
Курение, абс./%	10/15,63	42/25,00	0,126
Избыточное употребление соли, абс./%	29/45,31	79/47,03	0,816
Низкая физическая активность, абс./%	41/64,06	124/73,81%	0,144
Стаж ГБ	4,00 [2,0;6,0]	4,00 [3,0;5,0]	0,895
ИБС, абс./%	12/18,75	33/19,64	0,878
ИМ, абс./%	2/3,13	4/2,38	0,750
ЧКВ, абс./%	1/1,56	2/1,19	0,823
АКШ, абс./%	1/1,56	0/0%	0,105
НРС, абс./%	17/26,56	52/30,95	0,514
ОНМК, абс./%	0/0	2/1,19	0,381
СД, абс./%	7/10,94	13/7,74	0,438
ХОБЛ, абс./%	3/4,69	5/2,98	0,524
ИМТ, кг/м ²	28,93±4,02	28,46±4,16	0,896
ОТ, см	94,78±8,59	94,78±11,76	0,417
САД, мм рт.ст.	135,52±12,19	137,33±13,41	0,565
ДАД, мм рт.ст.	88,78±9,89	90,38±10,89	0,611
ЧСС, уд./мин	64,82±10,11	68,28±9,99	0,309

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, НРС — нарушение ритма сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p
иАПФ, абс./%	25/39,06	76/45,24	0,485
АРА, абс./%	39/60,94	90/53,57	0,389
БАБ, абс./%	29/45,31	72/42,86	0,851
Антагонисты кальция, абс./%	36/56,25	80/47,62	0,304
Диуретики, абс./%	19/29,69	34/20,24	0,175
Статины, абс./%	38/59,38	104/61,91	0,840
Антиагреганты, абс./%	12/18,75	33/19,64	0,878

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы.

При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении 3 независимых групп данных была принята $p < 0,017$. Для изучения взаимосвязи между полиморфизмами генов и уровнем NT-proBNP были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, сбором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, структуре сопутствующей патологии, антигипертензивной и другой лекарственной терапии, клиническим характеристикам (табл. 1, 2).

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Полиморфизм гена	Генотип	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p	p _{mg}
AGT, абс./%	C/C	50/78,13	147/87,50	0,115	0,194
	C/T	13/20,31	20/11,91	0,154	
	T/T	1/1,56	1/0,59	0,935	
GNB3, абс./%	C/C	32/50,00	63/37,50	0,114	0,147
	C/T	29/45,31	100/59,52	0,072	
	T/T	3/4,69	5/2,98	0,524	
MTHFR, абс./%	C/C	8/12,50	86/51,19	<0,001	<0,001
	C/T	53/82,81	79/47,02	<0,001	
	T/T	3/4,69	3/1,79	0,435	
MTRR, абс./%	A/A	30/46,87	127/75,60	<0,001	<0,001
	A/G	22/34,38	31/18,45	0,016	
	G/G	12/18,75	10/5,95	0,007	
ApoE, абс./%	T/T	54/84,38	137/81,55	0,755	0,204
	T/C	9/14,06	31/18,45	0,551	
	C/C	1/1,56	0/0	0,616	
PPARα, абс./%	G/G	49/76,56	129/76,79	0,891	0,821
	G/C	15/23,44	38/22,62	0,967	
	C/C	0/0	1/0,59	0,616	

Группы также были сопоставимы по наличию и структуре ассоциированных клинических состояний, частоте и выраженности поражения органов-мишеней, данным ЭхоКГ.

Приверженность к лечению в обеих группах была высокой. Средний балл по опроснику Мориски-Грина в первой группе составил $4,05 \pm 0,81$, во второй группе — $3,82 \pm 0,54$ без статистически значимых различий ($p=0,713$). Целевой уровень систолического АД достигался у 211 (90,9%), диастолического АД — у 202 (87,1%) пациентов, без статистических различий между группами.

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была выше 50%; 30,2% (21,9% первой группы и 33,3% второй группы) пациентов имели гипертрофию ЛЖ, оцененную по индексу массы миокарда ЛЖ; у 8,6% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, у всех больных индексированный объем левого предсердий не превышал 34 мл/м². Группы пациентов по показателям структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ статистически значимо не отличались.

При оценке генотипов были выявлены следующие данные (табл. 3). Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена *AGT*, полиморфизма в гетерозиготной форме (по генотипу C/T), генов *GNB3*, *ApoE* и *PPARα*. При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена *MTHFR* пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа C/T у пациентов с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл. Оценка 95% ДИ для ОШ

и RR, которые составляли 4,82 и 3,29, соответственно, также показала статистически значимые различия (95% ДИ для ОШ=2,24-10,60; для RR=1,80-6,39). При этом по частоте встречаемости полиморфизма гена в гомозиготной форме группы не различались. Показатели ОШ и RR также не были статистически значимыми (ОШ=2,71, 95% ДИ=0,42-17,34; RR=1,85, 95% ДИ=0,50-3,30). При оценке частоты встречаемости генотипов по полиморфизму гена *MTRR* было выявлено, что пациенты в группах в зависимости от уровня NT-proBNP статистически значимо различались по частоте встречаемости генотипа A/G. В группе с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл частота встречаемости полиморфизма гена *MTRR* в гетерозиготной форме составила 18,5% по сравнению с группой с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, где полиморфизм данного гена встречался у 34,4% пациентов ($p<0,001$). ОШ развития ХСН при генотипе A/G по гену *MTRR* увеличивалось более чем в 2 раза (ОШ=2,32, 95% ДИ=1,15-4,64), а RR ее развития составлял 1,77 (95% ДИ=1,11-2,69). Повышение уровня NT-proBNP также статистически значимо связано с частотой встречаемости полиморфизма гена *MTRR* в гомозиготной форме. При наличии генотипа G/G шанс развития ХСН увеличивался более чем в 3 раза (ОШ=3,65, 95% ДИ=1,37-9,76), а RR ее развития составлял 2,20 (95% ДИ=1,25-3,27).

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и наличием полиморфизма генов *MTHFR* ($r=0,47$; $p<0,005$) и *MTRR* ($r=0,33$; $p<0,05$). Связь полиморфизма генов *AGT*,

GNB3, *ApoE* и *PPARα* с уровнем NT-proBNP не была статистически значимой.

Обсуждение

Вклад полиморфизмов генов, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в развитие и прогрессирование различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), широко обсуждается в литературе. Наиболее распространенным в европейской популяции полиморфизмом одного из генов РААС, в частности *AGT*, является полиморфизм Thr174Met (rs4762). Он существенно повышает уровень *AGT* и расценивается как фактор риска развития ГБ [8]. Поэтому логично было предположить, что данный полиморфизм может стать предиктором повышения NT-proBNP и развития ХСН на фоне ГБ. Однако полученные в нашем исследовании данные не показали связи полиморфизма гена *AGT* с риском развития ХСН, что обосновано и некоторыми литературными данными. В частности, при проведении метаанализа 18 исследований Chang SN, et al. показали, что полиморфизм гена *AGT* значительно чаще встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чем при ГБ без ИБС [9]. Также имеются данные о связи полиморфизма Thr174Met гена *AGT* с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [10]. В нашем исследовании все пациенты имели ГБ, а ИБС была диагностирована лишь у 18,8% первой группы и 19,6% второй группы, и тем более ни у одного больного не была диагностирована систолическая дисфункция. Вероятно, поэтому полиморфизм гена *AGT* не продемонстрировал влияние на риск развития ХСН у больных ГБ в нашем исследовании.

Другим из значимых факторов риска развития ГБ и поражения органов-мишеней по данным литературы описан полиморфизм *GNB3* C825T rs5443 [11]. Однако некоторые исследователи считают данный полиморфизм фактором риска развития ИБС [11]. Поэтому можно предположить, что данный полиморфизм следовало бы изучать, как фактор риска развития ХСН ишемической этиологии, а не на фоне ГБ. Патогенетические механизмы поражения сердца при ГЛЖ у гипертоников и больных, перенесших инфаркт миокарда, отличаются кардинально. Наши данные согласуются с литературными: частота встречаемости полиморфизма данного гена статистически значимо не отличалась в группах больных ГБ при низком % больных ИБС независимо от уровня NT-proBNP.

В нашем исследовании изучались полиморфизмы генов фолатного цикла: C677T гена *MTHFR* rs1801133 и *MTRR* Ile22Met rs1801394. Многие исследования показывают, что данные полиморфизмы влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гипергомоцистеинемии и как следствие повышению риска ССЗ. Высокий уровень гомоцистеина в крови в несколько раз увеличивает

риск развития атеросклероза и ИБС [12]. Имеются сведения о том, что гипергомоцистеинемия связана и с ГБ, что проявляется вазоконстрикцией, повышенной реабсорбцией натрия и воды, увеличением жесткости артерий, окислительным стрессом [13]. Доказано, что вышеописанные механизмы могут приводить к миокардиальному стрессу и, соответственно, повышению уровня NT-proBNP, который является диагностическим критерием развития ХСН. В нашем исследовании пациенты с повышенным уровнем NT-proBNP имели статистически значимо чаще генотип С/Т гена *MTHFR* и генотип А/Г гена *MTRR*. При этом пациенты в группах статистически значимо не отличались по полиморфизму гена *MTHFR* в гомозиготной форме, а в группе с повышенным уровнем NT-proBNP была выявлена также большая частота генотипа G/G гена *MTRR*. Это объясняется тем фактом, что данный полиморфизм запускает механизмы, которые приводят к дефициту фолата, независимо увеличивающему риск ССЗ. Поэтому полиморфизмы генов *MTHFR* и *MTRR* могут быть рассмотрены как гены-кандидаты раннего развития ХСН у больных ГБ даже при высокой приверженности к лечению.

Известно, что дислипидемия и атеросклероз взаимосвязаны с риском развития и прогрессирования ГБ, играют ведущую роль в развитии ССЗ. В метаболизме липидов участвует аполипопротеин Е (ApoE). В литературе описаны противоречивые данные по поводу полиморфизма гена *ApoE* [14]. Ген *PPARα* также связан с липидным гомеостазом. Имеются данные о том, что его полиморфизм G/C rs4253778 ассоциирован с дислипидемией, и соответственно, может влиять на сосудистое ремоделирование и уровень АД [15]. В связи с этим, имеет смысл предположить возможное опосредованное влияние полиморфизма данных генов на риск развития ХСН, связанное с перестройкой артериальной стенки. В нашем исследовании не было выявлено связи между частотой встречаемости полиморфизмов генов *ApoE* и *PPARα* с риском развития ХСН у больных ГБ. Возможно, данные полиморфизмы могут являться генами-кандидатами поражения артерий, определяя при этом метаболический путь изменения артерий через развитие дислипидемии и атеросклероза, что требует дальнейшего изучения.

Ограничениями проведенного исследования являются следующие: у больных ГБ при высокой приверженности к лечению диагностическим критерием риска развития ХСН считали концентрацию NT-proBNP >125 пг/мл, при этом не учитывалась "серая" зона данного показателя, особенно, для больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; для диагностики повреждения миокарда у больных ГБ, при которой чаще формируется диастолическая дисфункция ЛЖ с повышенным коллагенообразованием, следует

лучше использовать не NT-proBNP, а ростовой фактор дифференцировки 15 или растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; в исследовании не учтена взаимосвязь поражения органов-мишеней, в частности, хронической болезни почек с риском развития ХСН, в т.ч. в комбинации с полиморфизмом генов.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ при высокой приверженности к лечению риск развития ХСН, определяемой по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от генетической

детерминированности. Генами-кандидатами раннего развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению являются генотипы C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*. Вклад полиморфизмов других изученных нами генов, которые опосредованно могут влиять на риск возникновения ХСН, требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines OSSN-RSC-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(S6):8-164. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2016;133(7):631-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
- Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russ J Cardiol. 2017;(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
- Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between Nterminal pro Btype natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. Arterial Hypertension. 2013;22(3):263-73. (In Russ.) Крюков Н.Н., Губарева И.В. Особенности взаимосвязи между Nтерминальным мозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторингирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):263-73. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
- Guo M, Guo G, Ji X. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. J INT Med Res. 2016;44(1):15-29. doi:10.1177/0300060515604755.
- Chernyavina AI, Surovtseva MV. Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension. Russ J Cardiol. 2018;(1):43-50. (In Russ.) Черныявина А.И., Суровцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):43-50. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-43-50.
- Kolovou V, Lagou E, Mihos C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Cardiovasc Med J. 2015;29(9):118-26. doi:10.2174/1874192401509010118.
- Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. J Geriatr Cardiol. 2013;10(1):59-65. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.
- Chang SN, Lin JW, Juang JM, et al. Association between Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and Systolic Heart Failure Revised by a Propensity Score-Based Analysis. Cardiology. 2010;116:279-85. doi:10.1159/000321123.
- Semplicini A, Grandi T, Sandona C, et al. G-Protein b3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. High Blood Press & Cardiovasc Prev. 2015;22(3):225-32. doi:10.1007/s40292-015-0093-4.
- Li WX, Dai SX, Zheng JJ, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. Nutrients. 2015;7(8):6670-87. doi:10.3390/nu7085303.
- Fan S, Yang B, Zhi X, et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility. INT J Environ Res Public Health. 2016;13(6):601. doi:10.3390/ijerph13060601.
- Wu S, Hsu LA, Teng MS, et al. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. Lipids Health Dis. 2016;15:94. doi:10.1186/s12944-016-0262-z.
- Fan W, Shen C, Wu M, et al. Association and interaction of PPARα, δ, and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19(7):379-86. doi:10.1089/gtmb.2015.0002.

Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида

Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А. от имени рабочей группы

Рабочая группа: Арутюнов Г. П., Боровкова Н. Ю., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Мальчикова С. В., Михин В. П., Нечаева Г. И., Остроумова О. Д., Рипп Т. М., Чумакова Г. А., Шапошник И. И., Якусевич В. В.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, рамиприл, индапамид.

Отношения и деятельность: нет.

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Либис Р. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, ORCID: 0000-0003-0130-990X, ResearcherID: O-9193-2015, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, ResearcherID: K-9721-2018, Боровкова Н. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогарлика, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0002-4621-1618, ResearcherID: M-4091-2014, Дупляков Д. В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, директор, Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: N-9262-2015, Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации, ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Мальчикова С. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457,

Михин В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, Курск, ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с., ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Чумакова Г. А. — д.м.с., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, Барнаул, ORCID: 0000-0002-2810-6531, ResearcherID: L-5677-2015, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015, Якусевич В. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль, ORCID: 0000-0003-2667-5893, ResearcherID: D-1950-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ratova_lg@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — блокаторы кальциевых каналов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ишемическая болезнь сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск.

Рукопись получена 11.03.2020

Рецензия получена 16.03.2020

Принята к публикации 17.03.2020



Для цитирования: Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П., Боровкова Н. Ю., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Мальчикова С. В., Михин В. П., Нечаева Г. И., Остроумова О. Д., Рипп Т. М., Чумакова Г. А., Шапошник И. И., Якусевич В. В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3782.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782

Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide

Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Libis R. A. on behalf of the working group

Working group: Arutyunov G. P., Borovkova N. Yu., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Malchikova S. V., Mikhin V. P., Nechaeva G. I., Ostroumova O. D., Ripp T. M., Chumakova G. A., Shaposhnik I. I., Yakusevich V. V.

Key words: hypertension, fixed-dose combination, ramipril, indapamide.

Relationships and Activities: not.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, ResearcherID: O-9193-2015, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, ResearcherID: K-9721-2018, Borovkova N. Yu. ORCID: 0000-0001-7581-4138, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, ResearcherID: M-4091-2014, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: N-9262-2015, Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013,

Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ripp T. M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, ResearcherID: L-5677-2015, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015, Yakusevich V. V. ORCID: 0000-0003-2667-5893, ResearcherID: D-1950-2018.

Received: 11.03.2020 **Revision Received:** 16.03.2020 **Accepted:** 17.03.2020

For citation: Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Libis R. A., Arutyunov G. P., Borovkova N. Yu., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Malchikova S. V., Mikhin V. P., Nechaeva G. I., Ostroumova O. D., Ripp T. M., Chumakova G. A., Shaposhnik I. I., Yakusevich V. V. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3782. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на имеющиеся достижения в борьбе с ней, является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых [1, 2]. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [3]. В Российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ ~40% [4]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [3]. Согласно прогнозу, распространенность АГ будет расти во всем мире, и к 2025г число пациентов с АГ увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд [5], что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом факторов риска. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [1, 2]. Уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [2]. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений — 110–115 мм рт.ст. для САД и 70–75 мм рт.ст. для диастолического АД [7].

Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя снижение АД до целевого

уровня, обеспечение протективного действия на органы-мишени и уменьшение числа сердечно-сосудистых событий, что достигается воздействием на ряд нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), симпато-адреналовую системы и т.д.), ответственных за развитие органных нарушений [6]. К числу основных 5 классов антигипертензивных препаратов относятся: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-блокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид). Однако многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Метаанализ >40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии — возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может лежать в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости лечения. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертен-

живные препараты (АГП). К ним относятся: иАПФ+диуретик; БРА+диуретик; иАПФ+АК; БРА+АК, дигидропиридиновый АК+ББ, АК+диуретик, ББ+диуретик. У 15-20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании трёх препаратов. В этом случае используется комбинация из 4 и более АГП. Блокаторы РААС — иАПФ и БРА — являются наиболее часто используемыми классами антигипертензивных препаратов, обладающие сходной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности как по сравнению друг с другом, так и по сравнению с другими классами АГТ [7-10] и именно эти препараты назначаются в составе комбинированной терапии у большинства больных с АГ [6].

Место рамиприла у пациентов с АГ

Ингибиторы АПФ являются эффективными препаратами для лечения пациентов с АГ, снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Однако не все иАПФ одинаково эффективно контролируют АД и улучшают прогноз у пациентов с АГ. иАПФ, как и многие другие классы препаратов, применяемые для лечения пациентов с АГ, при одинаковом механизме действия различаются по фармацевтическим и фармакокинетическим параметрам. Это обуславливает различия клинических эффектов при их применении. Наличие “класс-эффекта” у иАПФ можно предположить, т.к. эффекты иАПФ обусловлены влиянием на РААС в виде подавления превращения ангиотензина I в ангиотензин II за счет действия на АПФ, что сопровождается уменьшением вазоконстрикции, активности симпатической нервной системы и выраженности трофических эффектов ангиотензина II на сердце и сосуды [11] и подавления деградации брадикинина, обладающего вазодилатирующими свойствами. Однако наличие класс-эффекта по всем клинически важным характеристикам не подтверждается РКИ.

Среди иАПФ можно выделить рамиприл, который обладает превосходными терапевтическими качествами по сравнению с большинством других доступных иАПФ [12-17]. Рамиприл содержит в своем составе карбоксильную группу. Это длительно действующее липофильное пролекарство, которое в печени превращается в активно действующее вещество рамиприлат. По способности блокировать активность АПФ в плазме крови рамиприл может считаться одним из наиболее мощных иАПФ [18]. Все иАПФ влияют на активность АПФ плазмы крови, но рамиприл относят к немногочисленной группе ингибиторов АПФ, которые способны подавлять активность тканевого АПФ у человека [19-21].

Рамиприл длительно действующее липофильное пролекарство, он достигает максимальной концентрации в крови примерно через 1-2 ч, рамиприлат

через 2-4 ч после приема, время полувыведения из плазмы составляет 5 ч и 13-17 ч [18], соответственно, тканевого рамиприлата >50 ч, поэтому продолжительность его действия при однократном приеме 24 ч [18, 22, 23]. Биодоступность рамиприла равна 44-66% и не зависит от сопутствующего приема пищи, хотя скорость абсорбции при этом снижается [22, 24, 25]. После абсорбции рамиприл подвергается довольно выраженному метаболизму первого прохождения в печени, в результате которого образуются как активные, так и неактивные его метаболиты. За счет расщепления эфирной группы (в основном осуществляющееся в печени) происходит превращение рамиприла в его активный двухосновный метаболит рамиприлат. Способность активного метаболита рамиприлата к подавлению активности АПФ в 6 раз превышает таковую самого рамиприла. Рамиприл имеет как печеночный (60%), так и почечный (40%) пути выведения, что дополнительно увеличивает безопасность лечения пациентов, имеющих нарушения работы печени и/или почек. При приеме рамиприла 1 раз/сут. устойчивая концентрация рамиприлата в плазме крови достигается после приема 4-й дозы и не меняется в дальнейшем [26].

Клиническая эффективность применения рамиприла при артериальной гипертензии подтверждена многочисленными РКИ. Прием рамиприла в виде монотерапии в дозе 2,5-10 мг/сут. приводил к эффективному снижению как систолического, так и диастолического АД, а также достижению желаемого уровня АД у 50-70% больных [24, 27-29]. В тех случаях, когда монотерапия рамиприлом не приводила к достаточному снижению АД, антигипертензивный эффект можно значительно увеличить за счет сочетанного приема с диуретиками или другими АГП [30-33]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют об эффективности применения рамиприла для уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Применение рамиприла по сравнению с плацебо в течение 4 лет у 506 больных с высоким риском осложнений ССЗ, но в отсутствие высокого уровня АД в среднем приводило к уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка на $2,02 \text{ г/м}^2$ ($p=0,02$) [34]. Применение рамиприла в дозе 2,5-20,0 мг/сут. в течение 3 мес. после острого инфаркта миокарда (ОИМ) приводило к выраженному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с 90 ± 25 до $77 \pm 21 \text{ г/м}^2$ ($p<0,0005$) [35]. Прием рамиприла по 5 мг/сут. по сравнению с плацебо в течение 6 мес. в исследовании, включавшем 38 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с нормальным уровнем АД в отсутствие альбуминурии и ГЛЖ, приводил к статистически значимому снижению ММЛЖ на $11,9 \text{ г/м}^2$ при 95% ДИ от 0,7 до $23,1 \text{ г/м}^2$ ($p=0,037$). Причем ММЛЖ уменьшалась независимо от снижения уровня АД [36].

Эффективность лечения рамиприлом доказана у пациентов с сердечной недостаточностью и/или инфарктом миокарда (ИМ). В исследовании HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy) [37], включавшем 352 больных с передним ОИМ сравнивали безопасность и эффективность раннего (в течение 1-14 сут. от начала симптомов ОИМ) и отсроченного (в течение 14-90 сут. от начала симптомов ОИМ) начала применения рамиприла для предупреждения отрицательной динамики показателей площади левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ, оцениваемых с помощью эхокардиографии в полной дозе (по 10 мг/сут.) и низкой дозе рамиприла (по 0,625 мг/сут.). Было установлено, что, в отличие от отсроченного начала приема рамиприла, раннее начало его применения при ОИМ приводит к уменьшению ремоделирования ЛЖ и к увеличению ФВ ЛЖ [37].

Известно, что развитие сердечной недостаточности (СН) при ОИМ следует считать неблагоприятным прогностическим фактором даже в тех случаях, если признаки СН проходят в течение 24 ч. Влияние приема рамиприла в такой ситуации изучали в многоцентровом РКИ AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [38], включавшем 2006 больных с признаками СН после развития ОИМ. На 3-10 сут. от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы приема рамиприла или плацебо. Прием рамиприла начинали с дозы 1,25 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением до 5 мг 2 раза/сут. В группе рамиприла отмечалось статистически значимое снижение относительного риска (RR) смерти на 27% ($RR=0,73$ при 95% ДИ от 11 до 40%; $p=0,002$) и частоты развития других неблагоприятных клинических исходов [38]. Возможность длительного сохранения достигнутого эффекта применения рамиприла, отмеченная в исследовании AIRE доказана в обсервационном исследовании AIREX (AIRE Extension) [39], в которое были включены 603 участника основного исследования AIRE, наблюдавшиеся дополнительно еще в течение 3 лет.

В исследовании APRES (Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study) [40] изучали эффективность применения рамиприла по сравнению с плацебо у больных, у которых выполнялась реваскуляризация миокарда, что чрезвычайно актуально в настоящее время. В исследование были включены 159 больных с ФВ ЛЖ от 30 до 50% после коронарного шунтирования или ангиопластики коронарных артерий. Применение рамиприла приводило к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от заболевания сердца, частоты развития ОИМ или развития клинических признаков СН на 58% (при 95% ДИ от 7 до 80%; $p=0,031$). Причем эффективность применения рамиприла оставалась статистически значимой как у больных с ФВ <40%, так и выше этого уровня, а также независимо от типа выполняемого вмешательства.

Рамиприл (исследование HOPE, >9 тыс. пациентов высокого и очень высокого риска) и периндоприл (исследование EUROPA) являются единственными ингибиторами АПФ, для которых доказана способность профилактики сердечно-сосудистых событий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Исходно средний уровень АД при включении пациентов в исследование HOPE составил $139\pm 20/79\pm 11$ мм рт.ст. и соответствовал высокому нормальному АД. В группе рамиприла АД в анамнезе отмечалась у 47,6% больных. Через 4 года после завершения включения больных исследование было прекращено на 2 года раньше запланированного срока, поскольку при повторном проведении анализа промежуточных результатов были выявлены статистически значимые преимущества применения рамиприла по сравнению с плацебо.

На фоне применения рамиприла наблюдалось достоверное снижение неблагоприятных клинических исходов: ИМ, инсульт или смерть от осложнений ССЗ на 22%; всех случаев инсульта на 32%; фатального инсульта на 61%; общей смертности на 17%; смертности от ССЗ на 25%; смертности от ИМ на 20%. Положительное влияние лечения рамиприлом на риск развития ССО не зависел от наличия или отсутствия СД, АД, заболеваний почек; пола и возраста. Лечение рамиприлом было эффективно у пациентов с ИБС или перенесенным ОИМ. Следует отметить, что применение рамиприла по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты развития новых случаев СД. Таким образом, результаты исследования HOPE впервые свидетельствовали о том, что применение иАПФ рамиприла по сравнению с плацебо снижает смертность от осложнений ССЗ, частоту развития ОИМ и инсульта у больных с высоким риском развития ССО и смерти от них [41].

Результаты исследования HOPE, доказавшие положительное влияние рамиприла на прогноз у больных с ССЗ, в последующем были подтверждены данными, полученными в ходе применения других иАПФ. В частности, результаты исследования EUROPA [42] свидетельствовали о том, что при стабильном течении ИБС без признаков СН прием периндоприла в дозе 8 мг/сут. приводил к статистически значимому снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель (смертность от ССЗ, частота развития не смертельного ОИМ или остановка кровообращения с успешной реанимацией) на 20%. В исследование HOPE и EUROPA отмечалось примерно одинаковое снижение RR развития ИМ на 20% и 22%, соответственно. Однако, несмотря на почти одинаковое снижение RR развития клинических исходов, снижение абсолютного риска было более выраженным в исследовании HOPE по сравнению с исследо-

ванием EUROPA. Для значимых клинических исходов снижение абсолютного риска было равно 3,8% и 2,0%, соответственно, а для ОИМ 2,4% и 1,4%. Таким образом, число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, рассчитанный для основного показателя в исследованиях HOPE и EUROPA, было равно 26 и 50 пациентов, а для ИМ 42 и 71 пациентов. То есть для предотвращения развития 1 неблагоприятного клинического исхода необходимо лечить рамиприлом почти в 2 раза меньшее число больных, чем периндоприлом.

После публикации результатов исследования HOPE существенно изменилась тактика применения иАПФ. В частности, в Канаде в провинции Онтарио частота применения рамиприла возросла более чем на 400% [43]. К сожалению, в России значимого увеличения частоты назначения рамиприла не произошло, и врачи продолжают назначать другие иАПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого риска.

Экономическая эффективность применения рамиприла была доказана у больных с низким, средним и высоким сердечно-сосудистым риском [44]. Анализ основывался на информации о стоимости лечения больных в Великобритании и результатах исследования HOPE, исходя из данных которого предполагаемый риск смерти в течение 1 года в группах низкого, среднего и высокого риска достигал 1,00, 2,44 и 4,50%, соответственно. Экономическую эффективность оценивали по стоимости 1 года спасенной жизни при использовании рамиприла в течение 5 лет. Результаты анализа свидетельствовали о том, что стоимость 1 года спасенной жизни при лечении рамиприлом в течение 5 лет в группах низкого, среднего и высокого риска была £36 тыс., £13 тыс. и £4 тыс., соответственно, а в течение 20 лет терапии £5300, £1900 и £100, соответственно, что свидетельствовало о высокой экономической эффективности применения рамиприла у больных с разным риском смерти от ССО. Такая стоимость 1 года спасенной жизни по современным критериям считается высоко экономически эффективной. Считается, что экономическая эффективность рамиприла у лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ, сопоставима с таковой статинов [44]. Результаты еще одного анализа [45], основанного на данных о применении рамиприла в течение 4 лет у 9 тыс. больных с высоким риском развития ССО, но ФВ ЛЖ >40%, свидетельствовали о снижении общих расходов на лечение за счет терапии, которое достигало \$871 тыс. То есть тактика лечения, основанная на применении рамиприла у таких больных, позволяла экономить общие

расходы на лечение. Результаты фармакоэкономического анализа, основанного на результатах исследования AIRE, также свидетельствовали о высокой экономической эффективности применения рамиприла у больных с ОИМ и признаками СН [46], стоимость 1 спасенной жизни за счет применения рамиприла через 1, 2 и 3,8 года составила \$4290, \$2358 и \$1837, соответственно, что соответствует об очень высокой экономической эффективности.

Среди всех иАПФ рамиприл имеет наибольшую доказательную базу. Лечение рамиприлом приводит к значимому гипотензивному эффекту у больных АГ. Эффективность применения рамиприла была подтверждена у больных, находящихся на разных этапах развития сердечно-сосудистого и сердечно-почечного континуума. Рамиприл единственный иАПФ, для которого в ходе выполнения крупного РКИ была доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, достигших нормального уровня глюкозы в крови. Следует особо отметить высокую эффективность применения рамиприла для снижения риска инсульта, причем этот эффект рамиприла более выражен, чем у других иАПФ. Эффективность применения рамиприла, выявленная в РКИ, была подтверждена и при длительном наблюдении за участниками этих исследований, при открытом приеме рамиприла. Лечение рамиприлом пациентов с АГ во многих случаях оказывается не только эффективным, но и экономически выгодным.

Место индапамида у пациентов с АГ

Диуретики были самыми популярными препаратами для лечения гипертонии >30 лет, начиная с момента их клинического использования в 1957г [47]. Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии. Их эффективность в предотвращении ССО и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах [48]. Диуретики более эффективно предотвращают СН, чем другие классы препаратов [8]. В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, хотя их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Недавний метаанализ плацебо-контролируемых РКИ показал сходные эффекты трех типов диуретиков на сердечно-сосудистые исходы [48]. Таким образом, при отсутствии прямых сравнительных исследований и, с учетом того, что гидрохлортиазид является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, индапамида и хлорталидона [6]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасно-

сти, чем блокаторы РААС [48, 49]. Они могут способствовать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. Недавно проведенные исследования показали, что снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [50]. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин, а при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин препараты становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики. Однако низкие дозы диуретиков, особенно в сочетании с блокаторами РААС, необходимы для наилучшего соотношения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии [6]. Таким образом, диуретики остаются первой линией терапии у пациентов с АГ.

Индапамид является тиазидоподобным сульфонамидным диуретиком, специально разработанным для лечения АГ. Его антигипертензивная эффективность была доказана в большом числе РКИ как по сравнению с плацебо, так и другими АГП [51–54]. Индапамид в отличие от других диуретиков, метаболически нейтрален и не оказывает отрицательного влияния на липидный [55] и углеводный обмен [56]. Индапамид, диуретик со свойствами АК, обладает двойным действием, вследствие чего оказывает как быстрый, так и долговременный антигипертензивный эффекты. Быстрый эффект обусловлен натрийуретическим действием, характерным для представителей класса диуретиков. Долговременный антигипертензивный эффект уникален именно для индапамида и характеризуется прямым вазодилатирующим действием за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышения синтеза простагличина в сосудистой стенке и простагличина E2 (ПГЕ2) в почках и подавления синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [57]. Индапамид оказывает антигипертензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом, а в высоких дозах не влияет на степень снижения АД, несмотря на увеличение диуреза.

Индапамид в дозе 1,5 мг показал сопоставимую антигипертензивную эффективность с гидрохлоротиазидом 25 мг или амлодипином 5 мг [58]. Метаанализ сравнения антигипертензивной эффективности индапамида в дозе 1,5 мг с другими АГП в виде монотерапии у пациентов с АГ показал, что индапамид более эффективно снижает САД (–22,2 мм рт.ст.) и одинаково эффективно снижает диастолическое АД (–11,7 мм рт.ст.) [59]. Для индапамида доказано выраженное органопротективное действие и способность снижать сердечно-сосудистый риск. Например, индапамид более эффективен, чем эналаприл

в дозе 20 мг по уменьшению ГЛЖ [60], и равен эналаприлу в снижении микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2 типа [61]. Индапамид продемонстрировал способность значительно снижать избыточную вариабельность АД [62] и жесткость артерий, уменьшая скорость пульсовой волны и центральное АД [63].

Способность индапамида положительно влиять на жесткие конечные точки продемонстрировали исследования PROGRESS и HYVET. В исследовании PROGRESS индапамид использовался в качестве дополнительной терапии, его добавление к иАПФ привело к значимому снижению частоты повторных инсультов на 43% по сравнению с приемом плацебо [64]. В исследовании HYVET у больных АГ в возрасте старше 80 лет впервые показана возможность достоверного снижения числа смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельной и несмертельной СН — на 64%, смертельных инсультов — на 39%, общей смертности — на 21%; имеет выраженную тенденцию к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, смертности от ИБС, ХСН [65].

В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, несмотря на то, что их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. В ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) было убедительно показано, что применение тиазидных диуретиков сопровождается повышением уровня глюкозы крови; повышением уровня мочевой кислоты; повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности; ухудшением гломерулярной фильтрации; усилением инсулинорезистентности; активацией симпатно-адреналовой системы. То есть имеет место появление или усиление компонентов метаболического синдрома. При этом у подавляющего числа пациентов с АГ и ожирением имеется инсулинорезистентность, что приводит к более раннему поражению органов-мишеней, обусловленному гипертензией. Принципиальное отличие между тиазидными диуретиками и индапамидом имеется в отношении развития инсулинорезистентности. Доказано ее усиление при лечении гидрохлоротиазидом, в то время как индапамид отрицательного влияния на инсулинорезистентность не оказывает [66, 67]. Индапамид характеризуется меньшей частотой развития умеренного снижения уровня калия в сыворотке крови, не влияет на метаболизм липидов. Еще один частый побочный эффект при лечении диуретиками это повышение уровня мочевой кислоты — гиперурикемия. Данные о влиянии индапамида на уровень мочевой кислоты сильно варьируют. В нескольких исследованиях было выявлено даже снижение ее уровня. Но ни в одном из исследований не было выявлено

повышения более чем на 50 мкмоль/л. Поэтому подагра и бессимптомная гиперурикемия являются абсолютным противопоказанием к назначению гидрохлоротиазида и хлорталидона и только относительным противопоказанием для индапамида [6].

Гидрохлоротиазид в настоящее время является наиболее широко назначаемым диуретиком в комбинации антигипертензивных препаратов, но в последнее время его использование в качестве препарата первого выбора в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ было предметом серьезных дискуссий. Фактически индапамид является первым и единственным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней факторов риска и обладает большей метаболической нейтральностью. Индапамид следует считать диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом — обоснованный рекомендациями выбор для пациентов с АГ

Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых” 2019г всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендуют комбинацию антигипертензивных препаратов, предпочтительно, фиксированную комбинацию, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и диуретик или дигидропиридиновый АК [68-72]. Сложный вопрос выбора между комбинациями блокатора РААС с диуретиком или дигидропиридиновым АК можно решить назначением фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом в силу наличия у индапамида прямого вазодилатирующего действия за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, подобного дигидропиридиновым АК. Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом — Консилар Д24 полностью отвечает требованиям рекомендаций к антигипертензивным препаратам, и позволяет реализовать положительные эффекты двух разных комбинаций — блокатора РААС с диуретиком и блокатора РААС с дигидропиридиновым АК.

Комбинация иАПФ с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций АГП. Совместное применение иАПФ и диуретиков позволяет расширить круг пациентов, достигших целевого уровня АД, и повысить эффективность этой комбинации у пациентов с нормо- и гипорениновой формами АГ. ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей за счет стимуляции выработки альдостерона при действии диуретиков, способствуя обратному всасыванию

калия, теряемому при назначении диуретиков. Совместное применение иАПФ и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Снижение доз иАПФ и диуретика в фиксированной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных эффектов.

Консилар Д24 это рациональная комбинация АГП — высокоэффективного иАПФ рамиприла и тиазидоподобного диуретика индапамида. Его отличает следующее:

- близкие фармакокинетические показатели рамиприла и индапамида, что особенно важно для фиксированных комбинаций;
- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению;
- взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, что приводит к увеличению процента пациентов, достигших целевого уровня АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов за счет особенностей препаратов, входящих в эту комбинацию; возможности использования небольших доз в составе комбинации; взаимной нейтрализации их побочных эффектов;
- метаболическая нейтральность;
- усиление органопротективных свойств и потенцирование снижения риска серьезных ССО, таких как инсульт, инфаркт, сердечно-сосудистая и общая смертность;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых врачом раздельно; производства препарата Российской компанией в Санкт-Петербурге.

Применение фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом у пациентов с АГ

Консилар Д24 первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида и иАПФ рамиприла для лечения пациентов с АГ. К выбору АГП необходимо подходить с особым вниманием. При выборе должно быть учтено множество факторов: демографические характеристики (пол и возраст пациента); наличие поражения органов, обусловленного гипертензией (почек, сердца, головного мозга, сосудов); сопутствующих ССЗ (СН, ИБС, инсульта и т.д.), СД; метаболического синдрома; профилактика конверсии пациента в высокий сердечно-сосудистый риск; необходимость специфической профилактики развития СН, ОИМ, инсульта и т.д.

Оба препарата, входящие в состав фиксированной комбинации, продемонстрировали в РКИ выраженный антигипертензивный эффект и органопротективные свойства, способны уменьшать ММЛЖ, оказывают нефропротективный эффект, в т.ч. и у пациентов с сахарным диабетом. Применение как рамиприла, так и индапамида эффективно снижает риск развития и прогрессирования ХСН, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Для рамиприла доказана способность снижать риск развития ИМ, в т.ч. фатального, внезапной остановки сердца, реваскуляризации, диабетических осложнений. Среди всех иАПФ рамиприл имеет наибольшую доказательную базу. Эффективность применения рамиприла была подтверждена у больных на разных этапах развития сердечно-сосудистого и сердечно-почечного континуума. Причем высокая эффективность рамиприла выявлена как в исследованиях с изучением частоты развития неблагоприятных клинических исходов, так и в исследованиях с преимущественной оценкой суррогатных критериев (изменение выраженности альбуминурии и ГЛЖ), у пациентов с ОИМ и СН, имеющих очень высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов. Прием рамиприла был эффективен для снижения риска осложнений ССЗ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ включая больных СД 2 типа. Рамиприл можно считать единственным иАПФ, для которого в ходе выполнения крупного

РКИ была доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, которые достигли нормального уровня глюкозы в крови. Высокая эффективность применения рамиприла в снижении риска инсульта более выражена, чем у других иАПФ. Сочетание рамиприла с единственным метаболически нейтральным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ, индапамидом позволяет использовать эту комбинацию у большинства пациентов с АГ, особенно имеющих факторы риска, СД, нуждающихся в активной нефро- и кардиопротекции.

Консилар Д24 отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения АГ. Консилар Д24 является первым и единственным на сегодняшний день в России отечественным оригинальным фиксированным комбинированным препаратом, олицетворяющим современный терапевтический подход в лечении больных с АГ в полном соответствии с рекомендациями. Консилар Д24 обеспечивает эффективный контроль АД у большого количества пациентов с АГ при минимальном риске развития побочных эффектов; оказывает выраженное органопротективное действие, снижает риск ССО и смерти от них.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from eccc. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
- Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*. 2005;23:2113-18. doi:10.1097/01.hjh.0000194114.12228.16.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1282-89. doi:10.1097/HJH.0b013e328306e2.
- Smith W, Ball SG. Ramipril. *Int J Clin Pract* 2000;54:255-60.
- Unger T, Ganten D, Lang RE. Tissue converting enzyme and cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(suppl 10):S75-81. doi:10.1097/00005344-198600101-00015.
- Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002;39(2 pt 2):634-38. doi:10.1161/hy0202.103417.
- Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc Med*. 2004;9(2):71-89.
- Morgan T, Anderson A. Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1992;19:61-5. doi:10.1111/j.1440-1681.1992.tb02812.x.
- Farnsworth A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing*. 1998;27(5):653-54. doi:10.1093/ageing/27.5.653.
- Cecconi G, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007;577(1-3):1-6. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:457-82. doi:10.2165/00003088-199834060-00003.
- Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, Rangoonwala B. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on human tissue renin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S122-4.
- Miyazaki M, Kawamoto T, Okunishi H. Vascular affinity of trandolapril. *Am J Hypertens*. 1995;8(10 pt 2):63S-7S. doi:10.1016/0895-7061(95)00191-3.
- Plosker GL, Sorkin EM. Quinapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1994;48:227-52. doi:10.2165/00003495-199448020-00008.

22. Package insert. Altace (ramipril). Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals, July 2001.
23. Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26:7-15. doi:10.2165/00003088-199426010-00002.
24. Frampton JE, Peters DH. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49:440-66. doi:10.2165/00003495-199549030-00008.
25. van Griensven JM, Schoemaker RC, Cohen AF, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;47:513-18. doi:10.1007/bf00193704.
26. Altace Pharmacology. Available at: www.rxlist.com/cgi/generic/ramipril_cp.htm.
27. Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:115D-20D. doi:10.1016/0002-9149(87)90065-8.
28. Ruddy MC, Mroczek WJ. Comparison of ramipril and enalapril in patients with essential hypertension. *Pharmacotherapy*. 1993;13:224-28.
29. Lenox-Smith AJ, Street RB, Kendall FD. Comparison of ramipril against atenolol in controlling mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S150-52.
30. Heidbreder D, Froer KL, Breitstadt A, et al. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: part 1 — a double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. *Clin Cardiol*. 1992;15:904-10. doi:10.1002/clc.4960151210.
31. Scholze J, Breitstadt A, Cairns V, et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group. *J Hypertens*. 1993;11:217-21. doi:10.1097/00004872-199302000-00015.
32. Bainbridge AD, Macfadyen RJ, Stark S, et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:323-30. doi:10.1111/j.1365-2125.1993.tb00371.x.
33. Poisson P, Bauer B, Schueler E, Rangoonwala B. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin*. 1996;13:445-56. doi:10.1185/0300799609115225.
34. Lonn E, Shaikhleslami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2200-06. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.073.
35. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;136:269-75. doi:10.1053/hj.1998.v136.89405.
36. Nielsen FS, Sato A, Ali S, et al. Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1998;21:804-09. doi:10.2337/diacare.21.5.804.
37. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95:2643-51. doi:10.1161/01.cir.95.12.2643.
38. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-28.
39. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) study. *Lancet*. 1997;349:1493-97. doi:10.1016/s0140-6736(97)04442-5.
40. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:881-88. doi:10.1016/s0735-1097(99)00634-8.
41. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
42. The 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):782-88. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
43. Tu K, Mamdani MM, Jacka RM, et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ*. 2003;168(5):553-55.
44. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart*. 2001;85:539-43. doi:10.1136/heart.85.5.539.
45. Carroll CA. Economic impact of ramipril on hospitalization of high-risk cardiovascular patients. *Ann Pharmacother*. 2003;37:327-31. doi:10.1345/aph.1C125.
46. Erhardt L, Ball S, Andersson F, et al. Cost effectiveness in the treatment of heart failure with ramipril. A Swedish substudy of the AIRE study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Pharmacoeconomics*. 1997;12:256-66. doi:10.2165/00019053-199712020-00016.
47. Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMJ*. 1957;8:68-75.
48. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
49. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
50. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amloride, or amloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:136-47. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0.
51. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, et al. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990;65:67-71. doi:10.1016/0002-9149(90)90347-4.
52. Chaffman M, Heel RC, Brodgen RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1984;28(3):189-235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
53. Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 6:S106-S10.
54. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):17b-9b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89234-x.
55. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b-6b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89233-8.
56. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59-64.
57. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 1:7-12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
58. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*. 2001;19(2):343-50. doi:10.1097/00004872-200102000-00023.
59. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(2):131-40. doi:10.2165/00129784-200505020-00007.
60. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465-75. doi:10.1097/00004872-200018100-00015.
61. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):90-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.05.018.
62. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
63. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38(4):922-26. doi:10.1161/hy1001.095774.
64. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
65. Bloch MJ, Basile JN. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(6):501-3. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x.
66. Fuenmayor NT, Moreira E, de los Rios V, et al. Relations between fasting serum insulin, glucose, and dihydroepiandrosterone-sulfate concentrations in obese patients with hypertension: short-term effects of antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30(4):523-27. doi:10.1097/00005344-199710000-00018.
67. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J, et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens*. 1995;8(5 Pt 1):461-66. doi:10.1016/0895-7061(95)00055-T.
68. Matsuzaki M, Ogihara T, Umamoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29(8):1649-59. doi:10.1097/HJH.0b013e328348345d.
69. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006986. Published 2017 Nov 18. doi:10.1161/JAHA.117.006986.
70. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
71. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
72. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32(10):649-64. doi:10.1007/bf03261919.

Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19

Ротарь О. П.^{1,24}, Толкунова К. М.¹, Солнцев В. Н.¹, Ерина А. М.¹, Бояринова М. А.¹, Алиева А. С.¹, Могучая Е. В.¹, Колесова Е. П.¹, Павлюк Е. И.¹, Посненкова О. М.², Абросимова О. В.³, Драпкина О. М.⁴, Шепель Р. Н.⁴, Иванова Е. С.⁴, Жамалов Л. М.⁴, Иванова М. И.⁵, Евдокимов Д. С.⁵, Болдуева С. А.⁵, Якунченко Т. И.⁶, Мевша О. В.⁶, Петрова М. Н.⁷, Покоева З. А.⁸, Калинкина Т. В.⁸, Стаценко М. Е.⁹, Деревянченко М. В.⁹, Лопатин Ю. М.⁹, Петрова М. М.¹⁰, Каскаева Д. С.¹⁰, Чернова А. А.¹⁰, Никулина С. Ю.¹⁰, Каплиева О. В.¹¹, Михайличенко А. О.¹¹, Латкин О. Е.¹¹, Смирнова Е. А.¹², Холодкова Ю. А.¹³, Михин В. П.¹⁴, Новокрещенных О. Г.¹⁵, Доля Е. М.¹⁶, Гаффаров Н. С.¹⁶, Евсеева М. Е.¹⁷, Фурсова Е. Н.¹⁷, Итальянцева Е. В.¹⁷, Сергеева О. В.¹⁷, Макеева Е. Р.¹⁸, Нуртдинова И. И.¹⁹, Тагирова Л. М.¹⁹, Бухарова Э. К.²⁰, Рипп Т. М.²⁰, Мордовин В. Ф.²⁰, Кочергина А. М.^{21,22}, Леонова В. О.²², Окунев И. М.²¹, Шарапова Ю. А.²³, Таничева А. А.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Международное общество по артериальной гипертензии и Мировая антигипертензивная лига организовали скрининговое исследование по измерению артериального давления (АД) под названием MMM19 — MAY MEASUREMENT MONTH 2019 для улучшения выявления повышенного АД и оценки контроля АД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Цель. Определить приверженность к лечению российского населения по результатам скрининга АГ в рамках международной акции MMM19.

Материал и методы. В течение мая 2019г в скрининге приняли участие 5394 человека из 21 региона России. Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст старше 18 лет. Во время скрининга трехкратно измерялось АД с помощью автоматических и механических тонометров, заполнялся опросник о наличии сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, курении и употреблении алкоголя. Также получена информация о дате последнего контроля АД и приеме статинов, ацетилсалициловой кислоты и антигипертензивных препаратов. Информация о росте и массе тела была получена со слов респондентов.

Результаты. В анализ были включены данные 5274 пациентов в возрасте от 18 до 96 лет, из них 1834 мужчин (34,8%). Медиана возраста — 25 лет, квартили — 20 и 49 лет. Пропорция пациентов с АГ по результатам MMM19 в российской выборке составила 31,9%, а при исключении участников младше 25 лет — 51,5%. Пациенты с АГ старше 25 лет принимают антигипертензивную терапию (АГТ) в 73,6%, при этом 38,6% пропускают прием препаратов, а достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин. Даже при использовании 4-5 антигипертензивных препаратов, только 20-30% участников акции достигали целевого уровня АД.

Заключение. По результатам скрининга MMM19 в России лишь треть пациентов высокого риска измеряли АД в течение последних 12 мес., наблюдается низкая приверженность к приему АГТ и недостаточный контроль АД. Более склонны к регулярному приему гипотензивных средств пациенты с АГ, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения.

Ключевые слова: скрининг, артериальная гипертензия, артериальное давление, приверженность, осведомленность.

Отношения и деятельность: нет.

¹⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск; ¹⁵ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Республика Бурятия; ¹⁶ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым; ¹⁷ЦСЗ НИО СтГМУ, Ставрополь; ¹⁸ГУЗ Городская клиническая больница № 1, Ульяновск; ¹⁹ФГБОУ ВО УлГУ, Ульяновск; ²⁰Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²¹НИИ КПССЗ, Кемерово; ²²ФГБОУ ВО КемГМУ, Кемерово; ²³ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; ²⁴Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия.

Ротарь О. П.* — д.м.н., зав. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Толкунова К. М. — клинический ординатор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2083-0947, ResearcherID: AAB-4484-2020, Солнцев В. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, ORCID: 0000-0002-2066-6542, ResearcherID: H-2707-2013, Ерина А. М. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0648-3421, ResearcherID: AAN-1857-2019, Бояринова М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAN-2738-2019, Алиева А. С. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAN-2371-2019, Могучая Е. В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAN-3802-2019, Колесова Е. П. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAN-2492-2019, Павлюк Е. И. — клинический ординатор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0108-5996, ResearcherID: AA-5267-2020, Посненкова О. М. — д.м.н., в.н.с. отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, ORCID: 0000-0001-5311-005X, ResearcherID: B-5627-2015, Абросимова О. В. — к.м.н., доцент кафедры экологии института урбанистики, архитектуры и строительства, ORCID: 0000-0002-0754-8373, ResearcherID: AAB-7688-2020, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, ResearcherID: G-8443-2016, Шепель Р. Н. — помощник директора по региональному развитию, руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, ResearcherID: G-8380-2016, Иванова Е. С. — к.м.н., руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ и Федерального центра здоровья, ORCID: 0000-0001-5379-7170, ResearcherID: AAB-2701-2020, Жамалов Л. М. — руководитель группы развития телемедицинских технологий отдела организационно-методического управления и анализа качества меди-

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ³СГТУ им. Гагарина Ю. А., Саратов; ⁴ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶Медицинский институт НИУ БелГУ, Белгород; ⁷ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутия; ⁸ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита; ⁹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ¹⁰ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ¹¹ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск; ¹²ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань; ¹³ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань;

цинской помощи, ORCID: 0000-0003-2349-9791, ResearcherID: AAB-2836-2020, Иванова М. И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3438-9742, ResearcherID: AAB-3258-2020, Евдокимов Д. С. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-3107-1691, ResearcherID: AAB-3172-2020, Болдуева С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, ResearcherID: AAB-3862-2019, Якунченко Т. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, медицинского института, ORCID: 0000-0002-4031-6267, ResearcherID: AAB-5612-2020, Мевша О. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, медицинского института, ORCID: 0000-0001-7238-7302, ResearcherID: AAB-5315-2020, Петрова М. Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК медицинского института, ORCID: 0000-0001-5443-5905, ResearcherID: F-8712-2014, Покоева З. А. — аспирант кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0002-8712-0237, ResearcherID: AAB-6519-2020, Калинкина Т. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0575-2530, ResearcherID: AAB-5276-2020, Стаценко М. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-3306-0312, ResearcherID: P-2769-2015, Деревянченко М. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-6232-4583, ResearcherID: A-1859-2016, Лопатин Ю. М. — заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой, зав. 1 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, ResearcherID: B-2804-2017, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, ResearcherID: L-5623-2014, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент, зав. кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом, ORCID: 0000-0002-0794-2530, ResearcherID: S-8106-2016, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней 1, ORCID: 0000-0003-2977-1792, ResearcherID: F-3814-2016, Никулина С. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней 1, проректор по учебной работе, ORCID: 0000-0002-6968-7627, ResearcherID: N-7054-2014, Каплиева О. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, ORCID: 0000-0002-3074-6706, ResearcherID: AAB-3552-2020, Михайличенко А. О. — студент 6 курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6202-533X, ResearcherID: AAB-3549-2020, Латкин О. Е. — студент 5 курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-3778-5254, ResearcherID: AAB-3559-2020, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0003-0334-6237, ResearcherID: Y-1235-2018, Холодкова Ю. А. — врач отделения профилактики, ORCID: 0000-0001-8774-4608, ResearcherID: AAB-6614-2020, Михин В. П. — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013, Новокрещенных О. Г. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-9592-7559, ResearcherID: AAB-3682-2020, Доля Е. М. — доцент кафедры внутренней медицины, ORCID: 0000-0002-0766-3144, ResearcherID: AAB-5326-2020, Гаффаров Н. С. — студент 4 курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-0665-6874, ResearcherID: AAB-3299-2020, Евсеева М. Е. — заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, руководитель, ORCID: 0000-0001-9579-252X, ResearcherID: U-4053-2017, Фурсова Е. Н. — врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8636-0987, ResearcherID: AAB-5018-2020, Итальянцев Е. В. — врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3988-3432, ResearcherID: S-1125-2016, Сергеева О. В. — к.м.н., врач-терапевт, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, ResearcherID: AAB-6298-2020, Макеева Е. Р. —

к.м.н., доцент, врач-терапевт центра здоровья "Перспектива", ORCID: 0000-0002-8524-1094, ResearcherID: AAB-4811-2020, Нуртдинова И. И. — студентка медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-3473-725X, ResearcherID: AAB-5017-2020, Тагирова Л. М. — студентка медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-9286-2577, ResearcherID: AAB-4904-2020, Бухарова Э. К. — ординатор отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-8798-1531, ResearcherID: AAB-4737-2020, Рипп Т. М. — д.м.н., доцент, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, ResearcherID: F-8913-2017, Кочергина А. М. — н.с., ассистент, ORCID: 0000-0003-3998-7028, ResearcherID: I-6495-2017, Леонова В. О. — аспирант, ORCID: 0000-0001-7608-4499, ResearcherID: AAB-3574-2020, Окунев И. М. — клинический ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0000-0001-9619-3123, ResearcherID: AAB-3572-2020, Шарапова Ю. А. — к.м.н., главный терапевт департамента здравоохранения Воронежской области, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0002-4269-2143, ResearcherID: AAB-5935-2020, Таничева А. А. — исполнительный директор Общероссийской общественной организации "Российское кардиологическое общество", ORCID: 0000-0001-9375-3340, ResearcherID: AAC-5213-2020, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rotar@almazovcentre.ru

MMM19 — MAY MEASUREMENT MONTH 2019, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарного диабета, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АГТ — антигипертензивные препараты, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, e-Health (electronic health) — цифровое здравоохранение, m-Health (mobile health) — "мобильное здравоохранение".

Рукопись получена 04.02.2020

Рецензия получена 05.03.2020

Принята к публикации 16.03.2020



Для цитирования: Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Павлюк Е. И., Посненкова О. М., Абросимова О. В., Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Иванова Е. С., Жамалов Л. М., Иванова М. И., Евдокимов Д. С., Болдуева С. А., Якунченко Т. И., Мевша О. В., Петрова М. Н., Покоева З. А., Калинкина Т. В., Стаценко М. Е., Деревянченко М. В., Лопатин Ю. М., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Каплиева О. В., Михайличенко А. О., Латкин О. Е., Смирнова Е. А., Холодкова Ю. А., Михин В. П., Новокрещенных О. Г., Доля Е. М., Гаффаров Н. С., Евсеева М. Е., Фурсова Е. Н., Итальянцев Е. В., Сергеева О. В., Макеева Е. Р., Нуртдинова И. И., Тагирова Л. М., Бухарова Э. К., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Кочергина А. М., Леонова В. О., Окунев И. М., Шарапова Ю. А., Семилетова А. С., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745

May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia

Rotar O.P.^{1,24}, Tolkunova K.M.¹, Solntsev V.N.¹, Erina A.M.¹, Boyarinova M.A.¹, Alieva A.S.¹, Moguchaya E.V.¹, Kolesova E.P.¹, Pavlyuk E.I.¹, Posnenkova O.M.², Abrosimova O.V.³, Drapkina O.M.⁴, Shepel R.N.⁴, Ivanova E.S.⁴, Zhamalov L.M.⁴, Ivanova M.I.⁵, Evdokimov D.S.⁵, Boldueva S.A.⁵, Yakunchenko T.I.⁶, Mevsha O.V.⁶, Petrova M.N.⁷, Pokoeva Z.A.⁸, Kalinkina T.V.⁸, Statsenko M.E.⁹, Derevyanchenko M.V.⁹, Lopatin Yu.M.⁹, Petrova M.M.¹⁰, Kaskaeva D.S.¹⁰, Chernova A.A.¹⁰, Nikulina S.Yu.¹⁰, Kaplieva O.V.¹¹, Mikhaylichenko A.O.¹¹, Latkin O.E.¹¹, Smirnova E.A.¹², Kholodkova Yu.A.¹³, Mikhin V.P.¹⁴, Novokreshchennyh O.G.¹⁵, Dolya E.M.¹⁶, Gaffarov N.S.¹⁶, Yevsevieva M.E.¹⁷, Fursova E.N.¹⁷, Italintseva E.V.¹⁷, Sergeeva O.V.¹⁷, Makeeva E.R.¹⁸, Nurtidinova I.I.¹⁹, Tagirova L.M.¹⁹, Bukharova E.K.²⁰, Ripp T.M.²⁰, Mordovin V.F.²⁰, Kochergina A.M.^{21,22}, Leonova V.O.²², Okunev I.M.²¹, Sharapova Yu. A.²³, Tanicheva A.A.¹, Konradi A.O.¹, Shlyakhto E.V.¹

The International Society of Hypertension and the World Hypertension League initiated a blood pressure screening study called May Measurement Month 2019 (MMM19) to improve the detection of elevated blood pressure (BP) and to assess BP control in patients with hypertension (HTN).

Aim. To assess adherence to treatment of the hypertensive population according to MMM19 campaign in Russia.

Material and methods. During May 2019, 5394 people from 21 regions of Russia took part in the screening. Participation was voluntary and did not imply gender restrictions; all subjects were over 18 years of age. During the screening, BP was measured three times using electronic and mechanical sphygmomanometers, as well as a questionnaire on the diabetes, history of cardiovascular events, smoking, and alcohol consumption was filled. Information was also collected on the date of last BP check and the administration of statins, acetylsalicylic acid and antihypertensive drugs. Data on height and body weight was obtained from respondents.

Results. The analysis included data from 5274 participants aged 18 to 96 years (men — 1834 (34,8%)). Median age was 25 years, quartiles — 20 and 49 years. According to MMM19 data, the proportion of HTN patients in the Russian population was 31,9%, and with the exception of participants under 25 years old — 51,5%. Patients with HTN over 25 years old take antihypertensive therapy in 73,6%; 38,6% are characterized by irregular drug intake. Only 11,8% of men and 17,2% of women reach the target blood pressure <130/80 mm Hg. Only 20-30% of patients who used 4-5 antihypertensives reached the target BP level.

Conclusion. According to MMM19 in Russia, only a third of high-risk patients measured BP over the past 12 months. There is also low adherence to antihypertensive therapy and inadequate control of HTN. Patients with HTN and a history of cardiovascular events are more likely to take antihypertensives regularly.

Key words: screening, hypertension, blood pressure, adherence, awareness.

Relationships and Activities: not.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; ³Saratov State Technical University, Saratov; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁶Belgorod National Research University, Belgorod; ⁷North-Eastern Federal University, Yakutia; ⁸Chita State Medical Academy, Chita; ⁹Volgograd State Medical University, Volgograd; ¹⁰V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ¹¹Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk; ¹²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan; ¹³Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan; ¹⁴Kursk State Medical University Kursk; ¹⁵N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Republic of Buryatia; ¹⁶V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Republic of Crimea; ¹⁷Stavropol State Medical University, Stavropol; ¹⁸City Clinical Hospital № 1, Ulyanovsk; ¹⁹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ²⁰Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²²Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ²³N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ²⁴ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Rotar O.P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Tolkunova K.M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, ResearcherID: AAB-4484-2020, Solntsev V.N. ORCID: 0000-0002-2066-6542, ResearcherID: H-2707-2013, Erina A.M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, ResearcherID: AAH-1857-2019, Boyarinova M.A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAH-2738-2019, Alieva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAH-2371-2019, Moguchaya E.V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAH-3802-2019, Kolesova E.P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAH-2492-

2019, Pavlyuk E.I. ORCID: 0000-0002-0108-5996, ResearcherID: AA-5267-2020, Posnenkova O.M. ORCID: 0000-0001-5311-005X, ResearcherID: B-5627-2015, Abrosimova O.V. ORCID: 0000-0002-0754-8373, ResearcherID: AAB-7688-2020, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, ResearcherID: G-8443-2016, Shepel R.N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, ResearcherID: G-8380-2016, Ivanova E.S. ORCID: 0000-0001-5379-7170, ResearcherID: AAB-2701-2020, Zhamalov L.M. ORCID: 0000-0003-2349-9791, ResearcherID: AAB-2836-2020, Ivanova M.I. ORCID: 0000-0002-3438-9742, ResearcherID: AAB-3258-2020, Evdokimov D.S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, ResearcherID: AAB-3172-2020, Boldueva S.A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, ResearcherID: AAH-3862-2019, Yakunchenko T.I. ORCID: 0000-0002-4031-6267, ResearcherID: AAB-5612-2020, Mevsha O.V. ORCID: 0000-0001-7238-7302, ResearcherID: AAB-5315-2020, Petrova M.N. ORCID: 0000-0001-5443-5905, ResearcherID: F-8712-2014, Pokoeva Z.A. ORCID: 0000-0002-8712-0237, ResearcherID: AAB-6519-2020, Kalinkina T.V. ORCID: 0000-0002-0575-2530, ResearcherID: AAB-5276-2020, Statsenko M.E. ORCID: 0000-0002-3306-0312, ResearcherID: P-2769-2015, Derevyanchenko M.V. ORCID: 0000-0002-6232-4583, ResearcherID: A-1859-2016, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, ResearcherID: B-2804-2017, Petrova M.M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, ResearcherID: L-5623-2014, Kaskaeva D.S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, ResearcherID: S-8106-2016, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, ResearcherID: F-3814-2016, Nikulina S.Yu. ORCID: 000-0002-6968-7627, ResearcherID: N-7054-2014, Kaplieva O.V. ORCID: 0000-0002-3074-6706, ResearcherID: AAB-3552-2020, Mikhaylichenko A.O. ORCID: 0000-0002-6202-533X, ResearcherID: AAB-3549-2020, Latkin O.E. ORCID: 0000-0003-3778-5254, ResearcherID: AAB-3559-2020, Smirnova E.A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, ResearcherID: Y-1235-2018, Kholodkova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8774-4608, ResearcherID: AAB-6614-2020, Mikhin V.P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013, Novokreshchennyh O.G. ORCID: 0000-0002-9592-7559, ResearcherID: AAB-3682-2020, Dolya E.M. ORCID: 0000-0002-0766-3144, ResearcherID: AAB-5326-2020, Gaffarov N.S. ORCID: 0000-0002-0665-6874, ResearcherID: AAB-3299-2020, Yevsevieva M.E. ORCID: 0000-0001-9579-252X, ResearcherID: U-4053-2017, Fursova E.N. ORCID: 0000-0001-8636-0987, ResearcherID: AAB-5018-2020, Italintseva E.V. ORCID: 0000-0002-3988-3432, ResearcherID: S-1125-2016, Sergeeva O.V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, ResearcherID: AAB-6298-2020, Makeeva E.R. ORCID: 0000-0002-8524-1094, ResearcherID: AAB-4811-2020, Nurtidinova I.I. ORCID: 0000-0002-3473-725X, ResearcherID: AAB-5017-2020, Tagirova L.M. ORCID: 0000-0002-9286-2577, ResearcherID: AAB-4904-2020, Bukharova E.K. ORCID: 0000-0001-8798-1531, ResearcherID: AAB-4737-2020, Ripp T.M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, ResearcherID: F-8913-2017, Kochergina A.A. ORCID: 0000-0003-3998-7028, ResearcherID: I-6495-2017, Leonova V.O. ORCID: 0000-0001-7608-4499, ResearcherID: AAB-3574-2020, Okunev I.M. ORCID: 0000-0001-9619-3123, ResearcherID: AAB-3572-2020, Sharapova Yu. A. ORCID: 0000-0002-4269-2143, ResearcherID: AAB-5935-2020, Tanicheva A.A. ORCID: 0000-0001-9375-3340, ResearcherID: AAC-5213-2020, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

Received: 04.02.2020 **Revision Received:** 05.03.2020 **Accepted:** 16.03.2020

For citation: Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., Erina A.M., Boyarinova M.A., Alieva A.S., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Pavlyuk E.I., Posnenkova O.M., Abrosimova O.V., Drapkina O.M., Shepel R.N., Ivanova E.S., Zhamalov L.M., Ivanova M.I., Evdokimov D.S., Boldueva S.A., Yakunchenko T.I., Mevsha O.V., Petrova M.N., Pokoeva Z.A., Kalinkina T.V., Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Lopatin Yu. M., Petrova M.M., Kaskaeva D.S., Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Kaplieva O.V., Mikhaylichenko A.O., Latkin O.E., Smirnova E.A., Kholodkova Yu. A., Mikhin V.P., Novokreshchennyh O.G., Dolya E.M., Gaffarov N.S., Yevsevieva M.E., Fursova E.N., Italintseva E.V., Sergeeva O.V., Make-

eva E. R., Nurtudinova I. I., Tagirova L. M., Bukharova E. K., Ripp T. M., Mordovin V. F., Kochergina A. M., Leonova V. O., Okunev I. M., Sharapova Yu. A., Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. May Measurement Month 2019: adherence to treat-

ment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745

Проведенные популяционные исследования по эпидемиологии и контролю артериальной гипертензии (АГ) в России продемонстрировали ее высокую распространенность (40,8%, т.е. >42 млн человек в России) и низкую эффективность контроля (принимают антигипертензивную терапию (АГТ) только половина больных АГ, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне только 23% пациентов) [1]. Проблема эффективного контроля АД существует во всем мире: процент больных, достигших целевого уровня АД, в Германии и Турции составил ~8%, в Англии 27%, а самые высокие показатели зарегистрированы в США (53%) и Канаде (66%) [2]. Недостаточный контроль АГ ассоциируется с вероятностью роста числа таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность, определяющих высокую смертность и инвалидизацию населения.

Диагностика АГ на ранних стадиях, особенно, у лиц молодого возраста, весьма затруднительна. Официальная статистика при оценке распространенности заболевания опирается именно на анализ обращаемости, когда факт заболевания уже случился, а профилактические меры не столь эффективны. Показатели зарегистрированной заболеваемости у взрослого населения примерно в 2 раза ниже, чем фактическая распространенность данной патологии. Очевидно, что анализ обращаемости не позволяет оценить весь объем проблемы, стоящей перед практическим здравоохранением. Наиболее полное представление о распространенности заболевания, его структуре, тяжести могут дать эпидемиологические исследования, а также активный скрининг населения.

В 2017г Международное общество по Артериальной гипертензии и Мировая антигипертензивная лига впервые в рамках Дня борьбы с АГ организовали кампанию по измерению АД, которую назвали МММ — May Measurement Month. Российские врачи уже третий год подряд участвуют в акции скрининга при поддержке Российского кардиологического общества. Результаты первого российского опыта 2017г, опубликованные недавно в *European Heart Journal*, продемонстрировали, что у 47,9% участников регистрировалась АГ, из них только треть принимали препараты для снижения АД, а 56% респондентов не достигали целевого уровня АД [3]. Акция скрининга МММ19 была проведена при поддержке фармацевтической компании Сервье, что позволило собрать более подробную информацию о приверженности пациентов к АГТ.

Цель настоящего исследования — определить приверженность к лечению российского населения по результатам скрининга АГ в рамках международной акции МММ19.

Материал и методы

Дизайн кампании МММ19 был построен аналогично акции МММ17, которая была уже подробно описана ранее [4]. В течение мая 2019г в скрининге приняли участие 5394 участника из 21 региона России. Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст старше 18 лет. Распределение участников по регионам представлено в таблице 1.

Во время скрининга участникам измерялось АД с помощью автоматических и механических тонометров преимущественно на левой руке трехкратно с интервалом 1 мин. Средние показатели АД и пульса были рассчитаны по данным трехкратных измерений.

Заполнялся опросник о наличии АГ, сахарного диабета (СД), ИМ и/или острого коронарного синдрома, и/или операции на сердце по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), курении и регулярном употреблении алкоголя (>1 раза/нед.),

Таблица 1
Характеристика выборок участников в регионах

Город	Количество, n	Мужчины, n (%)
Ставрополь, Пятигорск	617	230 (37,2%)
Красноярск	505	195 (38,6%)
Санкт-Петербург	498	124 (24,9%)
Чита	479	143 (29,8%)
Ульяновск	433	170 (39,2%)
Хабаровск	415	174 (41,9%)
Томск	313	109 (34,8%)
Саратов	239	107 (44,7%)
Московская область, Тула, Самара	220	95 (43,1%)
Якутск	219	71 (32,4%)
Волгоград	217	66 (30,4%)
Калининград	189	36 (19%)
Кемеровская обл., Хакасия и Свердловская обл.	178	60 (33,7%)
Воронеж	145	45 (31%)
Москва	142	29 (20,4%)
Курск	131	57 (43,5%)
Челябинск	122	25 (20,5%)
Белгород	105	38 (36,1%)
Крым	99	28 (28,2%)
Киров	56	22 (39,2%)
Улан-Удэ	49	32 (65,3%)

Таблица 2

Общая характеристика участников в зависимости от возраста

Показатели	Все (n=5274)	Младше 25 лет (n=2593)	Участники 25 лет и старше (n=2681)
ИМТ, кг/м ²	23,4 (20,6; 27,2)	21,3 (19,5; 23,7)	26,2 (23,0; 29,6)
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	695 (13,2%)	86 (3,3%)	609 (22,9%)
САД, мм рт.ст.	121,0 (111,7; 133,3)	117,0 (109,7; 125,0)	128,0 (117,3; 140,0)
ДАД, мм рт.ст.	76,6 (70,0; 83,0)	72,7 (67,3; 80,0)	80,0 (72,7; 88,0)
АГ (АД >140/90 мм рт.ст. и/или прием АГТ), n (%)	1634 (31,9%)	291 (11,6%)	1343 (51,5%)
Курение, n (%)	915 (17,4%)	367 (14,2%)	548 (20,5%)
Регулярное потребление алкоголя, n (%)	1286 (24,4%)	531 (20,5%)	755 (28,3%)
ИМ/ОКС/операции на сердце по поводу ИБС в анамнезе, n (%)	179 (3,8%)	5 (0,2%)	174 (6,5%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	87 (2,0%)	6 (0,3%)	91 (3,4%)
СД, n (%)	278 (5,8%)	16 (0,8%)	262 (9,8%)

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Контроль АГ в зависимости от возраста

Показатели	Все (n=5274)	Младше 25 лет (n=2593)	Участники 25 лет и старше (n=2681)
АГ (АД >140/90 мм рт.ст. и/или прием АГТ), n (%)	1634 (31,9%)	291 (11,6%)	1343 (51,5%)
Диагностирована АГ у врача ранее (кроме случаев беременности), n (%)	1485 (28,3%)	235 (9,1%)	1250 (47,0%)
АГ со слов пациента, n (%)	1159 (23,9%)	53 (2,4%)	1106 (41,7%)
Прием АГТ, n (%)	1021 (62,5%)	32 (11,0%)	989 (73,6%)
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	468 (45,8%)	24 (75,0%)	444 (44,8%)
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	215 (21,0%)	12 (37,5%)	203 (20,5%)
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди всех участников с АГ, n (%)	483 (29,5%)	30 (10,3%)	453 (33,7%)
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди всех участников с АГ, n (%)	224 (13,7%)	16 (5,5%)	208 (15,4%)
Пропуск приема АГП среди принимающих АГТ	388 (38,0%)	11 (34,3%)	377 (38,1%)

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АГП — антигипертензивные препараты.

также получена информация о дате последнего контроля АД и приеме статинов, ацетилсалициловой кислоты и антигипертензивных препаратов (АГП). Кроме того, уточнялась информация об удобстве использования мобильного приложения по контролю АД и наличию АГП в аптеках.

АГ была диагностирована при систолическом АД (САД) ≥140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥90 мм рт.ст. или и/или приеме АГП. Достижение уровня АД <140/90 мм рт.ст. позволяло считать АГ контролируемой. Отдельно была собрана информация о ранее выставленном диагнозе АГ и пропуске приема АГП.

Информация о росте и весе была получена со слов респондентов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кетле. Ожирение диагностировалось при ИМТ ≥30 кг/м².

Исключены из анализа 5 пациентов, у которых не был указан пол, 48 пациентов, не указавших возраст, и 67 пациентов, у которых не было данных по уровню АД.

При анализе данных использовались следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, перцентили при ненормальном распределении), построение таблиц сопряженности. Подгруппы по количественным показателям описывались с помощью медиан и квартилей. Сравнение подгрупп проводилось по критерию Манна-Уитни. Сравнение подгрупп по качественным, дискретным показателям проводилось с помощью критерия хи-квадрат, а где возможно, с помощью точного критерия Фишера. При множественном сравнении использовалась ANOVA. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 17.0

Результаты

В анализ были включены данные 5274 пациентов в возрасте от 18 до 96 лет, из них 1834 мужчин (34,8%). Медиана возраста — 25 лет, квартили — 20 и 49 лет.

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше
приступов стенокардии¹

Лучше переносимость
физической нагрузки¹

Выше качество
жизни пациента¹

Отличная
переносимость лечения¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ* Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме пищи. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая синоatriальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодическим получающих кратковременное лечение бета-адреносимпатомиметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изомерферентов СР3А4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВМЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с верапамиллом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальцевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. АВ I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с хронической астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе «феохромоцитома» применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилаторами. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Противопоказаны следующие сочетания: мощные ингибиторы изомерферента СР3А4; умеренные ингибиторы изомерферента СР3А4 (дилтиазем или верапамил), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изомерферента СР3А4, индукторы изомерферента СР3А4, индукторы изомерферента СР2D6, ингибиторы изомерферента СР2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулины и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейрелептики, мефлохин, диридазол (а/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготиамин, курареподобные миорелаксанты, флокетаин, антагонисты. **БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ***. Противопоказан. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ***. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечная экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушение libido. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, понимания, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, пережимающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астеня, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации катинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алоpecia, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, ксерофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и углубление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. **ПРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I₁ каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β-адренорецепторов (локализованных главным образом в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

Таблица 4

Общая характеристика участников старше 25 лет в зависимости от пола

Показатели	Все (2681)	Мужчины (903)	Женщины (1778)	P
ИМТ, кг/м ²	26,2 (23,0; 29,6)	26,3 (23,9; 29,1)	26,1 (22,5; 29,9)	0,02
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	609 (22,9%)	175 (19,4%)	434 (24,6%)	0,003
Среднее САД, мм рт.ст.	128,0 (117,3; 140,0)	128,7 (120,0; 140,0)	126,7 (114,7; 140,0)	<0,0001
Среднее ДАД, мм рт.ст.	80,0 (72,7; 88,0)	81,3 (75,3; 88,0)	80,0 (71,7; 88,0)	<0,0001
Курение, n (%)	548 (20,5%)	343 (38,2%)	205 (11,6%)	<0,0001
Регулярное потребление алкоголя, n (%)	755 (28,3%)	354 (39,3%)	401 (22,6%)	<0,0001
ИМ/ОКС/операции на сердце по поводу ИБС в анамнезе, n (%)	174 (6,5%)	66 (7,3%)	108 (6,1%)	0,48
ОНМК в анамнезе, n (%)	91 (3,4%)	31 (3,4%)	60 (3,4%)	0,92
СД, n (%)	262 (9,8%)	91 (10,1%)	171 (9,7%)	0,90

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Контроль АД в зависимости от пола в выборке старше 25 лет

Показатели	Все (2681)	Мужчины (903)	Женщины (1778)	P
АГ (АД >140/90 мм рт.ст. и/или прием АГТ), n (%)	1343 (51,5%)	438 (49,5%)	905 (52,4%)	0,15
Диагностирована АГ у врача ранее (кроме случаев беременности), n (%)	1250 (47,0%)	386 (43,2%)	864 (49,0%)	0,005
АГ со слов пациента, n (%)	1106 (41,7%)	323 (36,1%)	783 (44,6%)	<0,0001
Прием АГТ, n (%)	989 (73,6%)	268 (61,2%)	721 (79,7%)	<0,0001
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	444 (44,8%)	128 (47,7%)	316 (43,8%)	0,01
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	203 (20,5%)	50 (18,6%)	153 (21,2%)	0,004
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди всех участников с АГ, n (%)	453 (33,7%)	132 (30,1%)	321 (35,4%)	0,02
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди участников с АГ, n (%)	208 (15,4%)	52 (11,8%)	156 (17,2%)	0,005
Пропуск приема АГТ среди принимающих АГТ	377 (38,1%)	113 (42,5%)	264 (36,6%)	0,13

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АГП — антигипертензивные препараты.

Общая характеристика участников представлена в таблице 2.

Среди участников акции старше 25 лет пропорция пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как курение, ожирение и регулярное употребление алкоголя), а также с АГ и ССО, была ожидаемо выше. Данные о контроле АД в зависимости от возраста представлены в таблице 3.

АГ встречалась у 11,6% участников акции младше 25 лет и у половины пациентов старше 25 лет. Пациенты старшего возраста чаще были осведомлены о своем повышенном давлении. Большая часть пациентов старшей возрастной группы принимали АГТ (73,6%), при этом достигали целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. только половина, а при ужесточении критериев целевого уровня АД до 130/80 мм рт.ст. — вдвое меньше. Только 11% молодых пациентов принимали АГТ, но среди этих пациентов был удовлетворительный контроль АД согласно прежнему целевому уровню АД (75%) и недостаточный (37,5%) согласно новым критериям 2018г [5]. Около трети пациентов, независимо от возраста, признались, что пропускали прием гипотензивных препаратов.

Почти половина пациентов, 2593 человека (49,2%), были младше 25 лет. В связи со значимыми возрастными различиями дальнейший анализ данных проводился среди участников старше 25 лет, у которых средний возраст был 49,3±16,2 лет. Гендерные различия среди участников старше 25 лет представлены в таблице 4.

При изучении половых различий продемонстрировано, что у женщин достоверно чаще регистрировалось ожирение. Стоит также отметить, что курение и регулярное употребление алкоголя ожидаемо значимо чаще встречалось среди мужской части населения, а пропорция лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями не различалась. Гендерные особенности контроля АД представлены в таблице 5.

Женщины значимо чаще были информированы про наличие АГ до момента скрининга, однако по результатам скрининга пропорция пациентов с АГ не различалась в зависимости от пола. Женщины были более комплаентны — регулярно принимали АГТ и реже ее пропускали, что чаще сопровождалось достижением целевого уровня АД.

В зависимости от давности последнего измерения АД участники были разделены на 3 группы: никогда, <1 года назад и >1 года назад (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительное описание выборки в зависимости от давности измерения АД у лиц 25 лет и старше

Показатели	Никогда (n=312)	Более 12 мес. назад (n=802)	В течение последних 12 мес. (n=1543)	Все (n=2657)
Мужчины, n (%)	154 (17,3%)	296 (33,0%)	445 (49,7%)	895
Женщины, n (%)	158 (8,9%)	506 (28,7%)	1098 (62,3%)	1762
Участники от 25 до 39 лет, n (%)	203 (21,6%)	372 (39,6%)	364 (38,7%)	939
Участники от 40 до 49 лет, n (%)	33 (7,4%)	158 (35,5%)	253 (56,9%)	444
Участники от 50 лет и старше, n (%)	76 (5,9%)	272 (21,3%)	926 (72,6%)	1274
СД, n (%)	15 (5,9%)	51 (20,3%)	185 (73,7%)	251
Курение, n (%)	76 (14,1%)	200 (37,3%)	260 (48,5%)	536
Употребление алкоголя 1 раз в нед., n (%)	11 (6,1%)	56 (31,2%)	112 (62,5%)	179
Употребление алкоголя 1-3 раза в мес., n (%)	78 (10,4%)	249 (33,2%)	423 (56,4%)	750
Употребление алкоголя никогда/редко, n (%)	222 (12,9%)	494 (28,7%)	1003 (58,3%)	1719
ИМ в анамнезе, n (%)	5 (2,9%)	23 (13,6%)	140 (83,3%)	168
Инсульт в анамнезе, n (%)	10 (11,1%)	28 (31,1%)	52 (57,7%)	90
Пациенты с АГ, принимающие 1 препарат, n (%)	14 (3,6%)	81 (21,3%)	284 (74,9%)	379
Пациенты с АГ, принимающие 2 препарата, n (%)	12 (4%)	59 (19,7%)	228 (76,2%)	299
Пациенты с АГ, принимающие 3 препарата, n (%)	8 (4,5%)	26 (14,7%)	142 (80,6%)	176
Пациенты с АГ, принимающие 4 препарата, n (%)	4 (5,4%)	10 (13,6%)	59 (80,8%)	73
Пациенты с АГ, принимающие 5 препаратов, n (%)	2 (5,0%)	0	38 (95,0%)	40

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

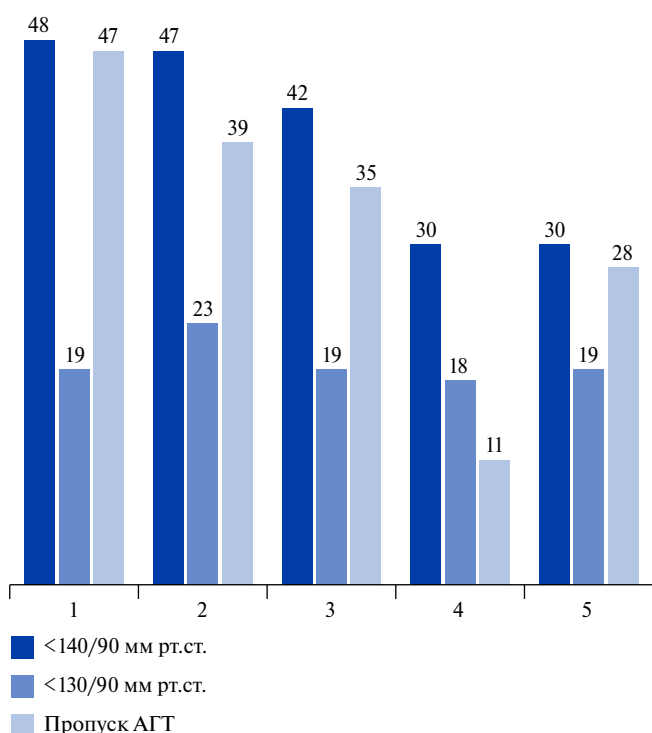


Рис. 1. Достижение целевого уровня АД на фоне приема АГТ и пропуск АГТ в зависимости от количества принимаемых препаратов.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия.

При изучении групп участников в зависимости от давности измерения АД, оказалось, что треть мужчин и женщин измеряли уровень АД более года назад, хотя в течение последних 12 мес. женщины

чаще контролировали АД. Группу участников, которые никогда не измеряли АД, в основном составили люди молодого возраста (от 25 до 39 лет), среди которых реже регистрируется патология сердечно-сосудистой системы и было менее распространено курение. В течение последних 12 мес. чаще контролировали уровень артериального давления пациенты старшего возраста, среди них было более распространено курение и употребление алкоголя, а также чаще встречаются ССО в анамнезе. Частота потребления алкоголя не влияла на вероятность измерения АД в течение последнего года. По мере нарастания количества АГП пациенты более регулярно контролировали уровень АД, однако среди пациентов с АГ, принимающих 4 и 5 лекарственных препаратов, есть те, которые никогда не контролировали уровень АД (~5%).

На рисунке 1 представлено распределение участников акции с АГ в зависимости от достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст. и <130/90 мм рт.ст.) на фоне приема АГТ.

К сожалению, только менее половины пациентов с АГ на фоне медикаментозного лечения достигают целевых значений АД независимо от количества принимаемых препаратов, при ужесточении целевого уровня АД доля пациентов уменьшается до 1/5. Несмотря на 4-5-компонентную терапию, целевой уровень АД достигнут только у 20-30% пациентов этой категории. При назначении поликомпонентной терапии пациенты реже пропускают прием препаратов.

Результаты анализа частоты приема сопутствующей терапии у пациентов с АГ представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Прием статинов и ацетилсалициловой кислоты пациентов с АГ 25 лет и старше
в зависимости от наличия СД и приема АГТ**

Подгруппы	Прием статинов	Прием аспирина	Одновременный прием статинов и аспирина
Пациенты с АГ и АГТ, n (%)	356 (33,7%)	443 (42,1%)	236 (22,7%)
Пациенты с АГ без АГТ, n (%)	4 (4,7%)	15 (18,3%)	1 (1,3%)
Пациенты с СД и АГТ, n (%)	94 (50,0%)	187; 108 (57,8%)	69 (37,1%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, СД — сахарный диабет.

Таблица 8

Актуальность использование мобильного приложения среди пациентов 25 лет и старше

Показатели	Пациенты, которым было бы полезно мобильное приложение по контролю АД (электронные дневники самоконтроля АД) (n=1005)	Пациенты, которым было бы полезно приложение, которое бы указывало наличие АГП в аптеках поблизости (n=976)
Пациенты с АГ, n (%)	512 (39,7%)	507 (39,6%)
Пациенты с АГ мужчины, n (%)	175 (40,8%)	168 (39,4%)
Пациенты с АГТ, n (%)	413 (43,5%)	407 (43,3%)
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	200 (45,2%)	191 (44,0%)
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	97 (47,2%)	94 (46,2%)

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АГП — антигипертензивные препараты.

К сожалению, только половина пациентов с СД, у которых автоматически регистрируется высокий или очень высокий риск, принимает статины. Кроме того, при анализе данных было выявлено, что участники исследования, независимо от наличия сахарного диабета, чаще принимают ацетилсалициловую кислоту, чем статины.

Для сравнения респондентов акции в зависимости от актуальности использования мобильных приложений были выделены 2 группы, результаты сравнительного анализа представлены в таблице 8.

Половина пациентов, которые на фоне приема АГТ достигают целевого уровня АД (в т.ч. и <130/80 мм рт.ст.), считают полезным мобильное приложение по контролю АД и наличию препаратов в аптеках, среди них около половины мужчин.

Обсуждение

АГ, с полным на то основанием, называют “эпидемией” XXI века. Ежегодно выявляется до 500 тыс. больных, 30-40% которых не знают о своем заболевании. При высокой распространенности АГ в популяции Российской Федерации и низкой эффективности ее лечения АГ остается неуправляемым фактором, который на популяционном уровне определяет риски не только поражения органов-мишеней, но и потенцирует формирование ассоциированных клинических состояний [6].

Пропорция пациентов с АГ по результатам МММ19 в российской выборке составила 31,9%, а при исключении участников младше 25 лет — 51,5%, что сопоставимо с результатами скрининга МММ17 среди российских участников — 47,9% [3, 4]. По дан-

ным исследования ЭПОХА-АГ распространенность АГ в Российской Федерации за последние 19 лет продолжает увеличиваться — с 33,9 до 43,3% [7].

Эффективность лечения АГ зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. По-прежнему сохраняется низкий процент пациентов с АГ, которые принимают АГТ (73,6%), при этом 38,6% пропускают прием препаратов, а достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин. По сравнению с мировыми результатами скрининга МММ17, среди российских участников наблюдается более высокая доля АГ и менее хороший контроль АД [4].

Считается, что одним из важных моментов, усиливающих приверженность пациентов к терапии, является самоконтроль АД. Результаты российских исследований также доказывают, что регулярный самоконтроль АД в домашних условиях значительно повышает приверженность пациентов к лечению [8], по результатам скрининга МММ19 в России лишь треть пациентов высокого риска измеряли АД в течение последних 12 мес. Более склонны к регулярному приему гипотензивных средств пациенты с осложненной АГ, особенно имеющие в анамнезе ССО, что соответствует полученным нами данным.

Большое когортное исследование, проведенное в Швеции, показало, что среди людей от 45 до 79 лет, соблюдающих здоровую диету, умеренно употребляющих алкоголь (10-30 г в день), не курящих, не имеющих избыточной массы тела и ведущих физически активный образ жизни, риск инфаркта на 86% ниже

по сравнению с теми, кто не ведет подобный образ жизни и не соблюдает ни одного из указанных условий. Стоит отметить, что из популяции в 20721 человек только у 1% отмечались все 5 условий для такого значимого снижения риска [9]. При анализе полученных нами данных оказалось, что ожирение встречалось чаще среди женщин (24,6%), также чаще они имели АГ. Четверть участников акции регулярно употребляли алкоголь, при этом 39,3% составили мужчины. Курение также ожидаемо чаще встречалось среди мужчин (38,2%).

Известно, что АГ часто предшествует развитию СД 2 типа, наиболее часто у этих больных выявляется “эссенциальная” гипертония, которая является проявлением синдрома периферической инсулинорезистентности. Повышенное АД ассоциируется с 2-3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета. В нашем исследовании СД 2 типа встречался в 6 раз чаще у пациентов с АГ и у них значимо чаще регистрировались ОНМК и ИМ. Вероятно, во многом определяют более высокий риск развития ССО у таких больных увеличенное пульсовое давление, более характерная гипертония в ночное время, что ассоциируется с более частым поражением органов-мишеней, кроме того, они более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля уровня АД [10].

В настоящее время прослеживается тенденция к назначению политерапии для лечения АГ в виде фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. В исследовании ПИФАГОР IV установлено, что несмотря на увеличение доли фиксированных комбинированных препаратов, повышения количества пациентов, получающих комбинированную АГТ, не произошло, а среднее количество применяемых АГП на 1 пациента даже уменьшилось. Это отразилось на негативных тенденциях в снижении антигипертензивной эффективности как по среднему уровню АД, так и частоте достижения целевого уровня АД [11]. В нашем исследовании оказалось, что пациенты с политерапией реже пропускают прием препаратов. Но, несмотря на это, контроль АГ низкий: при использовании 4-5 АГП только 20-30% участников акции достигали целевого уровня АД.

Кроме того, при анализе данных было выявлено, что участники исследования, независимо от наличия СД, который делает риск ССО высоким, чаще принимают ацетилсалициловую кислоту, чем статины. Вероятно, что это связано с большим количеством заблуждений, которые присутствуют как у пациентов, так и врачей. Так, по результатам датского исследования [12], пятая часть популяции 35-100 лет недополучает лечение статинами в соответствии с критериями европейских рекомендаций, в то время как 0,2% людей получают терапию, направленную на

снижение уровня холестерина без достаточных на то оснований. Анализ данных стационарных и амбулаторных пациентов из национального реестра IBM Explorys, в котором содержится информация о 360 медицинских центрах в США [13], показал, что частота назначения статинов значительно отличалась в разных возрастных группах. В возрасте ~30 лет только 32% пациентов, которым они были показаны согласно национальным рекомендациям, получали статины, в возрасте ~40 лет — 47%, ~50 лет — 61% пациентов. В то же время летом 2017г были опубликованы данные, подтвердившие эффективность и экономическую целесообразность раннего начала приема статинов. Исследование с применением модели микромоделирования продемонстрировало, что назначение статинов пациентам с 7,5-процентным увеличением риска инсульта или инфаркта миокарда на протяжении ближайших 10 лет позволяет предотвратить развитие ~160 тыс. ССО [14].

На соблюдение рекомендаций по лечению АГ влияют многочисленные факторы, в т.ч. доступность информационных и коммуникационных технологий, которые в начале XXI века были широко внедрены во все сферы здравоохранения [15]. Концепция этой взаимной интеграции получила название “цифрового здравоохранения” (e-Health, Digital Health) [16]. Ее основными компонентами являются телемедицина [17] — дистанционное оказание медицинской помощи с использованием информационных и коммуникационных технологий, а также “мобильное здравоохранение” (m-Health) — медицинские услуги и врачебная практика, опирающиеся на мобильные и беспроводные технологии [18, 19]. Для улучшения приверженности пациентов в последнее время широко вошли в практику мобильные приложения, однако недавние исследования показали отсутствие информированности пациентов в данной области. В одном из исследований пациентов с хроническими заболеваниями только 23% опрошенных были осведомлены о существовании тех или иных программ и приложений, которые могут быть применены для повышения приверженности к лечению. При этом, 37% из всех опрошенных выразили свою готовность использовать специальную программу. Анализ показал, что наиболее высокую готовность использовать специализированное мобильное приложение имеют пациенты в возрасте 51-70 лет с гипертонической болезнью, приобретенным пороком сердца и стабильной стенокардией. [20]. В нашем исследовании половина участников считает полезным использование мобильных приложений по контролю уровня АД и наличию препаратов в аптеках.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chazova IE, Oschepkova EV. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002-2012 years. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;2:4-11. (In Russ.) Чазова, И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. *Вестник РАМН.* 2013;2:4-11. doi:10.15690/vramn.v68i2.542.
- Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ.* 2014;92:10-9. doi:10.2471/BLT.13.121954.
- Rotar O, Konradi A, Shlyakhto E, et al. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control — Europe. *European Heart Journal Supplements.* 2019;21 (Suppl D):D101-3. doi:10.1093/eurheartj/suz068.
- Rotar OP, Tolkunova KM, Mevsha OV, et al. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity). *Hypertension.* 2018;24(4):448-58. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Мевша О.В. и др. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции MMM17). *Артериальная гипертензия.* 2018;24(4):448-58. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Fomin IV, Polyakov DS, Badin YuV, et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? *Russian Heart Journal.* 2016;15(5):369-78. (In Russ.) Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(5):369-78. doi:10.18087/RHJ.2016.5.2240.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. EPOCH-AN 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya.* 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АН 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапии и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология.* 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- Fofanova TV, Orlova YA, Patrusheva IF, et al. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients With Arterial Hypertension. *RMJ.* 2009;17(5):392-6. (In Russ.) Фофанова Т.В., Орлова Я.А. Патрушева И.Ф. и др. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больных АГ. *Русский медицинский журнал.* 2009;17(5):392-6. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
- Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, et al. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1299-306. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
- Morozova TE, Andrushchishina TB. Arterial hypertension in patients with diabetes: An individualized choice of antihypertensive medications. *Russ J Cardiol.* 2011;(2):72-7. (In Russ.) Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных с сахарным диабетом. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(2):72-7. doi:10.15829/1560-4071-2011-2-72-77.
- Leonova MV, Belousov YuB, Shteinberg LL, et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (hypertensive patients survey). *Systemic Hypertension.* 2015;12(3):11-8. (In Russ.) Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии.* 2015;12(3):11-8.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004-2014. *Atherosclerosis.* 2017;257:9-15. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.025.
- Ridker P, Danielson E, Fonseca F, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *The New England Journal of Medicine.* 2008;359:2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
- Smirnova MD, Ageev FT. Statins — old myths and new facts. *RMJ.* 2017;20:1421-8. (In Russ.) Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины — старые мифы и новые факты. *Русский медицинский журнал.* 2017;20:1421-8.
- eHealth Action Plan 2012-2020 — Innovative Healthcare for the 21st Century. URL: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/com_2012_736_en.pdf.
- About Digital Health. 2017. URL: <http://www.cocir.org/index.php?id=147>.
- About Telemedicine. 2017. URL: <http://www.cocir.org/index.php?id=103>.
- About mHealth. 2017. URL: <http://www.cocir.org/index.php?id=175>.
- Perroy AC. M-health in an age of E-health. Promises, challenges and liabilities *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2016;4(6):421-30. doi:10.1016/j.pharma.2016.03.002.
- Kochergin NA, Kochergina AM, Kilina IR, et al. Possibility of mobile application usage as a tool to improve compliance for patients with cardiovascular disease. Information technologies for the Physician. 2017;2:73-9. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Килина И.Р. и др. Возможность использования мобильного приложения в качестве инструмента повышения приверженности пациентов кардиологического профиля. *Врач и информационные технологии.* 2017;2:73-9.

Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности

Ионов М. В.^{1,2}, Звартау Н. Э.^{1,2}, Дубинина Е. А.^{3,4}, Хромов-Борисов Н. Н.¹, Трегубенко И. А.^{3,5}, Конради А. О.^{1,2}

Цель. Для определения связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) до сих пор широко используются универсальные показатели исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП), хотя болезнь-специфические показатели надежнее и более валидны. Ранее сообщались результаты создания концептуальной модели русскоязычного ПИСП с АГ, был описан процесс отбора вопросов. Целью заключительного этапа работы стало определение его валидности, надежности, чувствительности и представление окончательной версии данной методики.

Материал и методы. Исследование проводили, используя данные анкетирования пациентов с АГ 1-3 степеней ($n=359$, возраст от 25 до 91 года) тяжести и условно здоровых добровольцев ($n=48$, возраст от 23 до 65 лет) с учетом 407 возвращенных опросников. Было проведено два исследовательских (эксплораторных) факторных анализа (ЭФА) промежуточной версии ПИСП (80 вопросов, 20 из них АГ-направленные). Для подбора оптимального количества факторов был использован критерий "каменистой осыпи" Кеттелла. После удаления вопросов с низкой факторной нагрузкой выполнен подтверждающий (конфирматорный) факторный анализ (КФА) с определением критериев качества модели (fit-indexes). При этом основными считались критерии SRMR, RMSEA, CFI. На последнем этапе оценивали надежность опросника (α Кронбаха и ω МакДоналда) и критериальная валидность (чувствительность) по отношению к степени тяжести заболевания.

Результаты. Проведенный ЭФА с различными вариантами вращения показал, что 35 вопросов обладают достаточной факторной нагрузкой ($\geq 0,5$) при распределении по 5 факторам. Базовая структура ПИСП была сохранена для дальнейшего КФА. Результирующие индексы составили, соответственно, SRMR 0,08, RMSEA 0,07 (90% ДИ 0,07-0,08) и CFI 0,076, что подтверждает конструктивную валидность. Показатели α Кронбаха и ω МакДоналда для каждой из сфер превышали значение 0,8, для общей модели — 0,89, что означает достаточную надежность. Суммы баллов опросника положительно коррелировали с тяжестью АГ ($p<0,0001$ в группах 1-3 степеней тяжести АГ) и между группами АГ и здоровыми добровольцами ($p=0,01$ и 0,04, соответственно, для сравнения факторов эмоционального состояния и функциональных ограничений).

Заключение. Позднее применение исследовательского и подтверждающего факторного анализа, оценка надежности и чувствительности позволили сформировать окончательную версию показателя исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией. Новый русскоязычный опросник "ИСПАГ" (Исходы, Сообщаемые Пациентами с Артериальной Гипертензией) — полезный и удобный в использовании инструмент оценки пациент-ориентированных конечных точек в обычной клинической практике и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исходы, сообщаемые пациентами, качество жизни, связанное со здоровьем, опросник, эксплораторный факторный анализ, конфирматорный факторный анализ, надежность, чувствительность.

Отношения и деятельность: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО), Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,

Санкт-Петербург; ⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург; ⁵ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионов М. В. — аспирант, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела Артериальной гипертензии; м.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Звартау Н. Э. — к.м.н., руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, с.н.с. научно-исследовательского отдела Артериальной гипертензии, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии; с.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Дубинина Е. А. — к.психол.н., доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи; н.с. лаборатории клинической психологии и психодиагностики, ORCID: 0000-0003-1740-6659, Хромов-Борисов Н. Н. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-6435-7218, Трегубенко И. А. — к.психол.н., доцент кафедры психологии профессиональной деятельности; доцент кафедры общей и клинической психологии, ORCID: 0000-0002-8836-5084, Конради А. О. — д.м.н., член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе; директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ionov_mv@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, КЖ — качество жизни, связанное со здоровьем, КМО — критерий Кайзера-Мейера-Олкина, КФА — конфирматорный (подтверждающий) факторный анализ, ПИСП — показатели исходов, сообщаемых пациентами, САД — систолическое артериальное давление, ЭФА — эксплораторный (исследовательский) факторный анализ.

Рукопись получена 20.07.2019

Рецензия получена 17.09.2019

Принята к публикации 24.09.2019



Для цитирования: Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И. А., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3438.
doi:10.15829/1560-4071-2019-3438

Информация о предыдущих публикациях:

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-54-60.

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и селекция вопросов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):40-46. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-40-46

Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment

Ionov M. V.^{1,2}, Zvartau N. E.^{1,2}, Dubinina E. A.^{3,4}, Khromov-Borisov N. N.¹, Tregubenko I. A.^{3,5}, Konradi A. O.^{1,2}

Aim. Health-related quality of life in patients with arterial hypertension (HTN) is still determined by only generic patient-reported outcome measures (PROMs), although disease-specific ones are more reliable and highly valid. Previously, we reported the results of development and item-selection process of the new Russian HTN-specific PROM. The purpose of this last stage was to confirm validity, reliability, responsiveness and sensitivity of the scale and to present its final version.

Material and methods. Analysis was done using data from a mass survey of patients with Grades 1-3 HTN (n=359, aged 25 to 91 y.o.) and healthy volunteers (n=48, aged 23 to 65 y.o.), 407 returned questionnaires. We conducted two exploratory factor analyses (EFA) with the intermediate version of the PROM (80 questions, 20 of them HTN-specific). The Cattel's scree test was used to select the optimal number of factors. After removing the items with a low factor loadings, a confirmatory factor analysis (CFA) was performed to assess the model's fit-indexes adequacy. The core indexes to be measured were SRMR, RMSEA, CFI. Finally, the PROM's reliability (Cronbach's α and McDonald's ω) and criterion validity (responsiveness) were evaluated.

Results. Both EFA with oblique and varimax rotation showed 35 questions have factor loadings $\geq 0,5$ and assigned to one of 5 factors. The basic structure of the PROM was retained for further CFA. Most of indices of fit measured met the requirements: SRMR was 0,08, RMSEA was 0,07 (90% CI (0,07-0,08)) and CFI was 0,08, which confirms the construct validity. Both Cronbach's α and MacDonald's ω of each of the domains were $\geq 0,80$ and the whole scale was 0,89 confirming satisfactory reliability. Scores of the questionnaire were positively correlated with the severity of HTN ($p < 0,001$ for Grades 1-3 HTN) and between HTN and non-HTN patients ($p = 0,01$ and $0,04$ in psychologic and social domains respectively).

Conclusion. Sequentially addressing of exploratory and confirmatory factor analyses and assessment of reliability and responsiveness allowed to form the final version of the patient-reported outcome measure for arterial hypertension. The new Russian-language questionnaire is a useful and feasible tool for routine practice and clinical trials.

Key words: hypertension, patient-reported outcome measures, health-related quality of life, questionnaire design, exploratory factor analysis, confirmatory factor analysis, reliability, responsiveness.

Relationships and Activities: the study was supported by a grant of Russian scientific Foundation (project No. 17-15-01177).

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; ²St. Petersburg national research University of information technologies, mechanics and optics (ITMO University), St. Petersburg; ³A. I. Herzen Russian state pedagogical University, St. Petersburg; ⁴V. M. Bekhterev National medical research center of psychiatry and neurology, St. Petersburg; ⁵I. P. Pavlov First St. Petersburg state medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia.

Ionov M.V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Dubinina E.A. ORCID: 0000-0003-1740-6659, Khromov-Borisov N.N. ORCID: 0000-0001-6435-7218, Tregubenko I.A. ORCID: 0000-0002-8836-5084, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

Received: 20.07.2019 **Revision Received:** 17.09.2019 **Accepted:** 24.09.2019

For citation: Ionov M. V., Zvartau N. E., Dubinina E. A., Khromov-Borisov N. N., Tregubenko I. A., Konradi A. O. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3438. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-3438

Information on previous publications:

Ionov M. V., Zvartau N. E., Dubinina E. A., Konradi A. O. Arterial hypertension specific patient-reported outcome measure. Part I: development and primary evaluation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):54-60. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-6-54-60

Ionov M. V., Zvartau N. E., Dubinina E. A., Khromov-Borisov N. N., Konradi A. O. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part II: validation survey and item selection process. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):40-46. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-7-40-46

Усиление гуманистических тенденций в медицине, возрастающая значимость биоэтических вопросов, необходимость уточнения и расширения критериев эффективности существующих и прогрессивно увеличивающегося количества новых дорогостоящих методов лечения в условиях ограниченных финансовых ресурсов, ознаменовало стремление к парадигме ценностного здравоохранения (value-based medicine) [1]. С экономической точки зрения "ценность" определяется возможностью достижения наилучшего результата в ведении пациентов при наименьших затратах. Однако одним из основных принципов ценностной медицины является пациент-ориентированность, что предполагает организацию оказания помощи с приоритетным учетом интересов пациента, его качества жизни и удовлетворенности состоянием здоровья и лечением [2].

Утверждение о результативности того или иного вмешательства должно быть не только актуализировано, но и по возможности выражено количественно.

Несмотря на развитие концепции качества жизни, его показатели в виде критериев эффективности лечения долгое время использовались недостаточно широко. Очевидным препятствием использования исключительно шкал объективной эффективности являлось отсутствие оценки, исходящей от самого пациента. Кроме того, большинство экспертиз основываются на самом процессе оказания помощи (соблюдение клинических Рекомендаций, локальных протоколов и стандартов), вследствие чего происходит потеря крупного массива данных о результате, а пациент-ориентированные исходы могут быть полностью проигнорированы [3]. Дополнить этот пул данных стало возможным с использованием инструментов самостоятельной и независимой оценки пациентом своего заболевания, лечения и их влияния на физическую работоспособность, психологические и социальные сферы жизни [4]. Внедрение показателей исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП) в клинической практике помогает оценить проводи-

мое лечение с позиции пациента, восприятие его необходимости и эффективности, сравнить значимость и предпочтительность различных вмешательств. Результаты ПИСП-анализа способны обеспечить организаторов лечебного процесса данными о наиболее приемлемых методах диагностики и лечения, повысив таким образом экономическую эффективность, что способствует рациональному распределению ограниченных финансовых ресурсов [3].

Зачастую, недостаток пациент-ориентированных исходов наблюдается при наблюдении за больными с хроническими патологиями, в частности с артериальной гипертензией (АГ). Учитывая факт первенства АГ как в эпидемиологическом плане, так и среди факторов сердечно-сосудистого риска [5], она может служить моделью для отработки принципов ценностной медицины и, в частности, концепции пациент-ориентированности. Между тем, в клинических исследованиях с участием гипертензивных пациентов ПИСП-анализ используется редко, и если присутствует, то осуществляется с помощью общих инструментов (SF-36, EuroQol-5D и прочие) [6]. Разработка и внедрение АГ-специфичных ПИСП стимулирует реализацию принципов ценностной медицины как в определении тех исходов, которые важны для пациента, так и в анализе результативности каждого этапа лечения и системы наблюдения в целом. Важно помнить, что эти пациент-ориентированные оценочные инструменты должны отвечать всем требованиям и рекомендациям: быть валидными, надежными, применимыми в конкретной ситуации [7].

Ранее были представлены результаты этапов создания, первичной оценки и отбора вопросов, основанных на особых статистических методиках [8, 9]. Целью заключительного этапа работы стало проведение валидации АГ-специфичного ПИСП, предусматривающее последовательное применение исследовательского (эксплораторного, ЭФА) и подтверждающего (конфирматорного, КФА) факторных анализов, определение надежности и чувствительности, представление окончательной версии.

Материал и методы

Методическими рекомендациями на данном этапе работы выступили руководства и официальные документы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (PRO guidance FDA), Международного общества исследований в области фармакоэкономики и клинических исходов (ISPOR), Международного общества по исследованиям качества жизни (ISOQOL). Кроме того, обращалось внимание на предшествующий опыт по созданию ПИСП за рубежом [10, 11].

Оценка валидности

Определение количества факторов. Исследование проводили, используя данные анкетирования паци-

ентов с АГ 1-3 степеней ($n=359$, возраст от 25 до 91 года) тяжести и условно здоровых добровольцев ($n=48$, возраст от 23 до 65 лет) с учетом 407 возвращенных опросников [9]. Основу промежуточной версии составили четыре сферы и их подсферы: физиологическая [PHY] (физические симптомы, общее самочувствие и витальность, самооценка здоровья, ограничивающее влияние состояние физического здоровья, динамика физического здоровья), психологическая [PSY] (эмоционально-поведенческие симптомы, когнитивные симптомы, общее психическое благополучие, ограничивающее влияние психического здоровья, динамика психического здоровья), социальная [SOC] (социальная фрустрированность, социальные ресурсы, влияние физического здоровья на социальную активность, влияние психического здоровья на социальную активность), сфера лечения [THER] (общая удовлетворенность лечением, физические изменения в связи с лечением, психологические изменения в связи с лечением, приверженность рекомендациям относительно лечения и изменения образа жизни). Промежуточный вариант ПИСП содержал 80 вопросов (28 вопросов в сфере PHY, 25 элементов в сфере PSY, 9 — в сфере SOC, 18 — в сфере THER; из всех вопросов 20 АГ-специфичных).

Было решено следовать изначальной понятийной структуре (концептуальной модели) и выбрать оптимальное количество факторов для распределения вопросов, т.е. не соотносить их с вторичными факторами (подсферами), потому как излишнее их количество могло привести к неэффективности факторного анализа. Дополнительным инструментом корректности выбора оптимального количества факторов стал метод “каменистой осыпи” (или критерий Кеттела, Cattell's scree test). Результатом этой проверки становится график с двумя осями; на оси абсцисс графика располагаются факторы, а на оси ординат — их собственные значения. Критерий Кеттела обозначается точкой пересечения осей, где происходит наиболее выраженное замедление убывания собственных значений. В этой точке происходит “перегиб”, а факторы, которые следуют за ней, исключаются или “отсеиваются”.

Эксплораторный факторный анализ. Этим методом определялась репрезентативность сфер опросника. После проведения проверки на пригодность подобного рода анализа были последовательно проведены ЭФА с двумя видами “вращения” элементов — *varimax* и *oblimin*. Первый выявляет только ортогональные факторы, второй допускает их не ортогональность, т.е. коррелированность факторов. Каждый из вопросов приписывался одному из факторов. Элементы с низкой факторной нагрузкой ($<0,5$) хотя бы в одном из вариантов вращения рассматривались как непригодные (снижающие репрезентатив-



Рис. 1. Дизайн третьего этапа создания болезнь-специфического показателя исходов, сообщаемых пациентами с АГ.

Сокращения: КМО — Кайзера-Мейера-Олкина критерий, ЭФА — эксплораторный факторный анализ, КФА — конфирматорный факторный анализ, АГ — артериальная гипертензия.

ность сферы) и удалялись после дополнительной оценки практической значимости.

Конфирматорный факторный анализ. Степень пригодности общей модели опросника оценивалась на основании следующих тестов “качества соответствия” модели (fit-indexes): стандартизованный среднеквадратичный остаток (standardized root mean square residual, SRMR) — удовлетворительным считался показатель менее 0,1; среднеквадратичная ошибка приближения (root mean square error of approximation, RMSEA), его значения должны были находиться ниже 0,09; ненормированный индекс соответствия или индекс Такера-Льюиса (non-normed fit index, Tucker-Lewis index, NNFI, TLI) и сравнительный индекс соответствия (comparative fit index, CFI) значения которых должны были быть $\geq 0,8$ [10, 12].

Оценка надежности. Анализ проводился для каждого из факторов и для опросника в целом с помощью вычисления коэффициентов внутреннего постоянства α Кронбаха и ω МакДоналда. Удовлетворительными считались показатели $> 0,7$.

Оценка чувствительности. Подтверждение критериальной валидности или “чувствительности” инструмента по отношению к внешнему критерию осуществлялась с помощью анализа “известных групп” (known-groups analysis). В данном случае в его основе лежали предположения о том, что качество жизни, связанное с состоянием здоровья (КЖ) напрямую зависит от степени тяжести АГ и у пациентов с АГ I степени (систолическое артериальное давление (САД) 140-159 и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-99 мм рт.ст.) этот уровень выше, нежели у пациентов с умеренной (САД 160-179

и/или ДАД 100-109 мм рт.ст.) или тяжелой (САД > 180 и/или ДАД > 110 мм рт.ст.) степени. Также предполагалось, что КЖ пациентов с АГ любой степени тяжести ниже, чем у здоровых лиц (контрольная группа).

Так как участники группы контроля на момент анкетирования не получали какого-либо лечения и не могли ответить на вопросы о физиологическом “бремени” заболевания, сравнение в этих группах проводилось без учета сфер “симптомы” и “лечение”. Ответы же пациентов 1-3 степеней тяжести АГ сравнивались между собой по всем сферам (суммарный балл по всему опроснику). Оценка различий в суммах баллов сфер и всего ПИСП проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANCOVA). Часть пациентов с АГ ($n=58$) заполняла разработанный ПИСП параллельно с опросником общего типа SF-36, что позволило провести корреляционный анализ схожих сфер обоих опросников для подтверждения конвергентной (эмпирической) валидности (convergent validity) (рис. 1).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью некоммерческого пакета с открытым кодом программ R Statistics (ver. 3.1.0, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и пакета программ SPSS (ver. 23.0, IBM, Chicago, IL, USA). Уровень статистической значимости для различий был задан как $\alpha=0,05$. Для анализа надежности и для проведения ЭФА/КФА использовали программу jamovi (<https://www.jamovi.org/>).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской

Таблица 1

Результаты двух вариантов эксплораторного факторного анализа

PHY			
Вопрос	EFA_oblimin	EFA_varimax	Выбран
PHY_1_2	0,36	0,55	X
PHY_1_4	0,44	0,45	X
PHY_1_6	0,22	0,22	X
PHY_1_10	0,49	0,49	X
PHY_1_11	0,33	0,54	X
PHY_1_13	0,26	0,44	X
PHY_1_16	0,41	0,34	X
PHY_2_1	0,49	0,51	X
PHY_2_2	0,43	0,52	X
PHY_2_7	0,48	0,38	X
PHY_3_3	0,42	0,52	X
PHY_3_5	0,44	0,56	X
PHY_3_8	0,41	0,56	X
PHY_4_2	0,48	0,73	X
PHY_4_7	0,41	0,99	X
PHY_4_9	0,55	0,53	✓
PHY_4_13	0,78	0,76	✓
PHY_4_19	0,60	0,67	✓
PHY_4_20	0,56	0,61	✓

SOC			
Вопрос	EFA_oblimin	EFA_varimax	Выбран
SOC_1_1	0,42	0,74	X
SOC_1_8	0,46	0,62	X
SOC_2_3	0,43	0,45	X
SOC_2_5	0,43	0,63	X
SOC_2_8	0,47	0,53	X
SOC_3_3	0,44	0,80	X

THER			
Вопрос	EFA_oblimin	EFA_varimax	Выбран
THER_1_1	0,45	0,52	X
THER_2_1	0,86	0,74	✓
THER_2_2	0,82	0,71	✓
THER_2_3	0,58	0,56	✓
THER_3_1	0,50	0,55	✓
THER_5_1	0,82	0,79	✓
THER_5_2	0,81	0,75	✓
THER_5_3	0,78	0,80	✓
THER_5_6	0,42	0,60	X
THER_5_7	0,25	0,34	X
THER_6_6	0,48	0,50	X
THER_7_2	0,41	0,49	X
THER_7_3	0,44	0,90	X

PSY			
Вопрос	EFA_oblimin	EFA_varimax	Выбран
PSY_1_1	0,66	0,75	✓
PSY_1_2	0,66	0,67	✓
PSY_1_3	0,68	0,72	✓
PSY_1_23	0,70	0,61	✓
PSY_1_25	0,75	0,71	✓
PSY_1_28	0,64	0,65	✓
PSY_1_30	0,37	0,48	X
PSY_1_33	0,71	0,70	✓
PSY_2_1	0,42	0,69	X
PSY_2_2	0,51	0,72	✓
PSY_2_5	0,52	0,56	✓
PSY_2_7	0,49	0,67	X
PSY_3_2	0,47	0,43	X
PSY_3_9	0,24	0,37	X
PSY_4_2	0,63	0,72	✓
PSY_4_5	0,56	0,56	✓
PSY_4_8	0,63	0,60	✓
PSY_4_9	0,80	0,77	✓
PSY_4_11	0,59	0,61	✓
PSY_4_14	0,65	0,66	✓
PSY_5_5	0,31	0,84	X
PSY_5_6	0,44	0,74	X

HTN			
Вопрос	EFA_oblimin	EFA_varimax	Выбран
HTN_PHY_1	0,67	0,61	✓
HTN_PHY_2	0,67	0,58	✓
HTN_PHY_3	0,46	0,60	X
HTN_PHY_4	0,57	0,55	✓
HTN_PHY_7	0,52	0,60	✓
HTN_PHY_8	0,53	0,54	✓
HTN_PHY_9	0,48	0,57	✓
HTN_PHY_10	0,69	0,71	✓
HTN_PHY_12	0,51	0,56	✓
HTN_PSY_1	0,28	0,43	X
HTN_PSY_3	0,44	0,51	X
HTN_PSY_4	0,44	0,44	X
HTN_SOC_3	0,20	0,55	X
HTN_SOC_5	0,49	0,60	X
HTN_SOC_7	0,57	0,63	✓
HTN_THER_1	0,41	0,52	X
HTN_THER_2	0,27	0,51	X
HTN_THER_3	0,29	0,47	X
HTN_THER_4	0,24	0,47	X
HTN_THER_5	0,46	0,41	X

Примечание: зеленым цветом отмечены вопросы, факторные нагрузки которых превышают значение 0,5 в обоих вариантах эксплораторного факторного анализа.

Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Результаты

Предварительно проверялась приемлемость ЭФА, и по результатам проверки показатель критерия сферичности Бартлетта (Bartlett's test for sphericity) находился ниже 0,0001 ($\chi^2=2791,7$), а критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина (Kaiser-Meyer-

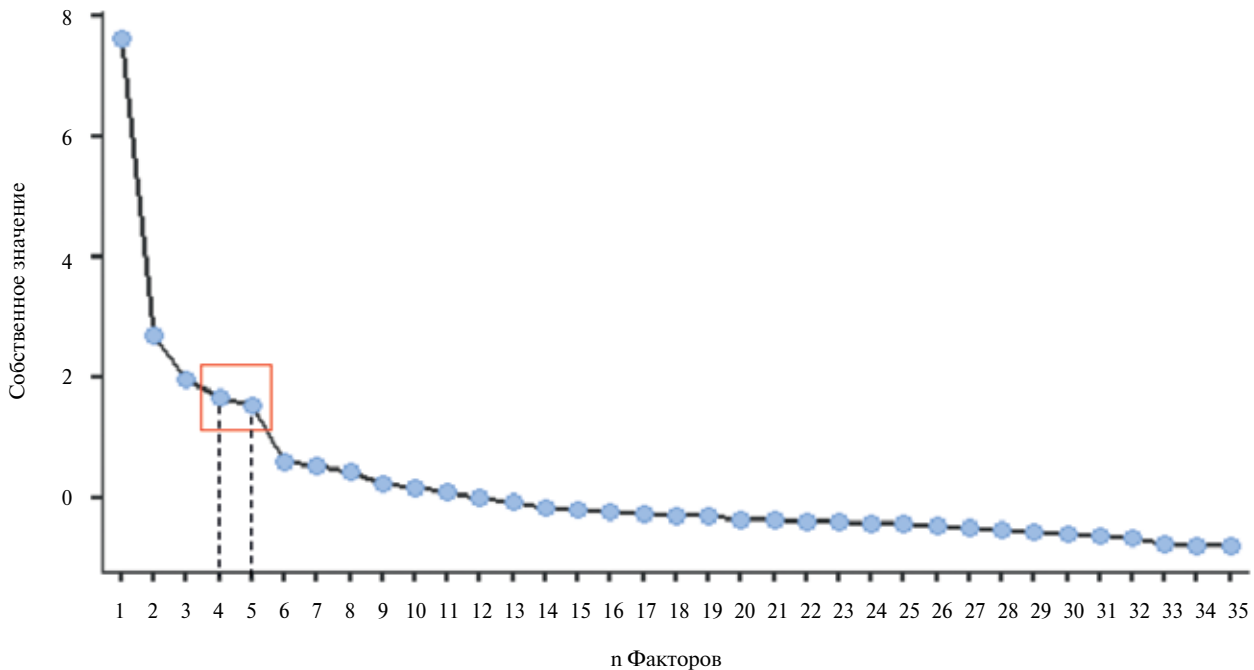


Рис. 2. Критерий “каменистой осыпи” Кеттела для определения количества факторов.

Примечание: проверка адекватности концептуальной модели предполагает выбор наиболее подходящего количества факторов для окончательного распределения вопросов и проведения факторного анализа. Критерий Кеттела находился между 4 и 5 факторами, однако после точки “перегиба”, соответствующей пяти факторам, произошло более выраженное замедление их убывания, поэтому было выбрано именно это количество.

Olkin Measure of Sampling Adequacy, КМО), был $=0,802$. Таким образом, проведение ЭФА было обоснованным.

По итогам проведения ЭФА показано, что в общем пуле лишь 35 вопросов соответствовали установленным требованиям (4 вопроса в сфере РНУ, 15 элементов в сфере PSY, 7 в сфере THER и 9 АГ-специфичных элементов), т.е. их факторные нагрузки находились выше заданного предела. Полностью были исключены вопросы социальной сферы (SOC), однако один АГ-специфичный вопрос HTN_SOC_7 (“Как часто Вам приходилось отложить Ваши домашние или рабочие обязанности на некоторое время, чтобы справиться с повышением давления?”) соответствовал критериям и был оставлен в окончательной модели (табл. 1).

После сокращения размерности опросника на 45 элементов, была проведена проверка адекватности концептуальной модели. Критерий Кеттела находился между 4 и 5 факторами, однако после точки “перегиба”, соответствующей пяти факторам, произошло более выраженное замедление их убывания, поэтому было выбрано именно это количество (рис. 2).

В соответствии с выбором 5-факторной модели, элементы с достаточной факторной нагрузкой были перераспределены. Показано, что после соотношения вопросов со сферами их факторные нагрузки и инди-

каторы “уникальности” сохранялись на приемлемом уровне. С учетом новой модели опросника и иного распределения вопросов, факторы были переименованы. Фактор “обременительность и выраженность симптомов болезни” (фактически “симптомы”) соответствовал рабочему варианту РНУ (оставлено 9 вопросов, при этом все вопросы АГ-специфичные). Промежуточная сфера PSY получила название “эмоциональное состояние” и содержала 7 вопросов. Сфера лечения (THER) была разделена на 2 фактора: “оценка режима лечения” и “оценка результата лечения”, которые содержали 3 и 4 вопроса, соответственно. Как и было указано выше, вопросы социальной сферы (SOC) были полностью исключены на первом этапе в связи с низкими факторными нагрузками, однако 12 вопросов (4 элемента рабочей сферы РНУ, 8 элементов рабочей сферы PSY) стало возможным объединить в фактор работоспособности или продуктивности деятельности, который был назван “функциональные ограничения” (табл. 2).

Наряду с проведением ЭФА была выполнена оценка суммарной доли каждого фактора опросника в описании полученных результатов. Кумулятивная доля всей модели составила $>49\%$, что является достаточным показателем (табл. 3). Дополнительно оценивалась степень корреляции факторов между собой, и так как не было описано ни одной значимой ассоциативной связи ($r < 0,5$), внутреннюю состоятель-

Таблица 2

Факторные нагрузки, уникальность и распределение отобранных вопросов

Фактор						
Вопросы	Обременительность, выраженность симптомов болезни	Эмоциональное состояние	Функциональные ограничения	Оценка режима лечения	Оценка результата лечения	Уникальность вопроса
HTN_PHY_1	0,67					0,53
HTN_PHY_2	0,67					0,52
HTN_PHY_8	0,64					0,56
HTN_PHY_10	0,64					0,61
HTN_PHY_9	0,58					0,61
HTN_PHY_4	0,57					0,61
HTN_PHY_7	0,53					0,67
HTN_PHY_12	0,51					0,68
HTN_SOC_7	0,38					0,79
PSY_1_25		0,75				0,42
PSY_1_33		0,71				0,31
PSY_1_23		0,70				0,42
PSY_1_3		0,68				0,51
PSY_1_2		0,66				0,47
PSY_1_1		0,66				0,53
PSY_1_28		0,64				0,41
PSY_4_9			0,80			0,37
PHY_4_13			0,78			0,36
PSY_4_14			0,65			0,59
PSY_4_2			0,63			0,49
PSY_4_8			0,63			0,59
PHY_4_19			0,60			0,51
PSY_4_11			0,59			0,54
PHY_4_20			0,56			0,64
PSY_4_5			0,56			0,43
PHY_4_9			0,55			0,51
PSY_2_5			0,52			0,56
PSY_2_2			0,51			0,65
THER_5_1				0,82		0,32
THER_5_2				0,81		0,35
THER_5_3				0,78		0,35
THER_2_1					0,86	0,25
THER_2_2					0,82	0,31
THER_2_3					0,58	0,58
THER_3_1					0,50	0,70

Примечание: указаны факторные нагрузки для вопросов, определенные методом вращения *oblimin*. Показано распределение вопросов в соответствии с новой номенклатурой сфер. Средний показатель уникальности вопросов составляет 0,51.

ность конструкта можно признать подтвержденной (табл. 4).

В рамках проведенного КФА подтверждалась пригодность структуры опросника и распределения вопросов. По результатам его выполнения было показано, что нативные и стандартизованные факторные нагрузки находились стабильно выше показателя 0,5 ($p < 0,001$ для всех вопросов) (табл. 5). Кроме того, большинство индексов “соответствия модели” отвечали заданным критериям (CFI 0,76; SRMR 0,079; RMSEA 0,73 (90% ДИ 0,069-0,077)), за исключением

Таблица 3

Кумулятивная доля каждого фактора для описания результата окончательной модели

Фактор	% вариации	Кумулятивный %
Обременительность, выраженность симптомов болезни	9,5	9,5
Эмоциональное состояние	11,2	20,7
Функциональные ограничения	14,9	35,7
Оценка режима лечения	6,9	42,6
Оценка результата лечения	6,8	49,3

Таблица 4

**Результаты построения корреляционной матрицы факторов.
Для факторов указаны коэффициенты корреляции r**

Фактор	Обременительность, выраженность симптомов болезни		Эмоциональное состояние		Функциональные ограничения		Оценка режима лечения	Оценка результата лечения
Обременительность, выраженность симптомов болезни	—		0,25		0,23		0,07	0,17
Эмоциональное состояние			—		0,46		0,03	0,09
Функциональные ограничения					—		0,09	0,14
Оценка режима лечения							—	0,06
Оценка результата лечения								—

Таблица 5

Результаты подтверждающего (конфирматорного) факторного анализа

Фактор	Вопрос	Факторная нагрузка	Стандартная ошибка	95% ДИ		Z	P	Факторная нагрузка
				Нижняя граница	Верхняя граница			
Функциональные ограничения (SOC)	PHY_4_9	0,71	0,07	0,56	0,85	9,6	<0,001	0,6
	PHY_4_13	0,82	0,06	0,70	0,95	12,8	<0,001	0,7
	PHY_4_19	0,60	0,06	0,48	0,72	10,0	<0,001	0,6
	PHY_4_20	0,63	0,07	0,50	0,77	9,2	<0,001	0,6
	PSY_2_2	0,58	0,06	0,46	0,71	9,2	<0,001	0,6
	PSY_2_5	0,62	0,06	0,50	0,73	10,8	<0,001	0,6
	PSY_4_2	0,75	0,06	0,63	0,87	12,6	<0,001	0,7
	PSY_4_5	0,74	0,06	0,62	0,86	12,1	<0,001	0,7
	PSY_4_8	0,61	0,06	0,50	0,72	10,8	<0,001	0,6
	PSY_4_9	0,78	0,06	0,67	0,90	13,8	<0,001	0,8
	PSY_4_11	0,65	0,06	0,54	0,77	11,3	<0,001	0,7
	PSY_4_14	0,64	0,07	0,51	0,77	9,7	<0,001	0,6
Эмоциональное состояние (PSY)	PSY_1_1	0,72	0,06	0,60	0,84	11,5	<0,001	0,7
	PSY_1_2	0,70	0,06	0,58	0,81	12,2	<0,001	0,7
	PSY_1_3	0,71	0,06	0,59	0,84	11,0	<0,001	0,6
	PSY_1_23	0,67	0,06	0,55	0,78	11,5	<0,001	0,7
	PSY_1_25	0,72	0,06	0,61	0,83	12,7	<0,001	0,7
	PSY_1_28	0,79	0,06	0,66	0,91	12,3	<0,001	0,7
	PSY_1_33	0,90	0,06	0,78	1,03	14,3	<0,001	0,8
Симптомы (PHY)	HTN_PHY_1	0,73	0,05	0,62	0,83	13,7	<0,001	0,7
	HTN_PHY_2	0,75	0,05	0,65	0,84	14,8	<0,001	0,7
	HTN_PHY_4	0,65	0,06	0,53	0,77	10,6	<0,001	0,6
	HTN_PHY_7	0,63	0,05	0,52	0,73	11,6	<0,001	0,6
	HTN_PHY_8	0,68	0,05	0,58	0,77	13,6	<0,001	0,7
	HTN_PHY_9	0,63	0,06	0,52	0,74	11,1	<0,001	0,6
	HTN_PHY_10	0,66	0,06	0,55	0,77	11,6	<0,001	0,6
	HTN_SOC_7	0,50	0,06	0,38	0,61	8,7	<0,001	0,5
Режим лечения (THER)	THER_5_1	0,79	0,06	0,67	0,90	13,3	<0,001	0,8
	THER_5_2	0,61	0,05	0,52	0,71	12,6	<0,001	0,8
	THER_5_3	0,66	0,06	0,55	0,77	11,7	<0,001	0,7
Результат лечения (THER)	THER_2_1	0,76	0,05	0,65	0,86	14,5	<0,001	0,8
	THER_2_2	0,67	0,05	0,59	0,76	14,9	<0,001	0,9
	THER_2_3	0,55	0,06	0,44	0,66	10,0	<0,001	0,6
	THER_3_1	0,55	0,06	0,37	0,69	6,9	<0,001	0,5

Сокращения: FW — факторная нагрузка, SE — стандартная ошибка, 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, L — нижняя граница ДИ, U — верхняя граница ДИ, z — значение критерия в единицах стандартного нормального распределения, p — p значение, SFW — стандартная факторная нагрузка.

Таблица 6

Результаты анализа
конвергентной валидности

Фактор	SF-36 (PH)	SF-36 (MH)
Эмоциональное состояние + Функциональные ограничения	0,31*	0,71**
Обременительность, выраженность симптомов болезни	0,65**	0,26*

Примечание: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,0001$.

Сокращения: PH — физиологический компонент, MH — психологический компонент.

Таблица 7

Показатели надежности отдельных факторов
и всего опросника

Фактор	α Кронбаха	ω МакДоналда
Обременительность, выраженность симптомов болезни	0,89	0,89
Эмоциональное состояние	0,89	0,89
Функциональные ограничения	0,89	0,89
Оценка режима лечения	0,9	0,9
Оценка результата лечения	0,89	0,89
Весь опросник	0,89	0,89

Таблица 8

Результаты анализа чувствительности опросника и отдельных его сфер
к степени тяжести артериальной гипертензии (критериальная валидность)

Сфера	Группа	n	M (SD)	F	p
Обременительность, выраженность симптомов болезни	АГ 1 степени	139	33,7±5,9	17,6	<0,0001
	АГ 2 степени	136	32,4±6,1		
	АГ 3 степени	84	28,8±5,8		
Эмоциональное состояние	Здоровые (без АГ)	48	27,5±7,1	6,8	0,01
	АГ 1 степени	139	26,1±4,9	2,4	0,09
	АГ 2 степени	136	26,4±4,8		
	АГ 3 степени	84	24,9±5,2		
Функциональные ограничения	Здоровые (без АГ)	48	50,4±8,7	1,6	0,04
	АГ 1 степени	139	42,2±7,0	3,9	0,02
	АГ 2 степени	136	42,2±7,6		
	АГ 3 степени	84	39,6±8,3		
Оценка режима и результатов лечения	АГ 1 степени	139	26,8±3,2	5,1	0,006
	АГ 2 степени	136	26,3±3,4		
	АГ 3 степени	84	25,4±2,8		
Весь опросник	АГ 1 степени	139	128,7±16,3	11,8	<0,0001
	АГ 2 степени	136	127,2±14,1		
	АГ 3 степени	84	118,7±16,4		

Сокращения: n — число наблюдений, M (SD) — среднее и стандартное отклонение, F — наблюдаемое значение статистики F-критерия, p — p значение.

показателя χ^2 (значение 1605, $p < 0,001$) и TLI/NNFI (0,7). Таким образом, конструктивная валидность была признана удовлетворительной.

Степень скоррелированности между схожими конструктами созданного ПИСП и SF-36 (“обременительность, выраженность симптомов болезни” и физиологический компонент (PH) соответственно; “эмоциональное состояние” + “функциональные ограничения” и психологический компонент (MH), соответственно) была стабильно $> 0,6$ и статистически значима, что говорит об удовлетворительной конвергентной валидности (табл. 6).

В результате оценки надежности было продемонстрировано, что показатели α Кронбаха и ω МакДоналда соответствовали предъявляемым требованиям и были $> 0,8$ как для каждого отдельного фактора, так и для сфер и всего опросника (табл. 7).

Сумма баллов по всем конструктам в отдельности и по всему опроснику положительно коррелировала

с тяжестью АГ. При этом статистически значимыми оказались различия суммарного балла между группами пациентов с различными степенями тяжести АГ. То же было показано и при сравнении сумм баллов, набранных по компонентам “Эмоциональное состояние” и “Функциональные ограничения” между группами гипертензивных пациентов и здоровыми добровольцами (табл. 8). Следовательно, была подтверждена критериальная валидность ПИСП.

Окончательная версия опросника представлена в Приложении 1. Она содержит 5 факторов (обременительность и выраженность симптомов болезни, эмоциональное состояние, функциональные ограничения, оценка режима и оценка результата лечения), фактически оценивающих 4 сферы (физиологической, психологической, продуктивности деятельности, сфера лечения) и 8 подсфер (физиологические симптомы, влияние заболевания на социальную активность, эмоциональные симптомы, ограничива-

ющее влияние заболевания работоспособность, продуктивность деятельности и когнитивные симптомы, влияние режима лечения на повседневную жизнь, а также физиологические и психологические изменения, связанные с лечением). Итоговая версия ПИСП состоит из 35 вопросов. Для каждого вопроса предусмотрен низший и высший балл (от 1 до 5), оцениваемый по шкале Лайкерта. Суммарный балл ранжируется от 35 до 175, соответствуя наихудшему или наилучшему уровню КЖ.

Обсуждение

Одной из важнейших целей ценностной медицины является поиск путей, обеспечивающих выбор, с учетом мнения пациента, наиболее эффективного и наименее затратного метода поведенческого, медикаментозного и интервенционного лечения. Так как результат любого вмешательства не описывается лишь наличием или отсутствием заболевания, необходимо иметь валидный и надежный инструмент для оценки КЖ, особенно, в группах пациентов с распространенными и социально-значимыми заболеваниями [13]. Разработанный авторами в несколько этапов ПИСП является валидным, надежным и чувствительным инструментом для оценки КЖ исключительно для пациентов с АГ без ассоциированных клинических состояний (так называемая неосложненная АГ). Характеристики ПИСП оценивались на основании анализа данных, полученных в когорте 359 гипертензивных пациентов и 48 здоровых добровольцев. Созданный инструмент состоит из 35 вопросов, равномерно распределенных по 5 факторам, оценивающим 4 сферы. Следуя международным руководствам, определены различные варианты его валидности (конструктивная, конвергентная, критериальная) и надежности.

По определению, валидность — это способность опросника достоверно измерять ту характеристику, которая в нем заложена. Факторный анализ используется не только для этой цели, но и обеспечивает снижение размерности и устранение мультиколлинеарности регрессионных моделей. Следовательно, обеспечивается реальная возможность повысить качество, информативность и завершенность модели. Вновь разработанные ПИСП должны быть подвергнуты обязательной процедуре валидации [10].

Проведение ЭФА было обосновано на основании тестов КМО и критерия Бартлетта. Результаты теста КМО позволяют сделать вывод о качестве построенной модели, описывающей структуру ответов респондентов на анализируемые вопросы. Результаты данного теста варьируются в интервале от нуля (модель абсолютно неприменима) до единицы (модель идеально описывает структуру данных). Если результат теста КМО находится в пределах от 0,5 до 1, то ЭФА можно признать пригодным. В нашем случае этот

показатель = 0,80 (~80%), что является достаточным. Тест Бартлетта проверяет гипотезу о том, что переменные, участвующие в факторном анализе, не коррелируют между собой. В данном исследовании уровень значимости теста Бартлетта оказался весьма низким, поэтому проведение факторного анализа было признано пригодным методом.

Для повышения качества ПИСП были одновременно проведены две процедуры ЭФА и проверка адекватности понятийной структуры. Вторичные факторы (подсферы) не использовались для распределения вопросов с учетом их большого количества при незначительном объеме базы элементов. Критерий Кайзера (“отсеивание” факторов с низкими собственными значениями) был неприменим, так как минимальное количество факторов собственным значением больше единицы превышало 10. Поэтому был использован критерий Кеттела, обеспечивший приемлемое число факторов и, следовательно, адекватное и равномерное распределение соответствующих заданным критериям вопросов.

Результатом выбранной тактики стало полное исключение вопросов рабочего варианта сферы SOC, которая в окончательной версии преобразовалась в сферу функциональных ограничений, связанных с АГ. По сути, в нее вошли разнородные вопросы (изначально физиологические и психологические), отражающие субъективно оцениваемое влияние заболевания и сопряженных с ней сложностей на повседневную активность, работоспособность и когницию. Другими словами, было выделено самостоятельное “измерение”, отражающее восприятие тяжести болезни не столько в виде симптомов, сколько в ограничении жизнедеятельности и личной продуктивности. Вполне вероятно, что подобный фактор является отражением социокультурных особенностей российской выборки, набор вопросов также значим для пациентов крупного города. В отличие от зарубежных ПИСП (выборка пациентов из Азии, Латинской Америки и Юго-Запада Европы) [10, 11] в которых “социальные” сферы характеризовались степенью вовлеченности ближайшего окружения пациента в процесс лечения или “командного подхода” к решению проблем со здоровьем, для российской популяции гипертензивных пациентов актуальными считаются вопросы, отражающие препятствия для продуктивности или для самореализации в профессиональной деятельности. Более того, окончательная понятийная модель не только обретает законченный вид (компоненты физиологии, эмоций, поведения и когниции, лечения), но и напоминает схему работы мозга, описанную А.П. Лурия: блок переработки информации, энергетический блок и блок контроля и регуляции деятельности.

Конфирматорный факторный анализ — это мощный статистический инструмент для анализа при-

роды и отношений среди скрытых конструкторов. В отличие от аналитического исследовательского (эксплораторного) варианта, в КФА проверяет априорные гипотезы об отношениях между оцениваемыми переменными (вопросы) и скрытыми переменными (факторы). Этот вариант анализа используется для подтверждения конструктивной валидности и входит в обширное семейство приемов моделирования структурными уравнениями (structural equation modeling, SEM). Согласно руководствам [14], базовая панель результатов КФА, кроме повторной оценки стандартизованных факторных нагрузок, должна содержать хи-квадрат со степенями свободы и уровнем значимости, один из инкрементальных индексов (TLI/NNFI, CFI) и остаточные индексы (SRMR и RMSEA с 90% доверительным интервалом). Эти индексы “качества соответствия” позволяют подтвердить правильность построения модели. Будучи индикаторами общего характера, они не дают представления о том, какие именно конструкторы являются значимыми, т.е. важен предварительный исследовательский анализ. Согласно полученным результатам, требуемое количество индексов (3 из 5 оцененных) находилось в заданных пределах. Тем не менее, индекс χ^2 не соответствовал требованиям, а также не проводилась оценка собственного индекса “согласия” (goodness-of-fit index, GFI), исходя из консенсуса экспертов об их низкой мощности и высокой чувствительностью к размеру выборки [15].

Надежность — это способность опросника давать постоянные и точные измерения, т.е. “свобода” от случайной ошибки. На этом этапе исследования предпочтение было отдано показателям α Кронбаха и ω МакДоналда, показавшими удовлетворительный результат. Хотя некоторые исследователи проводят анализ методом расщепления (split-half) [9], но в данном исследовании именно показатель ω МакДоналда оказался подтверждающим, так как, среди прочего, он позволяет определить степени связи между элементами. Стоит отметить, что не проводился анализ ретестовой надежности или воспроизводимости (test-retest reliability), что было связано с поперечным типом исследования. Кроме того, достаточно стабильные и высокие значения α Кронбаха частично нивелируют необходимость в дополнительной оценке надежности.

Приемлемость критериальной и конвергентной валидности созданного ПИСП подтверждена на достаточно крупной выборке пациентов и участников контрольной группы. Отдавая предпочтение более экономичным, но достаточно адекватным статистическим методикам, не был проведен анализ способности опросника выявлять минимальные отклонения КЖ с течением времени (ability to detect change), что снизило “бремя респондента” при дополнительном условии достаточности анализа различий в “известных группах”. Стоит отметить также, что ни у одного из респондентов с АГ не выявлялись низший и высший суммарные баллы. Таким образом, исключены возможные “эффект пола” (floor effect) и “потолочный эффект” (ceiling effect), что, по всей вероятности, указывает на удовлетворительную потенциальную чувствительность к изменениям КЖ.

С учетом умеренного объема и простой системы оценки (не представляющий индивидуальной или административной нагрузки) разработанный ПИСП можно использовать как в обычной клинической работе амбулаторных кабинетов, специализирующихся на наблюдении за пациентами с АГ, так и в клинических исследованиях, в перспективе и для определения “сохраненных лет качественной жизни” как интегрального показателя объективной и субъективной эффективности лечения. Однако требуется углубленная и точная проверка его психометрических свойств в дальнейших лонгитудинальных исследованиях.

Заключение

Поэтапное применение исследовательского и подтверждающего факторных анализов, оценка надежности и чувствительности позволили сформировать окончательную версию показателя исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией. Созданный нами русскоязычный опросник “ИСПАГ” (Исходы, Сообщаемые Пациентами с Артериальной Гипертензией) — это полезный и удобный инструмент для оценки пациент-ориентированных конечных точек, может быть рекомендован для использования в условиях обычной врачебной практики, а также клинических исследований.

Отношения и деятельность: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15- 01177).

Литература/References

- Porter ME. Value-based health care delivery. *Ann Surg.* 2008;248:503-9. doi:10.1097/SLA.0b013e31818a43af.
- Morales C, Arora V, Shah N, eds. *Understanding Value-Based Healthcare.* New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015, 416 pp. ISBN: 9780071816984.
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Value-based medicine. SPb.: Info-ra LTD., 2019. p. 92. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., и др. Ценностная медицина, или Value-based medicine. СПб.: ООО "Инфо-ра", 2019. 92 с. ISBN 978-5-9907332-5-1.
- Griggs CL, Schneider JC, Kazis LE, et al. Patient-reported Outcome Measures: A Stethoscope for the Patient History. *Ann Surg.* 2017;265:1066-7. doi:10.1097/SLA.0000000000002165.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- de Carvalho MV, Siqueira LB, Sousa ALL, et al. The influence of hypertension on quality of life. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100:164-74.
- Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights.* 2013;6:61-8. doi:10.4137/HSI.S11093.
- Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, Konradi AO. Arterial hypertension specific patient-reported outcome measure. Part I: development and primary evaluation. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):54-60. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А., Конради А.О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-54-60.
- Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, et al. Arterial hypertension specific patient-reported outcome measure. Part II: Validation Survey and Item Selection Process. *Russ J Cardiol.* 2019;(7):40-6. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А., и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и селекция вопросов. Российский кардиологический журнал. 2019;(7):40-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-40-46.
- Zhi L, Qiaojun L, Yanbo Z. Development and validation of patient-reported outcomes scale for hypertension. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 2015;27:369-76. doi:10.1093/intqhc/mzv060.
- Schulz RB, Rossignoli P, Correr CJ, et al. Validation of the short form of the spanish hypertension quality of life questionnaire (MINICHAL) for portuguese (Brazil). *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:139-44. doi:10.1590/S0066-782X2008000200010.
- Kenny DA. *Measuring Model Fit.* <http://davidakenny.net/cm/fit.htm> (11 июня 2019).
- Bae J-M. Value-based medicine: concepts and application. *Epidemiol Health.* 2015;37:e2015014. doi:10.4178/epih/e2015014.
- Schumacker RE, Lomax RG. *A beginner's guide to structural equation modeling*, 3rd ed. Routledge; 2010, 536pp. ISBN 978-1841698915.
- Sharma S, Mukherjee S, Kumar A, et al. A simulation study to investigate the use of cutoff values for assessing model fit in covariance structure models. *J Bus Res.* 2005;58:935-43. doi:10.1016/j.jbusres.2003.10.007.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3683

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Психосоматические отношения при артериальной гипертензии

Ларионов П. М.

В статье с позиции системной концепции психической адаптации и дезадаптации рассмотрены психологические и соматические факторы, связанные с артериальной гипертензией (АГ), и особенности психовегетативных отношений при АГ. Выделены эмоционально-личностные особенности лиц с АГ (поведение, тревожность, алекситимия, невротические черты и когнитивная регуляция эмоций) и отмечено их изменение под влиянием болезни. Отмечены некоторые аспекты приспособления к болезни, приверженности лечению и динамики качества жизни лиц с АГ. С критической точки зрения проанализированы данные исследований и предложены новые пути поиска психосоматических факторов, связанных с АГ. Предлагается сместить акцент с изолированного изучения личностных особенностей, а внимание направить на изучение особенностей психовегетативных отношений при АГ, в частности связи регуляции эмоций (РЭ) с реакцией сердечно-сосудистой системы на стресс. В связи с наличием связи РЭ с изменениями артериального давления и возможностью коррективки РЭ в процессе психологической помощи, а следовательно, и лечения АГ, этот подход заслуживает дальнейшего рассмотрения в рамках сотрудничества медицинского персонала и психологов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психосоматические отношения, психосоматические факторы, эмоционально-личностные особенности, регуляция эмоций.

Отношения и деятельность: нет.

Университет Казимира Великого, Быдгощ, Польша.

Ларионов П. М. — докторант кафедры психологии здоровья факультета психологии, сотрудник лаборатории психологических тестов, ORCID: 0000-0002-4911-3984.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pavel@ukw.edu.pl

АГ — артериальная гипертензия, CCC — сердечно-сосудистая система, ВКБ — внутренняя картина болезни, КЖ — качество жизни.

Рукопись получена 23.12.2019

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 20.01.2020



Для цитирования: Ларионов П. М. Психосоматические отношения при артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3683.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3683

Psychosomatic relationships in patients with hypertension

Larionov P. M.

The article discusses the psychological and somatic factors associated with hypertension (HTN) and the characteristics of psychovegetative relationships in HTN from the perspective of a systemic concept of mental adaptation and maladaptation. Emotional and personality traits of individuals with HTN (behavior, anxiety, alexithymia, neurotic traits and cognitive emotion regulation) were identified and their change under the disease effect was noted. Some aspects of adaptation to the disease, adherence to treatment and changes of life quality in people with HTN are noted. Research data were critically analyzed and new lines of searching for psychosomatic factors associated with HTN were suggested. It was proposed to shift the focus from an isolated study of personality traits, and focus on the study of psychovegetative relationships in HTN, in particular, the relationship of emotion regulation (ER) with the cardiovascular response to stress. Due to the association of ER with blood pressure changes and the opportunity to improve ER through psychological aid, and therefore, treat HTN, this approach deserves further consideration as a part of cooperation between medical workers and psychologists.

Key words: hypertension, psychosomatic relationships, psychosomatic factors, emotional and personal traits, emotion regulation.

Relationships and Activities: not.

Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland.

Larionov P. M. ORCID: 0000-0002-4911-3984.

Received: 23.12.2019 **Revision Received:** 19.01.2020 **Accepted:** 20.01.2020

For citation: Larionov P. M. Psychosomatic relationships in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3): 3683. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3683

Артериальная гипертензия (АГ) является глобальной проблемой общественного здравоохранения [1]. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет ~50% (распознавание АГ согласно европейским критериям) [2], что является высоким показателем, учитывая возможность серьезных клинических осложнений. АГ является психосоматическим заболеванием, однако этиопатогенетические меха-

низмы ее развития остаются в полной мере невыясненными. Отмечается отсутствие должного внимания к факторам психической природы в Европейских рекомендациях по лечению АГ, на что обратили внимание А. Н. Алехин и Е. А. Дубинина [3]. В настоящее время именно при изучении психосоматических заболеваний с позиции системной концепции психической адаптации и дезадаптации особого внимания

заслуживают исследования эмоциональной сферы больного, его психологических конфликтов и особенностей адаптации [4]. Как подчеркивает О. Ю. Щелкова, важное значение психодиагностика приобретает в русле интеграционных концепций, рассматривающих возникновение, развитие и течение заболеваний с позиции единства “биологическая предрасположенность (диспозиция) — личность — ситуация” [5]. Особую трудность для осуществления исследований в широком масштабе представляет собой изучение ситуационных факторов. В массовых психологических исследованиях такое воздействие неблагоприятных ситуационных факторов чаще всего рассматривается в рамках теории стресса, а переменные, характеризующие стресс, операционализируются в общем виде (например, как уровень стресса, измеряемый тестом PSS-10) [6]. Быстрая оценка уровня психосоциального стресса позволяет определить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. С эпидемиологической точки зрения подчеркивается важность изучения “недостаточного контроля стрессовых состояний” как фактора риска АГ согласно Всемирной организации здравоохранения [1].

Рассматривая личность как промежуточный компонент единства “предрасположенность (диспозиция) — личность — ситуация”, О. Ю. Щелкова отметила, что исследования структуры личности больных лиц заслуживают широкого внимания, так как именно личностные характеристики во многом определяют особенности течения заболевания и лечебного процесса, приверженности терапии, адаптации, психосоциального функционирования и качества жизни пациентов [4, 5]. Как подчеркнула О. Ю. Щелкова, на современном этапе развития психологической науки основными направлениями исследования психосоматических заболеваний следует считать выявление факторов психологической природы, связанных с развитием заболеваний; исследование реакции личности на заболевание; изучение изменений психической деятельности под влиянием болезни (рассматривается влияние соматогенных факторов на психическую деятельность, в частности на изменения в структуре личности); изучение механизмов приспособления личности к болезни (внутренняя картина болезни, механизмы копинга и отношение к болезни); изучение формирования приверженности лечению и изучение качества жизни больных [4].

В рамках данных направлений исследований в статье рассмотрена роль избранных психосоматических факторов, связанных с АГ, ее течением и лечением, в частности эмоционально-личностных особенностей больных лиц. Представлены результаты оригинальных исследований высокого качества, осуществленных отечественными и зарубежными авторами.

1. Психологические и соматические особенности, связанные с АГ

Как подчеркнула Е. К. Агеенкова, некоторое время в психосоматических исследованиях доминировала тенденция, направленная на поиск психологических предикторов развития заболеваний, однако результаты исследований неоднозначны [8]. Некоторые особенности личности лиц могут действительно предрасполагать к развитию АГ, однако это нельзя утверждать на основании исследований личности пациентов с диагностированной АГ [8, 9]. Изменения в структуре личности могут проявиться как реакция на диагноз (англ. hypertension labeling) в результате его постановки [8-10]. В связи с этим неправомерно делать вывод, что найденные психосоматические особенности больных лиц являются предикторами заболевания.

1.1. Темпераментальные особенности, связанные с АГ

В массовых психологических исследованиях интерес исследователей направлен на изучение темперамента, как наиболее устойчивой характеристики индивида, мало подверженной изменениям [11]. При использовании опросника темперамента Айзенка (EPQ-R) обнаружено, что больные АГ по сравнению со здоровыми людьми на статистически значимом уровне характеризуются более высокими значениями по шкале экстраверсии и более низкими значениями по шкале лжи. При этом не было обнаружено статистически значимых различий по шкалам нейротизма и психотизма [12]. Исследователи Chachaj A, et al. обнаружили, что больным АГ характерен более высокий уровень нейротизма по сравнению со здоровыми людьми, но не обнаружено статистически значимых различий по шкале лжи из опросника Айзенка (EPQ-R) [13]. В более позднем исследовании Chachaj A, et al. обнаружили положительную корреляционную связь степени АГ с нейротизмом и уровнем лжи, измеренным с помощью опросника Айзенка (EPQ-R) [14]. Польские исследователи под руководством Małyszczak K не обнаружили различий в уровне нейротизма у лиц с АГ по сравнению со здоровыми [15]. Эти исследователи выделили на основе шкалы нейротизма в EPQ-R особую подшкалу, содержащую 7 вопросов. Эта подшкала сильнее связана с диагнозом АГ, чем полная шкала нейротизма. Вопросы подшкалы связаны с оценкой уровня эмоциональной чувствительности, склонности к беспокойству и напряженности, депрессии, бессонницы и наличия мыслей о нежелании жить [15].

В исследовании Atroszko P, et al. при использовании опросника темперамента EAS А. Басса и Р. Пломина обнаружено, что пациенты-мужчины с АГ по сравнению со здоровыми лицами характеризуются более высоким уровнем злости и недовольства [16]. При этом не обнаружено статистически значимых различий в уровне активности (англ. activity), социа-

бельности (англ. sociability) и страха (англ. emotionality-fear) [16]. В целом среди больных АГ 46% являются экстравертами, амбивертами — 34%, интровертами — 14%, склонными к экстраверсии — 2%, а склонными к интроверсии — 4% (использовался опросник Айзенка EPI) [17].

Согласно результатам исследований, пациенты с АГ в большей мере характеризуются экстраверсией и некоторыми невротическими чертами, однако эти данные малозначимы, противоречивы и не раскрывают ни динамику развития болезни, ни особенности лечения и т.д. Можно отметить, что большинство исследований темперамента с помощью опросников при сравнении лиц с АГ с условно здоровыми лицами, являются сомнительными, т.к. исследование темпераментальных свойств невозможно провести с помощью опросников, основанных на самоописании. Эти тесты отмечают лишь особенности поведения индивида, но не характеристики его нервных процессов. На основе исследований такого типа невозможно делать вывод о том, что выделенные темпераментальные черты являются предикторами АГ. Наиболее перспективным является выделение групп больных с различными психо- и физиологическими показателями и изучение динамики развития заболевания, особенностей лечения, качества жизни и др. с учетом половозрастных и психосоциальных показателей в данных группах. Выделение специфических особенностей личности больных АГ возможно при сравнении этой группы лиц с еще одной клинической группой наряду с группой здоровых лиц.

1.2. Психологические особенности, связанные с АГ

Особое внимание привлекает исследователей конструкт социальной желательности (мотивации одобрения), который по мнению некоторых исследователей может быть предиктором развития АГ [18]. Chachaj A, et al. не обнаружили у больных АГ по сравнению со здоровыми людьми различий в уровне социальной желательности (применена шкала Кроуна-Марлоу) и враждебности (использовалась шкала враждебности Кука-Медлей) [13]. Однако уже в следующем исследовании Chachaj A, et al. отмечено наличие связи АГ с социальной желательностью [14]. Необходимо отметить, что исследование мотивации одобрения с помощью шкалы Кроуна-Марлоу и шкалы лжи в опроснике Айзенка EPQ-R приводит к неоднозначным выводам. Шкала Кроуна-Марлоу разработана на основе однофакторной теории, которая не позволяет адекватно оценить уровень социальной желательности [19]. Предпринимались попытки объяснить роль мотивации одобрения в регуляции эмоций и в качестве предиктора развития АГ [18], однако они мало убедительны с теоретической и методологической точек зрения, т.к. эти исследования не являлись лонгитюдными и в них принимали участие лица с диагностированной АГ.

Наиболее частой научно-исследовательской проблемой является простое исследование отдельных личностных качеств без изучения их связи с другими факторами, участвующими в возникновении, течении и лечении АГ. Такой подход характеризуется отсутствием системности и является малоинформативным, т.к. основан лишь на исследовании роли личности как одного из компонентов единства “биологическая предрасположенность — личность — ситуация” при изучении заболеваний.

1.3. Особенности психовегетативных отношений

Перспективным направлением исследований, позволяющим проникнуть в этиопатогенетические механизмы развития АГ, является исследование связи свойств соматической системы и психологических особенностей. Биологическая предрасположенность определяется определенными свойствами соматической системы, предрасполагающими к развитию определенных заболеваний [4]. Несмотря на то, что теория Ф. Александера была представлена ~70 лет назад, положение о конституциональной слабости органа как одном из условий развития психосоматических расстройств до сих пор актуально [4]. В какой-то мере это позволяет ответить на вопрос, почему при похожих неблагоприятных условиях у людей развиваются различные расстройства. Польские учёные Chachaj A и Małyszczak K, ссылаясь на большое количество исследований, делают вывод о существовании связи между чрезмерной реактивностью сердечно-сосудистой системы (ССС) и развитием АГ [10]. Высокая стресс-реактивность гемодинамики характеризуется проявлением гипертензивной реакции в ситуации психоэмоционального стресса. Эта особенность может пониматься как конституциональная слабость СССР. Вопрос о реактивности на психоэмоциональный стресс при АГ и состоянии предгипертензии описан в обзоре О. Н. Антроповой и И. В. Осиповой [20]. Эти исследователи подчеркивают высокий научно-практический потенциал исследований этой особенности организма при АГ и предгипертензии. Было обнаружено, что гипертензивная реакция у мальчиков-подростков с повышенной массой тела и ожирением указывает на усиленную активность симпатического отдела нервной системы, а также на потенциально больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [21]. Российские ученые Сумин АН и др. отметили, что подростки с гиперреактивностью АД на стресс характеризуются внутренней конфликтностью и зависимостью от окружающих [22]. Лица юношеского возраста с типом личности А отличаются по показателям нейродинамики и стресс-реактивности от лиц с выделенными типами АБ и Б [23]. Обнаружено, что пациенты с АГ с типом личности Д обладают более выраженными изменениями диастолического АД на стресс-тесты [24]. Среди здоровых лиц с типом Д

была обнаружена подобная зависимость реакции гемодинамики на тест с устным счетом [25]. Российские ученые обнаружили повышенную стресс-реактивность у 34,7% мужчин в состоянии предгипертензии и у 22,5% лиц мужского пола с АГ [26]. Изучение реакций организма на нейтральные психологические стресс-тесты (например, математический счет) не всегда позволяет обнаружить повышенную стресс-реактивность у лиц с АГ предположительно ввиду их эмоционально-личностной нейтральности при работе с данным тестом. Возможно, предъявление индивидуальных эмоционально значимых стимулов, позволит реализовать условие о значимости ситуации для личности, так и оценить реактивность CCC. Например, это можно осуществить, попросив пациента вспомнить о наиболее эмоционально-окрашенных стрессовых событиях.

Результаты данных исследований показывают убедительную связь между личностью типов А и Д и стресс-реактивностью CCC. Выглядит перспективным продолжение исследований в данной области и разработка методов экспресс-диагностики стресс-реактивности CCC.

В последних исследованиях психовегетативных отношений при АГ обсуждается связь личностных черт, чувства когерентности или связности (англ. sense of coherence) со скоростью пульсовой волны и индексом массы миокарда левого желудочка, однако результаты характеризуются дискуссионным характером [27].

2. Эмоционально-личностные особенности лиц с АГ и их изменения под влиянием болезни

2.1. Особенности поведения и тревожность

По сравнению со здоровыми лицами, пациенты с АГ характеризуются более высоким уровнем тревожности, что определяет большее число неблагоприятных событий во время лечения [28, 29].

Обнаружено, что мужчинам с АГ характерна тенденция к соперничеству и враждебности. По уровню торопливости мужчины с АГ не отличаются статистически значимо от здоровых мужчин (использована шкала для оценки поведения типа А — Framingham Type A Behavior Pattern Measure) [16]. Выявлено, что пациенты-мужчины по сравнению со здоровыми мужчинами характеризуются склонностью к избеганию неудачи, более высоким напряжением во время экзамена и самоконтролем во время игры [16]. Это свидетельствует о чрезмерном контроле жизненных ситуаций, проявляющемся главным образом в форме тревожности [16].

2.2. Алекситимия

Отмечено, что больные АГ по сравнению со здоровыми лицами в большей мере склонны к переживанию негативных эмоций и характеризуются большей эмоциональной реактивностью и алекситимиче-

скими чертами: сниженной способностью определения (идентификации чувства) и вербализации своих эмоций (использовался опросник алекситимии BVAQ — Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire) [13, 14]. Обнаружена связь АГ с психологическим стрессом и сделан вывод о том, что по мере увеличения степени АГ наблюдается усиление алекситимии и дистресса [14]. Была разработана специальная шкала из опросника алекситимии BVAQ, связанная с АГ, которая определяет уровень эмоциональной реактивности (характеризует степень эмоционального возбуждения при возникновении событий, вызывающих эмоции) и трудности в определении и вербализации собственных эмоций. Такая шкала может быть полезна при ранней диагностике АГ [30]. Получены интересные результаты насчет связи алекситимии с уровнем АД при использовании 24-часового амбулаторного измерения показателей CCC [31]. Отмечено, что уровень алекситимии, измеренный с помощью Торонтской шкалы алекситимии TAS-20, положительно коррелирует с показателями систолического АД, при этом диастолическое АД не было связано с алекситимией и подшкалами этого конструкта [31]. Подчеркнем, что не только при использовании опросников, основанных на самоописании, но и при помощи проективных тестов, исследователи находят связь АГ с алекситимическими чертами и сниженными способностями распознавания собственных эмоций. Например, Consoli SM, et al. обнаружили, что больные АГ характеризуются более низким уровнем осознания своих эмоций по сравнению с пациентами со вторичной гипертензией (использован проективный тест Уровней осознанности эмоций LEAS — Levels of Emotional Awareness Scale) [32]. В этом исследовании не были обнаружены статистически значимые различия в уровне алекситимии (TAS-20) между группами больных, но тем не менее более низкие значения наблюдались у больных вторичной гипертензией. Следует подчеркнуть, что вторичная гипертензия не является психосоматическим заболеванием и её причину можно установить. Это, в свою очередь, подчеркивает важность алекситимии как психосоматической составляющей при АГ. Наличие алекситимии затрудняет психосоциальную адаптацию личности [33], однако неправомерно говорить об алекситимии как о расстройстве. Хотелось бы отметить, что распространенность алекситимии в общей популяции независимо от пола составляет 13% и подчиняется закону нормального распределения [34]. Алекситимические черты не являются сугубо специфическими для определенных групп больных, а проявляются при различных заболеваниях [35]. Как подчеркнули Е. К. Агеенкова и П. М. Ларионов, ссылаясь на Б. Д. Карвасарского, конструкт алекситимии не является релевантным. В него включены многомерные характеристики, которые, во-

первых, с трудом поддаются объективизации и исследованию при помощи тестов, базирующихся на само-описании, во-вторых, по своей сути не являются патопсихологическими, в-третьих, мало способны объяснить и понять внутриличностные процессы, приводящие к нарушению функций организма [36]. Наиболее правдоподобным является предположение о алекситимии, как о неспецифическом факторе риска и о существовании нескольких форм алекситимии с различными механизмами формирования [33, 37]. Как метафорически отметили Płóńska D и Czernikiewicz A, “алекситимик скорее проходит жизнь, чем проживает ее” [34]. В свете новых данных находит свое объяснение парадоксальное наличие у больных АГ, с одной стороны, алекситимии, с другой — выраженной негативной эмоциональности. Как убедительно показала Е.Ю. Брель, личность с выраженной алекситимией переживает чувства и может их описать. Эти описания носят яркий эмоционально окрашенный негативный фон и отображают наличие болезненной симптоматики (психо-эмоционального напряжения, тревоги и т.д.) [38].

2.3. Невротические черты

Исследование невротических черт пациентов с АГ было проведено с использованием многофакторного опросника KON-2006 [39]. Практически по всем 24 шкалам больные АГ характеризовались более выраженными невротическими чертами (чувство зависимости от окружения, астения, низкая самооценка, импульсивность, чувство одиночества, рискованное поведение, низкая мотивированность, чувство вины, проблемы в межличностных отношениях, чувство зависти, нарциссизм, чувство эмоциональной и физической перегрузки” и др.). Описание шкал представлено в российской адаптированной версии KON-2006 [40]. Обнаружена отрицательная корреляционная связь невротических черт с удовлетворенностью жизнью [39]. В другом исследовании также была обнаружена слабая статистически значимая отрицательная корреляционная связь нейротизма (EPQ-R) с удовлетворенностью жизнью по шкале SWLS [12].

Получены положительные корреляционные связи уровня соматизации, обсессивно-компульсивных симптомов, межличностной сенситивности, депрессии, тревожности, враждебности, фобической тревожности, паранойяльных симптомов и психотизма со степенью АГ (использовался опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R) [14].

2.4. Когнитивная регуляция эмоций

Обнаружено, что лица с АГ характеризуются более низким уровнем эмоциональной компетентности и чаще используют неадаптивные, чем адаптивные способы совладания с негативными эмоциями такими, как злость, тревога и грусть, по сравнению со здоровыми людьми [41]. Пациенты с АГ чаще, чем

здоровые лица, используют неадаптивные стратегии регуляции эмоций как “катастрофизация”, “обвинение других” и “руминации”, при этом в меньшей мере склонны использовать адаптивную стратегию “позитивная переоценка” [42]. Также отмечено, что интенсивное использование стратегий “самообвинение”, “руминации”, “катастрофизация” и “обвинение других” предопределяет развитие депрессивных симптомов у больных АГ, а использование стратегий “принятие” и “фокусирование на планировании” снижает уровень депрессии у лиц с АГ [43]. Symonides B, et al. при использовании шкалы контроля эмоций (Courtland Emotional Control Scale — CECS) совместно с 24-часовым мониторингом АД отметили, что подавление негативных эмоций может негативно сказываться на регуляции АД и эффективности антигипертензивной терапии [44].

2.5. Обсуждение

На основе представленных исследований можно представить психофизиологический портрет “среднестатистического” пациента с АГ. Это индивид, для которого характерны определенные особенности эмоциональной сферы: склонность к переживанию и подавлению негативных эмоций, повышенная эмоциональная реактивность, алекситимия, пониженный уровень эмоциональной компетентности, использование неадаптивных стратегий регуляции эмоций и чрезмерная кардиологическая стресс-реактивность. Число невротических симптомов возрастает с увеличением степени АГ. Наблюдается связь регуляции эмоций с изменениями АД. С психофизиологической точки зрения на эту связь стоит обратить внимание, т.к. возможна корректировка процессов регуляции эмоций, а следовательно, и АГ. Присущая больным АГ дисфункциональная регуляция эмоций не способствует адаптации организма к негативным психосоциальным воздействиям, а приводит к пролонгированности психоэмоционального стресса [9]. Видится перспективным рассмотреть изменения в регуляции эмоций в ходе медикаментозного и психотерапевтического лечения АГ. В настоящее время российские ученые разработали опросник “ИСПАГ” (Исходы, Сообщаемые Пациентами с Артериальной Гипертензией), в котором фактор “Эмоциональное состояние” занял важное значения в оценке качества жизни и динамики лечения пациентов с АГ [45].

3. Приспособление личности к болезни

Лицам с АГ наиболее характерны ориентированные на проблему стратегии совладания с трудными ситуациями и внутренний локус контроля в отношении здоровья [46]. При использовании Личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) исследователи обнаружили, что больным АГ свойственен смешанный тип реагирования на болезнь, с тревожной симптоматикой [47].

Многообещающим направлением в исследовании внутренней картины болезни (ВКБ) является изучение каузальной репрезентации болезни. Отмечено, что больные АГ имеют достаточно полное представление о причинах развития заболевания. Женщины в большей мере по сравнению с мужчинами склонны акцентировать внимание на психологические факторы развития АГ, мужчины — на неправильный образ жизни [48]. И.А. Кельмансон отмечает, что осознание причин заболевания можно рассматривать как одну из адаптивных составляющих ВКБ [48]. Еще одним перспективным направлением исследования ВКБ является применение анализа речи, что в опытных руках клинициста позволит усовершенствовать процесс диагностики, лечения и реабилитации больных [49].

В целом можно отметить, что больные АГ ввиду их личностных особенностей невротически реагируют на болезнь. С практической точки зрения необходимо оказывать особую психологическую и медицинскую поддержку больным с высоким уровнем невротической симптоматики.

4. Приверженность лечению и качество жизни больных

Психосоматический статус больных АГ имеет важное значения в процессе лечения АГ и выбора антигипертензивной терапии [50]. Специалисты Новосибирского государственного университета в крупном исследовании отметили, что учет этих факторов в лечении позволяет снизить осложнения АГ. Пациенты с АГ с преобладанием флегматических и меланхолических черт с высокой тревожностью являются группой риска тяжелого течения АГ [50]. Однако легкая тревога у больных АГ способствует лучшей приверженности лечению (комплаенсу) [17].

Среднестатистические данные показывают, что удовлетворенность жизнью (опросник SWLS) у больных АГ ниже, чем у лиц без АГ [12]. Особое значение в медицинской практике имеет изучение качества жизни (КЖ). У мужчин с АГ в Российской Федерации КЖ выше, чем у женщин [51]. В Польше у лиц с АГ наблюдается иная тенденция [52], согласно данным других исследователей, гендерные особенности не всегда дифференцируют КЖ [53]. С возрастом КЖ больных снижается [51–53]. По данным польского исследования, качество жизни у 38,8% больных после диагностирования АГ снизилось, не изменилось у 50,5%, а у 10,7% — повысилось [52]. С увеличением степени АГ качество жизни ухудшается [54]. Наиболее важные данные касаются положительной связи длительности заболевания и количества принимаемых лекарств, что значительно определяет КЖ [52, 53]. Ю.А. Баланова и др. отмечают необходимость управления приверженностью лечению АГ через диспансерное наблюдение и про-

ведение школ здоровья для пациентов [51]. Под редакцией Р.Г. Оганова была разработана программа такой школы, изложенная в руководстве [55]. Проведение образовательных программ значительно повышает КЖ [54].

5. Заключение

Как указывал Б.Д. Карвасарский, патогенными для личности являются лишь те факторы, которые затрагивают особо значимые, эмоционально насыщенные отношения индивида и вызывают у личности с определенным психофизиологическим статусом индивидуальную к ним “невыносимость”, что провоцирует развитие заболеваний психосоматической природы и иных невротических расстройств [56]. В настоящее время не наблюдается масштабных системных исследований, рассматривающих трехкомпонентное единство “диспозиция — личность — ситуация” в развитии заболеваний. Именно в рамках масштабных исследований необходима выработка методологических принципов учета индивидуально значимых психопатогенных ситуационных факторов. Иная же ситуация наблюдается при оказании личностно-ориентированной психологической помощи с использованием клинко-психологического метода, где важное значение приобретает изучение системы отношений личности, особенностей ее жизненного пути и тех психосоматических особенностей, которые могут быть связаны с развитием болезни.

Несмотря на отсутствие масштабных системно рассматривающих АГ научных работ, на основе проведенных исследований можно заключить, что неадаптивная реакция личности (в особенности дисфункциональная регуляция эмоций) на трудные жизненные ситуации в условиях хронического стресса и повышенная кардиологическая стресс-реактивность являются наиболее значимыми факторами, связанными с АГ. Не отрицая роли факторов образа жизни (питание, физическая активность и т.п.), следует подчеркнуть их модулирующую роль в течении АГ, что широко обсуждается в научных работах [10, 57]. В научно-практических целях видится перспективным особое внимание уделить поиску психофизиологических коррелятов дисфункциональной регуляции эмоций у больных АГ и у лиц с предгипертензией. С психологической точки зрения заслуживают внимания исследования динамики использования адаптивных и неадаптивных стратегий регуляции эмоций в стрессовых ситуациях [58] в зависимости от психофизиологического статуса пациентов с АГ в процессе медикаментозного лечения и оказания им психологической помощи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059> (22 December 2019).
- Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
- Alekhin AN, Dubinina EA. New European guidelines for the management of arterial hypertension: the perspective of a clinical psychologist. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2018;24(6):628-30. (In Russ.) Алехин А. Н., Дубинина Е. А. Новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии: взгляд медицинского психолога. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):628-30. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-628-630.
- Schyolkova OYu. The main areas of research activities in St. Petersburg school of medical (clinical) psychology. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology*. 2012;1:53-90. (In Russ.) Щелкова О. Ю. Основные направления научных исследований в Санкт-Петербургской школе медицинской (клинической) психологии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2012;1:53-90.
- Schyolkova OYu. The tasks of psychological diagnosis in the clinical medicine. *Bulletin of the South Ural State University. Series Psychology*. 2008;32(132):81-90. (In Russ.) Щелкова О. Ю. Задачи психологической диагностики в клинической медицине. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2008;32(132):81-90.
- Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(2):128-43. (In Russ.) Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(2):128-43. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.
- Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. 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*. 2018;24(2):183-92. (In Russ.) Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А. и др. 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):183-92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-183-192.
- Ageenkova EK. Psychosomatic aspects of development cardiovascular diseases. (Historical review). *Journal of the Belarusian State University. Series 3*. 1999;2:56-60. (In Russ.) Агеенкова Е. К. Психосоматические аспекты развития сердечно-сосудистых заболеваний. (История вопроса). *Вестник Белорусского государственного университета. Серия 3*. 1999;2:56-60.
- Ageenkova EK. Volitional prolongation of psychoemotional stress as a risk factor for cardiovascular diseases. *Personality in a changing world: health, adaptation, development*. 2016;4(15):98-103. (In Russ.) Агеенкова Е. К. Произвольное пролонгирование психоэмоционального стресса как фактор риска сердечнососудистых заболеваний. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2016;4(15):98-103. doi:10.23888/humJ2016498-103.
- Chachaj A, Małyszczak K. Czy określone cechy osobowości mogą prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego? *Nadciśn Tętn*. 2008;12(4):300-8.
- Strelau J. *Psychologia temperamentu*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2009. p. 500. ISBN 978-83-01-13423-5.
- Bereza B. Ocena poziomu wybranych cech osobowości i jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn Tętn*. 2013;17(2):1-4.
- Chachaj A, Małyszczak K, Poręba R, et al. Wybrane cechy osobowości osób z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn Tętn*. 2006;10(6):532-7.
- Chachaj A, Małyszczak K, Kucharski W, et al. Personality characteristics of patients with essential hypertension. *Clinical and Experimental Medical Letters*. 2009;50(2):93-7.
- Małyszczak K, Pyszel A, Szuba A. Neurotyzm u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Post Psychiatr Neurol*. 2007;16(1):49-52.
- Atroszko P, Kowalczyk J, Kowalczyk W. Cechy osobowości związane z emocjami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — badanie pilotażowe. *Nadciśn Tętn*. 2013;17(1):30-7.
- Abdumalikova FB, Nazarova MM, Daminov DSh, et al. Assessment of psychoemotional characteristics of compliance in patients with arterial hypertension depending on the psychological and typological traits. *International Scientific Journal "Internauka"*. 2017;3(25):52-4. (In Russ.) Абдумаликова Ф. Б., Назарова М. М., Даминов Д. Ш. и др. Оценка психоэмоциональных характеристик комплаентности пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от психологических и типологических свойств личности. *Международный научный журнал "Интернаука"*. 2017;3(25):52-4.
- Małyszczak K, Pyszel A, Szuba A. Cechy osobowości związane z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. *Post Psychiatr Neurol*. 2009;18(2):127-32.
- Izdebski P, Żbikowska K, Kotyśko M. Przegląd teorii aprobaty społecznej. *Acta Universitatis Lodzianensis. Folia Psychologica*. 2013;17:5-20.
- Antropova ON, Osipova IV. Reactivity to psychoemotional stress: clinical aspects in hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2018;24(2):145-50. (In Russ.) Антропова О. Н., Осипова И. В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):145-50. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150.
- Pietraszkiewicz T, Borodulin-Nadzieja L, Salomon E. Reakcje układu krążenia na stres psychoemocjonalny u nastolatków. *Nowiny Lek*. 2008;77(4):286-9.
- Sumin AN, Sumina LY, Vasilyeva N. Factors determining stress-reactivity of hemodynamics in the adolescents. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2008;14(2):165-71. (In Russ.) Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Васильева Н. Д. Стресс-реактивность гемодинамики у подростков и факторы, ее определяющие. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(2):165-71. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-2-165-171.
- Kuvshinov DY, Tarasenko NP. Indices of neurodynamics of stress-reactivity in adolescent people with different types of coronary behavior. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;8(1):30-5. (In Russ.) Кувшинов Д. Ю., Тарасенко Н. П. Показатели нейродинамики и стресс-реактивности у лиц юношеского возраста с разными типами коронарного поведения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;8(1):30-5. doi:10.20538/1682-0363-2009-1-30-35.
- Sumin AN, Sumina LY, Krasilova TA, et al. Endothelial stress response in hypertensive patients with type D personality. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2011;17(5):467-73. (In Russ.) Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Красилова Т. А. и др. Стресс-реактивность эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией с типом личности Д. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(5):467-73. doi:10.18705/1607-419X-2011-17-5-467-473.
- Sumin AN, Sumina LY, Barbarash NA. Stress-related hemodynamic response in healthy young individuals with Type D personality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):70-6. (In Russ.) Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Барбараш Н. А. Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности Д у здоровых лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):70-6. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-70-76.
- Antropova ON, Osipova IV, Kondakov VD. Increased stress-reactivity of males with high normal blood pressure and hypertension: influence on the vessels. *Russ J Cardiol*. 2017;4(18):22. (In Russ.) Антропова О. Н., Осипова И. В., Кондаков В. Д. Повышенная стресс-реактивность у мужчин с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией: есть ли влияние на сосуды? *Российский кардиологический журнал*. 2017;4(18):22. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-18-22.
- Popiolek I, Gawlik I, Siga O, et al. Sense of coherence and hypertensive target organ damage. *Psychiatr. Pol*. 2019;53(5):1021-36. doi:10.12740/PP/95091.
- Frolova NL, Chutko LS, Surushkina Slu. Psychoautonomic disorders in patients with hypertension, stage I and possibilities of their treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2013;113(9):43-7. (In Russ.) Фролова Н. Л., Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю. Психовегетативные нарушения у больных гипертонической болезнью I стадии и возможность их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013;113(9):43-7.
- Kozlovsky VI, Simanovich AV. Life quality and the level of anxiety as risk factors for the development of adverse events in patients with arterial hypertension of the 2nd degree. *Vestnik VGMU*. 2014;13(4):54-62. (In Russ.) Козловский В. И., Симанович А. В. Качество жизни и уровень тревожности как факторы риска развития неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени. *Вестник ВГМУ*. 2014;13(4):54-62.
- Małyszczak K, Pyszel A, Szuba A. Podskala Kwestionariusza Aleksytymii Bermonda-Vorsta związana z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. *Post Psychiatr Neurol*. 2007;16(1):43-7.
- Piotrowska-Półrolnika M, Holas P, Krejtz I, et al. Relationship between alexithymia and variability of blood pressure measured with ABPM in hypertensive patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;60:1-5. doi:10.1016/j.genhosppsych.2019.04.014.
- Consoli SM, Lemogne C, Roch B, et al. Differences in Emotion Processing in Patients With Essential and Secondary Hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):515-21. doi:10.1038/ajh.2010.9.
- Gaus EV, Pronenko EA, Vasilyeva OS. Targets of Psychological Work for High Alexithymia People. *RUDN Journal of Psychology and Pedagogics*. 2019;16(1):55-70. (In Russ.) Гаус Э. В., Проненко Е. А., Васильева О. С. Мишени психологической работы с людьми, имеющими высокий уровень алекситимии. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика*. 2019;16(1):55-70. doi:10.22363/2313-1683-2019-16-1-55-70.
- Płowska D, Czernikiewicz A. Aleksytymia — ciągle wiele pytań. Część I. Definiowanie aleksytymii. *Psychiatria*. 2006;3(1):1-7.
- Płowska D, Hnat L, Grzesiewska J, et al. Aleksytymia — ciągle wiele pytań. Część II. Aleksytymia w wybranych zaburzeniach psychicznych i somatycznych. *Psychiatria*. 2006;3(1):8-14.
- Ageenkova EK, Larionov PM. New opportunities for studying the life scenario in the process of psychological counseling. *Dialog*. 2018;3(50):18-31. (In Russ.) Агеенкова Е. К., Ларионов П. М. Новые возможности исследования жизненного сценария в процессе психологического консультирования. *Диалог*. 2018;3(50):18-31.
- Brel EYu. The problem of studying alexithymia in psychological research. *Bulletin of Kemerovo State University*. 2012;3:173-6. (In Russ.) Брель Е. Ю. Проблема изуче-

- ния алекситимии в психологических исследованиях. Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012;3:173-6.
38. Brel EYu. Alexithymia in norm and pathology: psychological structure and possibilities of prevention: thesis of the dissertation for the Doctor of Psychology degree: 19.00.04. Tomsk: Izdatel'skij Dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta, 2018. p. 40. (In Russ.) Брель Е. Ю. Алекситимия в норме и патологии: психологическая структура и возможности превенции: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора психологических наук: 19.00.04. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2018. p. 40. <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000632328> (22 December 2019)
 39. Szcześniak M, Furmańska J, Konieczny K, et al. Dimensions of neurotic personality and its selected predictors in individuals with arterial hypertension. Psychiatr. Pol. 2019;53(4):901-14. doi:10.12740/PP/100373.
 40. Isurina GL, Grandilevskaya IV, Trabczynski PK. Questionnaire KON-2006 — a new method to study neurotic personality traits. Med. psihol. Ross. 2017;6(47). (In Russ.) Исурина Г.Л., Грандильевская И.В., Тромбчиньски П.К. Опросник KON-2006 — новый метод исследования невротических черт личности. Медицинская психология в России. 2017;6(47). http://www.mprj.ru/archiv_global/2017_6_47/nomer08.php (22 December 2019)
 41. Steuden S, Januszewska I. Typy kompetencji emocjonalnych i regulacja emocji u osób z chorobą nadciśnieniową. Przegląd Psychologiczny. 2015;3:325-40.
 42. Duan S, Liu Y, Xiao J, et al. Cognitive emotion regulation questionnaire in hypertensive patients. Journal Of Central South University. Medical Sciences. 2011;36(6):532-8. doi:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.010.
 43. Xiao J, Yao S, Zhu X, et al. A Prospective Study of Cognitive Emotion Regulation Strategies and Depressive Symptoms in Patients with Essential Hypertension. Clin Exp Hypertens. 2011;33(1):63-8. doi:10.3109/10641963.2010.531832. Epub 2010 Dec 19.
 44. Symonides B, Holas P, Schram M, et al. Does the control of negative emotions influence blood pressure control and its variability? Blood Pressure. 2014;23:323-9. doi:10.3109/08037051.2014.901006.
 45. Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, et al. Arterial hypertension specific patient-reported outcome measure. Part I: development and primary evaluation. Russ J Cardiol. 2019;6(6):54-60. (In Russ.) Ионов М.В., Звартан Н.Э., Дубинина Е.А. и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка. Российский кардиологический журнал. 2019;6(6):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-54-60.
 46. Opuchlik K, Wrzesińska M, Kocur J. Ocena poziomu stylów radzenia sobie ze stresem i poczucia umiejscowienia kontroli zdrowia u osób z chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym. Psychiatr. Pol. 2009;43(2):235-45.
 47. Grigoryeva IV, Evseyenko VV, Grigoryev VI, et al. Features of inward disease pattern in patients with arterial hypertension. Problems of health and the environment. 2011;3(29):61-5. (In Russ.) Григорьева И.В., Евсеенко В.В., Григорьев В.И. и др. Особенности внутренней картины болезни пациентов с артериальной гипертензией. Проблемы здоровья и экологии. 2011;3(29):61-5.
 48. Kelmanson IA. Causal disorder representation of men and women with a diagnosed essential arterial hypertension. Med. psihol. Ross. 2018;10(2). (In Russ.) Кельмансон И.А. Каузальная репрезентация заболевания у мужчин и женщин с диагностированной эссенциальной артериальной гипертензией. Медицинская психология в России. 2018;10(2). doi:10.24411/2219-8245-2018-12100.
 49. Bukharov IaM, Golubev MV. Linguistic image of the disease as exemplified by essential hypertension: the main semantic clusters of adjectives. Voprosy kuroortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. 2012;89(5):20-3. (In Russ.) Бухаров Я.М., Голубев М.В. Языковая картина болезни при эссенциальной гипертензии: основные семантические кластеры прилагательных. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012;89(5):20-3.
 50. Usenko AG, Velichko NP, Usenko GA, et al. Characteristics of activity of the central nervous system in patients with arterial hypertension depending on the psychomotor status and treatment. Klinicheskaya Meditsina. 2013;91(2):18-25. (In Russ.) Усенко А.Г., Величко Н.П., Усенко Г.А. и др. Показатели активности центральной нервной системы у больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса и лечения. Клиническая медицина. 2013;91(2):18-25.
 51. Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (by data from populational study ESSE-RF). Russ J Cardiol. 2016;9(9):7-13. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2016;9(9):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.
 52. Sawicka K, Wieczorek A, Łuczak R, et al. Ocena wybranych aspektów jakości życia w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):161-78. doi:10.5281/zenodo.164945.
 53. Klarkowska M, Antczak A. Ocena jakości życia i zadowolenia ze zdrowia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu. 2017;1:47-68. doi:10.21784/lwP.2017.003.
 54. Li VV. Quality of life of patients with the arterial hypertension and its dynamics when carrying out the educational program. Science & Healthcare. 2014;1:34-6. (In Russ.) Ли В.В. Качество жизни больных артериальной гипертензией и его динамика при проведении образовательной программы. Наука и здравоохранение. 2014;1:34-6.
 55. Oganov RG. Arterial hypertension. School Health: Guidance. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. p. 192. (In Russ.) Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия. Школа здоровья: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. p. 192. ISBN 978-5-9704-0696-0.
 56. Karvasarsky BD. Psychotherapeutic Encyclopedia. St. Petersburg: Piter, 2006. p. 944. (In Russ.) Карвасарский Б.Д. Психотерапевтическая энциклопедия. Санкт-Петербург: Питер, 2006. p. 944. ISBN 5-318-00694-9.
 57. Trudel-Fitzgerald C, Gilsanz P, Mittleman MA, et al. Dysregulated Blood Pressure: Can Regulating Emotions Help? Curr Hypertens Rep. 2015;17(12):92. doi:10.1007/s11906-015-0605-6.
 58. Rasskazova EI, Leonova AB, Pluzhnikov IV. Validation of the Russian version of Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ). Moscow University Psychology Bulletin. 2011;4(4):161-79. (In Russ.) Рассказова Е.И., Леонова А.Б., Плужников И.В. Разработка русскоязычной версии опросника когнитивной регуляции эмоций. Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2011;4(4):161-79.

Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19[#]

Рабочая группа: Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Григорьева Н. Ю., Дупляков Д. В., Звартау Н. Э., Козилова Н. А., Лебедев Д. С., Мальчикова С. В., Медведева Е. А., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Орлова Я. А., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Петрова М. М., Ребров А. П., Ситникова М. Ю., Соловьева А. Е., Тарловская Е. И., Трукшина М. А., Федотов П. А., Фомин И. В., Хрипун А. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Явлов И. С., Яковлев А. Н.

Рецензенты: Беленков Ю. Н., Галявич А. С., Недошивин А. О., Абдуллаев А. А., Барбараш О. Л., Васюк Ю. А., Габинский Я. Л., Глезер М. Г., Голухова Е. З., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Либиш Р. А., Лопатин Ю. М., Мацкеплишвили С. Т., Недогода С. В., Погосова Н. В., Поздняков Ю. М., Попов С. В., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Якушин С. С.

[#] Данное руководство актуально на 01.04.2020. Следите за обновлениями информации на сайте Российского кардиологического общества www.scardio.ru

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Конради А. О. * — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Арутюнов Г. П. — д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Баутин А. Е. — д.м.н., доцент, зав. НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5031-7637, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Дупляков Д. В. — д.м.н., заместитель главного врача НИИ по медицинской части ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, директор, Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Козилова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Пермского ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Лебедев Д. С. — д.м.н. профессор РАН, з.д.н., руководитель научно-исследо-

вательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Михайлов Е. Н. — д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Певзнер Д. В. — д.м.н., зав. блоком интенсивной терапии, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Тарловская Е. И. — д.м.н., зав. кафедрой терапии и кардиологии Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Трукшина М. А. — н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности института сердца и сосудов, врач-кардиолог консультативного диагностического центра, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-3597-6794, Федотов П. А. — к.м.н., в.н.с. НИО сердечной недостаточности, зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО

Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Хрипун А. В. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, директор областного сосудистого центра ГБУ РО РОКБ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Явелов И. С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5656-3978.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ahleague@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АРНИ — антагонисты рецепторов неприлизина, ДЛАСис — систолическое давление в легочной артерии, ДЛП — давление в левом предсердии, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КТ — компьютерная томография, КОЛ — кардиогенный отек легких, КСО — конечный систолический объем, КШ — кардиогенный шок, МНО — международное нормализован-

ное отношение, МОК — минутный объем кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнСТ — острый коронарный синдром без подъема ST, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом ST, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПДКВ — положительное давление конца выдоха, ПЖ — правый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СИ — сердечный индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЦВД — центральное венозное давление, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид.

Рукопись получена 23.03.2020

Рецензия получена 30.03.2020

Принята к публикации 31.03.2020



Для цитирования: Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Григорьева Н. Ю., Дупляков Д. В., Звартау Н. Э., Козиолова Н. А., Лебедев Д. С., Мальчикова С. В., Медведева Е. А., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Орлова Я. А., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Петрова М. М., Ребров А. П., Ситникова М. Ю., Соловьева А. Е., Тарловская Е. И., Трушкина М. А., Федотов П. А., Фомин И. В., Хрипун А. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Явелов И. С., Яковлев А. Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801

Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic[#]

Authors/Task Force Members: Shlyakho E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., Arutyunov A. G., Bautin A. E., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Grigoryeva N. Yu., Duplyakov D. V., Zvartau N. E., Kozioleva N. A., Lebedev D. S., Malchikova S. V., Medvedeva E. A., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M., Orlova Ya. A., Pavlova T. V., Pevsner D. V., Petrova M. M., Rebrov A. P., Sitnikova M. Yu., Solovyova A. E., Tarlovskaya E. I., Trukshina M. A., Fedotov P. A., Fomin I. V., Khripun A. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Yavelov I. S., Yakovlev A. N.

Document Reviewers: Belenkov Yu. N., Galyavich A. S., Nedoshivin A. O., Abdullaev A. A., Barbarash O. L., Vasyuk Yu. A., Gabinsky Ya. L., Glezer M. G., Golukhova E. Z., Karpov R. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Matskeplishvili S. T., Nedogoda S. V., Pogossova N. V., Pozdnyakov Yu. M., Popov S. V., Chumakova G. A., Shalnova S. A., Yakushin S. S.

[#]This guidelines is current as of 01.04.2020. Follow the information updates on the website of the Russian Society of Cardiology www.scardio.ru

Key words: COVID-19, cardiovascular diseases, prevention, acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: not.

Shlyakho E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Bautin A. E. ORCID: 0000-0001-5031-7637, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Grigoryeva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Kozioleva N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Pevsner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Solovyova A. E. ORCID: 0000-

0002-0013-0660, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Trushkina M. A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Khripun A. V. ORCID: 0000-0001-6765-2837, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978.

Received: 23.03.2020 **Revision Received:** 30.03.2020 **Accepted:** 31.03.2020

For citation: Shlyakho E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., Arutyunov A. G., Bautin A. E., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Grigoryeva N. Yu., Duplyakov D. V., Zvartau N. E., Kozioleva N. A., Lebedev D. S., Malchikova S. V., Medvedeva E. A., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M., Orlova Ya. A., Pavlova T. V., Pevsner D. V., Petrova M. M., Rebrov A. P., Sitnikova M. Yu., Solovyova A. E., Tarlovskaya E. I., Trukshina M. A., Fedotov P. A., Fomin I. V., Khripun A. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Yavelov I. S., Yakovlev A. N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801

Введение

В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые часто встречаются в популяции. Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы, особенно, в случае тяжёлого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных с ССЗ.

Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объёмом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным вопросам и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов. В то же время инициированы сотни рандомизированных клинических исследований, которые позволят дать убедительные ответы на имеющиеся вопросы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов.

Представленный документ отражает позицию, основанную на имеющихся данных, и будет обновляться по мере получения новых доказательств.

О новой коронавирусной инфекции

- Коронавирусы (Coronaviridae) — большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома.

- SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019г и вызывающий опасное инфекционное заболевание — COronaVIrus Disease 2019 (COVID-19).

- Одноцепочечный РНК-содержащий вирус.

- Основные пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Возможность и значимость фекально-орального пути изучается ввиду подтвержденного выделения жизнеспособного вируса в кале.

- Инфицирование клетки хозяина через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего

фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника (вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов).

- Возможна передача от заболевших лиц и бессимптомных носителей.

- Устойчивость вируса в окружающей среде: в аэрозоле на протяжении 3 ч; на поверхностях из пластика до 72 ч, из нержавеющей стали — 48 ч, из меди — 4 ч, на картоне — 24 ч. Обсуждается устойчивость до 17 дней, согласно результатам исследования вспышки на двух круизных лайнерах.

- Длительность выделения вируса у заболевших зависит от формы заболевания. В среднем выделение из респираторных отделов — около 10 дней при легкой форме, 7-12 дней при умеренных, 14 дней и более — при тяжелых. Обсуждается более длительное выделение вируса при нетяжелых формах, однако жизнеспособность вируса при этом не подтверждена.

- Инкубационный период: в среднем 4-5 дней (от 2 до 7), достигает 24 дней. У 97,5% пациентов основные симптомы развиваются в течение 11,5 дней после заражения.

- Клиническая картина, течение заболевания:

- 80% легкое течение, 15% — тяжелое, 5% — критически тяжелое.

- Неспецифические симптомы (при легких формах): лихорадка (44-98%), кашель (46-82%), одышка (20-64%), симптомы со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носа (5-25%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (10%; обычно манифестируют до появления респираторных симптомов).

- При тяжелых формах: пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, шок, цитокиновый шторм.

- Причины госпитализации в отделение интенсивной терапии: дыхательная недостаточность с гипоксией (сообщения о быстром ухудшении и потребности в интубации в течение 12-24 ч), шок (редко, но может развиться на поздних стадиях). Среднее время от появления симптомов до поступления ~10 дней.

- Прединдикторы неблагоприятного прогноза:

- Демографические: возраст >65 лет, мужской пол;

- Сопутствующие заболевания: ССЗ (включая артериальную гипертензию (АГ)), заболевания легких, сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования, иммуносупрессия;

- Результаты лабораторных исследований: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, D-димера;

- Высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Последовательная оценка органной недостаточности).

- Летальность: колеблется от 1 до 5% (уровень существенно различается в зависимости от страны, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинских ресурсов, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением).

- Причины смерти:
 - ~53% дыхательная недостаточность;
 - ~33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности (СН);
 - ~7% СН.

Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ

- Любой инфекционный процесс может спровоцировать развитие острых и обострение хронических ССЗ.

- Наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции.

- Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД.

Частота и исходы при сочетании COVID-19 и ССЗ при COVID-19

- АГ и СД — наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19.

- У пациентов с тяжелым течением (в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), смерть) — более высокая частота ССЗ.

- Более высокая летальность у пациентов с ССЗ. В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 (n=72314), при наличии АГ она составила 6%, СД — 7,3%, ССЗ — 10,5%.

- Механизмы этих ассоциаций неясны. Обсуждаются:

- Более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста (согласно имеющимся отчетам Китая, США и Италии, наиболее высокая смертность наблюдается у пожилых).

- Функциональные нарушения иммунной системы.

- Повышенные уровни АПФ2.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

- При COVID-19 в одном исследовании (n=41) отмечалось миокардиальное повреждение (диагностированное на основании повышения высокочувствительного тропонина I), в другом исследовании (n=138) — острое кардиальное повреждение (7,2%

случаев), шок (8,7%) и аритмии (16,7%), большинство из пациентов с этими осложнениями требовали интенсивной терапии.

Ухудшение течения хронических ССЗ при респираторных вирусных инфекциях

- Декомпенсация вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва.

- Высокий риск осложнений вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении у пациентов с СН и ИБС характеризуются особенно высоким риском, при этом рекомендуются препараты, стабилизирующие бляшки, такие как статины.

- Риск тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления, использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может способствовать снижению риска.

- Развитие полиорганной недостаточности, вероятно, опосредованное провоспалительным цитокиновым ответом при вирусных инфекциях.

Острое миокардиальное/кардиальное повреждение при COVID-19

- Поражение сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19.

- Возможные механизмы:

- Сигнальные пути АПФ2, вовлеченные в каскад повреждения сердца (снижение экспрессии АПФ2, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС));

- Патологический системный воспалительный ответ, который проявляется “цитокиновым штормом”, вызванным дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, приводит к полиорганной недостаточности, и в т.ч. к поражению сердечно-сосудистой системы;

- Дыхательная дисфункция и гипоксия (окислительный стресс, внутриклеточный ацидоз и повреждение митохондрий), приводящие к повреждению кардиомиоцитов;

- Дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва;

- Риск разрыва атеросклеротической бляшки вследствие вирус-индуцированного воспаления;

- Риск тромботических осложнений (например, тромбоза стента) ввиду прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления;

- Микроваскулярное повреждение, вследствие гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий.

Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений

- Неясно, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. 12-летнее наблюдение пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, продемонстрировало изменения липидного обмена по сравнению с пациентами без анамнеза данной инфекции. Учитывая, что SARS-CoV-2 имеет структуру, аналогичную SARS-CoV, этот новый вирус может также вызвать метаболические нарушения, что требует оценки при ведении пациентов с COVID-19.

- Нередко смертность определяется вовлечением других органов (например, легких). Необходим междисциплинарный подход при ведении тяжелых случаев и длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами.

Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией

- Обсуждается ассоциированное с противовирусной терапией поражение сердца при лечении COVID-19 (см. раздел Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и ССЗ). Поэтому при лечении COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов, необходим регулярный мониторинг риска кардиотоксичности.

Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19**Общие рекомендации по оценке кардиального статуса при пандемии COVID-19**

- Грамотное распределение потоков пациентов и очередности выполнения вмешательств. Рассмотреть возможность отложить/перенести любое исследование или процедуру, которые вряд ли напрямую повлияют на выбор тактики ведения или исходы в течение следующих нескольких месяцев.

- Решения о том, какие исследования/процедуры выполнять (или не выполнять), должны основываться на индивидуальной оценке риска с учетом клинического статуса пациента и должны быть задокументированы в медицинской карте.

- Предпочтительное выполнение исследований, которые могут проводиться альтернативными способами или дистанционно.

- Использование телемедицинских технологий и изолированных рабочих станций для чтения и интерпретации для обеспечения социального дистанцирования и ограничения риска вирусного воздействия на персонал.

- Телеметрия (удаленный мониторинг) должна использоваться для всех пациентов в критическом состоянии.

- Усилия по поддержанию здоровья персонала, выполняющего исследование, технического персонала и обследуемых пациентов. Использование

средств индивидуальной защиты с учетом вида исследования, статуса пациента по инфекции COVID-19, места выполнения исследования.

- Опрос пациентов и посетителей при записи на обследование/прием и на входе в медицинское учреждение на симптомы острого респираторного заболевания (лихорадка, кашель, затрудненное дыхание) или желудочно-кишечные симптомы и вероятность заражения SARS-CoV-2 в последние 2 недели.

- Социальное дистанцирование — расстояние не менее 1,8 м между людьми в месте ожидания исследования и в кабинете/на рабочем месте, насколько это возможно.

- Заболевшие работники должны оставаться дома.

- Соблюдение гигиенических правил пациентом, техническим персоналом и специалистами. При недоступности мыла и воды — использование дезинфицирующего средства для рук, содержащего не менее 60% спирта. Соблюдение стандартных мер предосторожности для инфекций, передаваемым воздушно-капельным путем.

- Увеличение интервалов между исследованиями для обеспечения достаточного времени для обработки оборудования.

- Разработка локальных протоколов и стандартных операционных процедур в отдельных учреждениях.

Контроль симптомов

- Настороженность в отношении COVID-19 у пациентов, впервые обратившихся к врачу с жалобами на сердцебиение и чувство стеснения в груди.

- Оценка сопутствующих респираторных симптомов (лихорадка и кашель) и эпидемиологического анамнеза.

Электрокардиография

- При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния.

- Перед началом лечения азитромицином, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром+ритонавиром — оценка продолжительности интервала QT, скорректированного по формуле Bazett (QTc), она не должна превышать 480 мс; далее мониторинг 1 раз в 5 дней или при появлении жалоб.

- Ежедневная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) при тяжелой форме COVID-19.

- По возможности — печать ЭКГ осуществлять с внутреннего монитора, чтобы минимизировать контаминацию оборудования.

Контроль уровня биомаркеров

- Роль различных лабораторных маркеров в оценке тяжести клинического статуса и прогноза у пациентов с COVID-19 в настоящее время изучается.

- Следует рассмотреть регулярный контроль уровня тропонина (ежедневно в ОРИТ, через день — у ста-

ционарных пациентов) для выявления пациентов группы риска.

— Изолированного повышения тропонина недостаточно для диагностики инфаркта миокарда (ИМ), необходимо учитывать клинические проявления, изменения ЭКГ, данных эхокардиографии (ЭхоКГ). Частота острого ИМ 1 типа при COVID-19 низкая.

- Более высокие уровни интерлейкина-6, D-димера, глюкозы, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови являются маркерами тяжести COVID-19 и могут быть использованы для стратификации риска и определения тактики ведения пациентов.

— Диагностика тромботических осложнений согласно действующим рекомендациям.

- BNP или NT-proBNP — биомаркеры миокардиального стресса, часто повышаются у пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями. Клиническая значимость этих изменений неясна.

— Повышение BNP или NT-proBNP не должно служить основанием для изменения/интенсификации терапии СН в отсутствие клинических оснований.

— Проведение ЭхоКГ у пациентов с COVID-19 и повышением натрийуретических пептидов следует ограничить случаями, когда результаты исследования предположительно могут повлиять на исход.

ЭхоКГ

- Не рекомендовано рутинное выполнение в условиях пандемии COVID-19.

- Использование только по показаниям, при условии, что результаты исследования обеспечат клиническую пользу:

- Ухудшение в клиническом состоянии пациента;
- Значительное повышение уровня тропонина;
- Значимые изменения на ЭКГ;
- Шок;
- СН *de novo*;
- Развившаяся стойкая аритмия.

- Ограничить продолжительность исследования за счёт участия только опытного персонала, использования сокращённых протоколов, направленных на решение конкретной клинической задачи;

- Выполнять исследование по месту оказания помощи для снижения риска распространения инфекции, связанного с транспортировкой пациента;

- Запись исследования для возможности дистанционной интерпретации результата, привлечения других экспертов к анализу;

- Чреспищеводную ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ по возможности отложить;

- Ограничить участие в исследованиях у пациентов с подозреваемым/подтверждённым COVID-19 у медицинского персонала из групп высокого риска:

- В возрасте старше 60 лет;
- С хроническими ССЗ;
- С бронхолёгочной патологией;

- Беременных;

- С компрометированным иммунным статусом.

Ультразвуковое исследование легких

- Рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики одышки, оценки характера, выраженности поражения легочной ткани и динамики, особенно в условиях недоступности компьютерной томографии (КТ) легких.

Нагрузочное тестирование

- Нагрузочные тесты как правило не рекомендуются у лиц с активной инфекцией COVID-19;

- Любой вопрос о возможности выполнения нагрузочных тестов должен решаться кардиологом.

КТ и магнитно-резонансная томография

- Необходимо оценить целесообразность проведения исследования в каждом конкретном случае. У пациентов с подозрением на инфицирование и у пациентов с подтвержденной COVID-19 польза от КТ сердца в большинстве клинических сценариев, вероятно, будет ниже, чем риск воздействия и заражения медицинского персонала. Эти случаи должны рассматриваться на индивидуальной основе.

- КТ сердца может быть предпочтительным методом обследования для исключения ИБС или коронарной анатомии высокого риска (по сравнению с коронарной ангиографией), для исключения тромбоза ушка левого предсердия и внутрисердечного тромбоза до выполнения кардиоверсии (по сравнению с чреспищеводной ЭхоКГ).

- Срочное выполнение КТ сердца рекомендуется в следующих ситуациях:

- Острая боль в грудной клетке с достаточной клинической вероятностью ИБС;

- Стабильная боль в грудной клетке с высоким риском осложнений или при подозрении на коронарную анатомию высокого риска;

- Пациенты, требующие срочного вмешательства (например, транскатетерной имплантации/реконструкции аортального или митрального клапанов, закрытия ушка левого предсердия);

- Оценка состояния ушка левого предсердия при острой фибрилляции предсердий перед восстановлением синусового ритма;

- Острое развитие кардиомиопатии в стационаре при низкой-промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда КТ сердца может изменить тактику ведения;

- Оценка дисфункции искусственного левого желудочка (ЛЖ);

- Острая симптомная дисфункция протеза клапана, инфекционный эндокардит, перивальвулярное поражение при инфекционном эндокардите, возможный абсцесс клапана;

- Вновь выявленные образования сердца, предположительно, злокачественные, при необходимости планирования биопсии или хирургического вмешательства;

— Исключение тромбоза ЛЖ при сомнительной ЭхоКГ, когда альтернативные диагностические исследования (например, магнитно-резонансная томография (МРТ)) невозможны.

Заболевания сердечно-сосудистой системы при COVID-19

АГ

- Больным с АГ не рекомендуются плановые визиты к терапевту и кардиологу, при наличии технической возможности они могут быть заменены на телемедицинские консультации и телемониторинг.

- Коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций.

- Для пациентов на ИВЛ и парентеральном питании целесообразно отменять таблетированные препараты и проводить коррекцию АД парентерально в зависимости от данных мониторинга.

- Следует избегать избыточного снижения АД, особенно <110/70 мм рт.ст.

- Поскольку не установлен целевой уровень АД для больных COVID-19, следует использовать стандартные целевые уровни АД для пациентов с учётом возраста и коморбидной патологии.

- Несмотря на то, что на сегодняшний день ассоциация тяжелого течения инфекции и плохого прогноза с приемом блокирующих РААС препаратов не доказана, следует собирать анамнез о приеме таких препаратов и рассматривать пациентов на хронической терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния.

Хронические коронарные синдромы

Ассоциированные риски при COVID-19

- Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС.

- Механизмы множественные (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ).

Тактика ведения

- Обобщенного мнения в отношении тактики ведения пациентов с хронической ИБС в условиях пандемии COVID-19 на сегодняшний день нет.

- Ключевые положения:

- Продолжить прием всех рекомендованных препаратов, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, аспирин, блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы). В настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом сердечно-сосудистых препаратов, и вероятностью заражения коронавирусной инфекцией. Возможны лекарственные взаимодействия (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).

- Рассмотреть возможность усиления антитромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.

- Определить пациентов группы риска развития осложнений в краткосрочном периоде, требующих приоритетного внимания.

- Исключить острый коронарный синдром (ОКС) (ЭКГ, анализ уровня тропонина), рассмотреть индивидуально в зависимости от клиники необходимость визуализирующих методов (ЭхоКГ, КТ сердца, коронарной ангиографии). Выполнение КТ сердца может быть предпочтительнее коронарной ангиографии с учетом высокой нагрузки на персонал рентген-ангиографических операционных в условиях высокого потока экстренных пациентов.

ОКС при COVID-19

Частота

- Точных данных о частоте ОКС при COVID-19 нет. Возможна более высокая заболеваемость в период пандемии.

Особенности в период пандемии

- ОКС (острый ИМ и нестабильная стенокардия) — неотложное состояние, характеризующееся сохраняющейся высокой частотой неблагоприятных исходов в период лечения в стационаре и ассоциированное со значимым увеличением риска неблагоприятных событий в отдалённом периоде.

- Высокий риск развития ОКС характерен для тех же категорий пациентов (старшие возрастные группы, сопутствующие АГ, СД, ИБС), что и тяжёлое течение COVID-19 с высоким риском летального исхода.

- Развитие ОКС может быть патогенетически связано с инфекционным процессом и провоцироваться им.

- Специфическое поражение миокарда, характерное для COVID-19 и часто сопровождающееся повышением уровня тропонина, может создавать трудности при дифференциальной диагностике и способствовать гипердиагностике ОКС на фоне коронавирусной инфекции.

- В случае поступления значительного числа пациентов с COVID-19 в условиях относительного дефицита ресурсов системы здравоохранения и необходимости проведения медицинской сортировки поступающих пациентов с ОКС, следует ориентироваться на возможность отложить проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) пациентам невысокого риска при условии проведения в полном объёме консервативной терапии, сохранении доступа к экстренным ЧКВ пациентам высокого риска и с жизнеугрожающими осложнениями.

- В случае появления симптомов ОКС, изменений ЭКГ, повышения уровня тропонина, нарушений локальной сократимости и снижения глобальной

сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациента с тяжёлым течением COVID-19, нуждающегося в лечении в условиях реанимационного отделения, необходима тщательная оценка целесообразности выполнения коронарографии, поскольку в подавляющем большинстве подобных случаев данные изменения не связаны со значимым обструктивным поражением коронарного русла или интракоронарным тромбозом.

- Наличие COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемических мероприятий не должны приводить к ограничению доступа пациентов с ОКС к необходимой медицинской помощи, прежде всего, ЧКВ.

Диагностика

- В условиях распространения коронавирусной инфекции повышение уровня тропонина может определяться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией или ИМ 2 типа, развившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов определения уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины (см. раздел Контроль уровня биомаркеров).

- При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений — типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости ЛЖ, характерные осложнения (нарушения ритма и острая СН).

- Рутинное определение уровня тропонина пациентам без клинических проявлений ОКС, имеющих неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется.

Маршрутизация

- Маршрутизация пациентов с ОКС на уровне региона в условиях эпидемии должна быть пересмотрена.

— В случае наличия в регионе нескольких ЧКВ-центров, расположенных на небольшом расстоянии (например, в пределах одного города) следует рассмотреть возможность направлять пациентов с подтверждённым COVID-19 или высоким риском инфекции (симптомы, установленный контакт с больным) и ОКС в один изолированный ЧКВ-центр;

— При наличии только одного ЧКВ центра, располагающего несколькими рентгеноперационными, одна из них должна быть выделена в изолированную зону для инфицированных пациентов, со строгим разделением потоков пациентов с коронавирусной инфекцией (или её высокой вероятностью) и неинфицированных, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии;

— При наличии одного ЧКВ-центра с одной рентгеноперационной необходимо разделение потоков пациентов в зависимости от эпидемиологического статуса, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии, и внедрение протокола про-

ведения интервенционных вмешательств инфицированным пациентам с соблюдением необходимых мер защиты и проведением заключительной дезинфекции.

- При изменении порядка маршрутизации пациентов с ОКС необходимо учитывать имеющиеся региональные особенности (доступные возможности проведения реперфузионной терапии, дополнительный коечный фонд, возможности амбулаторного наблюдения в случае ранней выписки), текущую эпидемиологическую ситуацию и её прогнозируемую динамику.

- Информирование населения о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при появлении болей в грудной клетке и других симптомов ОКС имеет особую важность в условиях эпидемии и карантинных мероприятий, когда доля пациентов, обратившихся за помощью в поздние сроки заболевания, увеличивается.

- Следует рассматривать прямую транспортировку пациентов наиболее высокого риска в региональные сосудистые центры даже из отдалённых районов.

- Стабильные пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), как и стабильные пациенты с ОКС с сопутствующей COVID-19, могут направляться в региональные стационары без возможности проведения инвазивных вмешательств с целью снижения нагрузки на ведущие стационары региона, осуществляющие оказание высокотехнологичной помощи, с последующим переводом для ЧКВ в случае дестабилизации или рекомендацией отсроченного проведения вмешательства в случае эффективности консервативной терапии.

- Рекомендуется организация региональных консультативных центров для распределения потоков пациентов, в т.ч. в зависимости от вероятности сопутствующего COVID-19, проведения дистанционных консультаций, включая передачу ЭКГ для решения вопроса о целесообразности тромболитической терапии и принятии решения о маршруте госпитализации.

- Рекомендуется организация амбулаторного наблюдения пациентов, выписанных из стационара, с использованием дистанционных технологий, с целью поддержки ранней выписки из стационара пациентов, находящихся в стабильном состоянии.

Противоэпидемические меры при оказании помощи пациентам с ОКС

- Оценку эпиданамнеза, наличия симптомов, характерных для COVID-19 (особенно, одышки), измерение температуры тела необходимо проводить на возможно более ранних этапах оказания помощи, оптимально — на догоспитальном этапе. Больных с высокой вероятностью наличия COVID-19 необходимо госпитализировать в профилированные стационары, при их наличии в регионе.

- В учреждениях на уровне приёмных отделений необходимо организовать оценку поступающих

пациентов с ОКС, более детальную у пациентов в стабильном состоянии. Потоки пациентов с ОКС без симптомов вирусной инфекции или пневмонии, с низкой вероятностью COVID-19, и пациентов с известным контактом с инфицированными и/или симптомами коронавирусной инфекции целесообразно разделить с момента поступления в стационар, однако все экстренно госпитализированные в стационар пациенты, вплоть до лабораторного исключения коронавирусной инфекции, должны рассматриваться как инфицированные.

- Экстренная помощь пациентам должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты, необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с данными мерами задержек.

- Экстренно госпитализируемые с представлением об ОКС пациенты должны подвергаться в стационаре тестированию на COVID-19. У пациентов с отрицательным тестом в стабильном состоянии следует рассматривать раннюю выписку из стационара на амбулаторное наблюдение для увеличения доступности коечного фонда и снижения риска инфицирования в условиях стационара.

Общие рекомендации по тактике ведения

- При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии.

- Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами, однако в настоящее время данная проблема изучена недостаточно для обоснования практических рекомендаций.

ОКС с подъемом сегмента ST

- При ОКС с подъемом ST (ОКСпST) в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать проведение первичного ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар.

- Высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным коронар-

ной ангиографии у пациентов с ОКСпST в сочетании с коронавирусной инфекцией и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения коронарографии пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем, в случае тяжёлого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития ИМ 1 типа низка, и проведение коронарографии в большинстве случаев нецелесообразно.

- Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный стационар или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра, в т.ч. невозможности безопасно выполнить вмешательство в рекомендуемые сроки пациенту с подтверждённой коронавирусной инфекцией или высокой её вероятностью. Ограниченные возможности выполнения первичных ЧКВ инвазивными стационарами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации следует рассматривать как основание для расширения использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

ОКСбпST

- У пациентов с ОКСбпST в сочетании с COVID-19 следует проводить тщательную дифференциальную диагностику и стратификацию риска для определения показаний к проведению коронарографии.

- У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия).

- У пациентов с подтверждённым или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКСбпST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа, предпочтительна первоначальная консервативная стратегия с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции.

- В сравнении с проведением стресс-тестов КТ-коронарная ангиография более предпочтительна для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с представлением об ОКСбпST (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).



Сокращения: КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Нарушения ритма сердца при COVID-19

Частота

- Неспецифическое, учащенное сердцебиение было общим проявлением инфекции у 7,3%, аритмия отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19.
- Аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ, по сравнению с другими стационарными пациентами (44,4% vs 6,9%).

Механизмы

- Причины развития аритмий при COVID-19 не определены, могут быть обусловлены нарушениями метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием ССЗ, так и без их анамнеза (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ).
- Возможный механизм — гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.
- Противовирусные препараты могут приводить к удлинению интервала QT, что требует регулярного ЭКГ-контроля.
- Возникновение злокачественных тахиаритмий при повышении уровня тропонина должно вызывать подозрение в отношении наличия у пациента миокардита.

Диагностика

- Регистрация ЭКГ в 12 отведениях, прикроватный ЭКГ-мониторинг у пациентов, находящихся в ОРИТ;
- Определение уровня тропонина;
- Определение уровня N-концевого натрийуретического про-пептида (NT-proBNP) при стойких и злокачественных нарушениях ритма;
- Оценка центральной венозной сатурации ($ScvO_2$) при наличии центрального венозного доступа у пациентов в ОРИТ (цель $ScvO_2 > 60\%$);
- Оценка тиреоидного статуса (определение уровня тиреотропного гормона);
- ЭхоКГ по месту оказания помощи.

Лечение

- На сегодняшний день не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19.
- Изучаемая в настоящее время терапия для лечения COVID-19 может иметь лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами и/или применение такой терапии само по себе может быть ассоциировано с развитием тахи- и/или брадиаритмий (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).

- Неотложная терапия при тахикардиях у пациентов с COVID-19:

- Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий:

- Бета-адреноблокаторы при отсутствии СН и/или шока.

- При наличии СН или пограничном/низком артериальном давлении (АД) целесообразно применение амиодарона. Нет данных о более высоком риске поражения легких на фоне терапии амиодароном.

- При нестабильной гемодинамике — электрическая кардиоверсия.

- Желудочковая тахикардия.

- Отсутствие пульса: начать сердечно-легочную реанимацию.

- Стабильная гемодинамика: консультация кардиолога.

- Амиодарон 150 мг или лидокаин 100 мг внутривенно х 1.

Организация работы службы аритмологии

- У пациентов с подтвержденной/подозреваемой инфекцией COVID-19 рекомендуется отложить все плановые интервенционные вмешательства, в т.ч. катетерные абляции тахикардий и имплантации устройств коррекции нарушений проводимости и лечения СН.

- При наличии экстренных и жизненных показаний — интервенционные/хирургические аритмологические вмешательства имеют смысл осуществлять после оценки риска и потенциальных преимуществ вмешательства.

- На время пандемии COVID-19 плановые визиты пациентов для оценки и коррекции работы имплантированных устройств целесообразно перенести. Контроль работы имплантированных устройств по возможности осуществлять с помощью средств дистанционного мониторинга.

Миокардит и перикардит при COVID-19

Частота, клинические варианты, влияние на прогноз

- Среди 150 пациентов с инфекцией COVID-19 зарегистрировано в структуре 68 летальных исходов, миокардит с развитием острой СН диагностирован в 7% случаев.

- В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

- Миокардит и перикардит являются потенциальными проявлениями COVID-19 и возможной причиной острого кардиального повреждения.

- Описаны случаи молниеносного (фульминантного) миокардита в условиях высокой вирусной нагрузки с образованием мононуклеарных инфильтратов по данным аутопсийного исследования.

- Однако в настоящее время нет данных о подтвержденных перикардите или миокардите, ассоциированных с инфекцией COVID-19, по результатам биопсии или МРТ сердца.

Диагностика

- ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ.

- Биомаркеры: тропонин, креатинфосфокиназа-MB, NT-proBNP.

- В настоящее время не определена роль эндомиокардиальной биопсии.

- Выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов.

Тактика

- Принципы лечения: коррекция СН и противовирусная терапия.

- По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен.

- У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения.

- В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

СН и COVID-19

Частота и влияние на прогноз

- Пациенты с СН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений.

- В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% vs 11,7%).

- В США в ОРИТ клинически выраженную СН имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в ИВЛ.

Общие рекомендации по тактике ведения

- Соблюдение основных принципов, касающихся образа жизни, изложенных в действующих рекомендациях.

- Плановое посещение медицинских учреждений, социальных структур или плановую госпитализацию во время пандемии COVID-19 целесообразно отложить.

- Проведение плановой вакцинации и санации полости рта нецелесообразно в связи с высоким риском контаминации COVID-19 в медицинских учреждениях.

- Больным, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, должна быть обеспечена возможность телефонного контакта с лечащим врачом.

Особенности мониторинга статуса СН при лихорадке

- Лихорадка любого происхождения существенно влияет на водно-солевой обмен и увеличивает нагрузку на сердце.

- Особенности мониторинга статуса больного хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при лихорадке:

- Необходима 3-часовая термометрия с ведением дневника.

- Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и вес пациента (взвешивание в стандартных условиях натошак), измерять АД сидя и стоя с внесением показателей в соответствующий дневник.

- Резкое сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного СН нецелесообразно, однако употреблении объема более 2 литров может привести к нарастанию застоя.

- При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя (нарастание веса, одышки, потребности в возвышенном положении) или гиповолемии (снижение АД в ортостазе >10 мм рт.ст., нарастание гематокрита, появление головокружения при вставании).

- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, поэтому в такой ситуации необходимо контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.

- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим препаратом (все нестероидные противовоспалительные средства (НВПС), ввиду риска нефротоксичности и снижения эффективности диуретической терапии, противопоказаны).

Лекарственная терапия при стабильном течении ХСН:

- Необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов.

- В настоящее время нет доказательств о рисках применения иАПФ и АРА при инфицировании SARS-CoV-2.

- Не обоснована отмена базовой медикаментозной терапии (иАПФ/антагонисты рецепторов неприлизина (АРНИ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) в комбинации с бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и диуретиками при необходимости) у больного стабильной СН или у пациента с легкими формами COVID 19 (без поражения легких).

- В случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS CoV-2, терапия иАПФ/АРА (АРНИ — ?) может быть временно остановлена.

Позиция по отмене АРНИ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии на фоне инфекции в настоящий момент не определена.

Тактика в случае нарастания одышки у больного ХСН при подозрении на инфекцию COVID-19

- Усиление одышки может быть связано как с декомпенсацией СН, так и с ТЭЛА, или развитием дыхательной недостаточности при пневмонии, которая и в отсутствии COVID-19 может привести к тяжелой декомпенсации СН.

- Необходимы:

- Тщательный сбор эпидемиологического анамнеза;

- Выявление лихорадки и оценка респираторных симптомов (ринит, увеличение частоты дыхательных движений, кашель, хрипы);

- Рентгенография легких в двух проекциях, или ультразвуковое исследование легких, или КТ органов грудной клетки;

- Оценка маркеров воспаления (С-реактивного белка) и развернутого клинического анализа крови (лимфоцитопения или лейкоцитоз);

- ЭхоКГ по месту оказания помощи.

- Лечебная тактика в случае появления лихорадки:

- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим.

- Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и массу пациента, измерять АД сидя и стоя.

- При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя или гиповолемии.

- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, рекомендовано контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.

Оценка уровня NT-proBNP

- При возможности определения уровня NT-proBNP у пациента с нарастающей одышкой может быть рекомендована следующая тактика:

- NT-proBNP ≥2000 пг/мл — наивысший риск; приоритет для очного осмотра и госпитализации;

- 400 ≤ NT-proBNP <2000 пг/мл — пациенты с промежуточным риском, могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности.

Критические нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19

- Тяжелые нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19 могут быть:

- Результатом поражения сердца (впервые развившимся как осложнение COVID-19 или декомпенсацией ХСН);

— Результатом развития выраженной системной воспалительной реакции (часто называемой “цитокиновым штормом”), которая, учитывая инфекционное происхождение, должна быть обозначена как септический шок.

- По своему гемодинамическому профилю повреждения сердца при COVID-19 могут протекать как кардиогенный шок (КШ) или в виде кардиогенного отека легких (КОЛ).

- Тяжелые нарушения гемодинамики являются показаниями для госпитализации в ОРИТ с обязательным обеспечением следующих диагностических процедур:

- ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенография органов грудной клетки.

- Мониторинг за состоянием пациента — ЭКГ, пульсоксиметрия, измерение АД.

- Рекомендуется катетеризация артерии с инвазивным постоянным измерением АД (при наличии технических возможностей и соответствующей подготовки персонала).

- Должна быть выполнена катетеризация центральной вены (подключичной или яремной) и обеспечена возможность измерения центрального венозного давления (ЦВД).

- Панель лабораторных исследований должна включать: клинический анализ крови, общий анализ мочи, электролиты крови (калий, натрий), общий белок и альбумин, креатинин и мочевины, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий билирубин, лактат, NT-proBNP, тропонин, коагулограмму (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО)). Обязательно выполнение анализа газового состава артериальной крови и крови из катетера, расположенного в центральной вене (SvO_2), с возможностью анализа показателей кислотно-основного состояния.

- Указанные базовые лабораторные и инструментальные тесты позволят определить причину критических расстройств гемодинамики и начать дифференцированную интенсивную терапию.

КШ у пациентов с COVID-19

- КШ — это сочетание артериальной гипотонии (АДсис <90 мм рт.ст.) при нормальной волемической нагрузке сердца с признаками гипоперфузии органов и тканей.

- Основа патогенеза — выраженное снижение производительности сердца (снижение минутного объема кровообращения (МОК)) с развитием гипоперфузии органов и тканей, приводящей к их тяжелой гипоксии, а затем — к полиорганной недостаточности.

- Причины КШ при COVID-19:

- тяжелый вирусный миокардит, приводящий к катастрофическому снижению сократительной способности миокарда;

- наиболее тяжелая степень острой декомпенсации СН у пациентов с COVID-19 и сопутствующим заболеванием сердца.

- Диагностика: тяжелая артериальная гипотония при COVID-19 при наличии 2 дополнительных критериев — нарушения перфузии тканей и выраженного снижения производительности сердца.

- О гипоперфузии и гипоксии тканей свидетельствуют следующие лабораторные показатели (должны оцениваться в динамике, поскольку могут свидетельствовать об адекватности проводимой терапии и являются доказанными предикторами неблагоприятного исхода КШ):

- Снижение SvO_2 <65% (при условии отсутствия анемии и артериальной гипоксемии (SpO_2 >90%)).

- Увеличение разницы в парциальном давлении углекислого газа (CO_2) между артериальной кровью и кровью из центрального венозного катетера ($\Delta AVpCO_2$) >5 мм рт.ст.

- Повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л.

- На поздних стадиях некомпенсированного КШ появляются признаки полиорганной недостаточности — азотемия, рост концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы.

- Ключевое значение для диагностики КШ имеет подтверждение снижения МОК. Учитывая влияние антропометрических показателей на величину МОК, при диагностике нарушений гемодинамики необходимо использовать индексированный показатель — сердечный индекс (СИ), рассчитываемый как отношение МОК к площади поверхности тела (ППТ):

- $СИ (л/мин/м^2) = МОК/ППТ$.

- О КШ свидетельствует $СИ < 2,2 л/мин/м^2$. Для расчета ППТ можно использовать следующую формулу: $ППТ (м^2) = ((рост, см \times масса тела, кг) / 3600)^{1/2}$.

- В клинической практике у пациента с COVID-19 определить снижение СИ можно с помощью нескольких подходов:

- ЭхоКГ. Традиционный расчет объемов ЛЖ по методу Симпсона позволяет определить ударный объем (УО) как разницу конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов. Исходя из того, что: $МОК (л/мин) = УО \times ЧСС$ (частота сердечных сокращений), для расчета СИ можно использовать следующую формулу: $СИ (л/мин/м^2) = ((КДО - КСО) \times ЧСС) / ППТ$. Для определения УО может быть использована доплерометрия потока в выходном тракте левого или правого желудочка (ПЖ). При этом: $УО (мл) = VTI \times S$, где VTI — интеграл скорость-время (площадь под кривой доплерограммы), а S — площадь поперечного сечения выходного тракта ПЖ или ЛЖ. Следует обратить внимание на дополнительные признаки — снижение фракции выброса ЛЖ, повреждение клапанного аппарата, легочную гипертензию.

— Метод Фика. Для расчета СИ по методу Фика необходимы показатели SvO_2 , SaO_2 (или сатурация (SpO_2) по пульсоксиметру), содержание гемоглобина: $МОК (л/мин) = VO_2 / ((SaO_2 - SvO_2) \times Hb (г/л) \times 1,34)$, где VO_2 (потребление кислорода, мл/мин) = $125 \times ППТ$.

— Применение методов препульмональной (катетер Сван-Ганца) или транспульмональной (PiCCO) термодилуции (при соответствующем техническом обеспечении).

Интенсивная терапия КШ при COVID-19

• Обеспечение адекватной преднагрузки ЛЖ. Для решения вопроса о необходимости дополнительной инфузионной терапии рекомендуется пробное назначение 200 мл кристаллоидного раствора или тест с пассивным подъемом ног на 40° .

• При приросте АД или увеличении производительности сердца по данным ЭхоКГ необходима дополнительная инфузионная терапия — аккуратное введение с постоянным контролем эффективности.

• Критерии прекращения инфузии: увеличение производительности сердца и АД, рост ЦВД >12 мм рт.ст., увеличение систолического давления в легочной артерии (ДЛАСис) по данным ЭхоКГ >35 мм рт.ст.

• В случае уверенности в достижении адекватной преднагрузки и сохранении при этом сниженной производительности сердца, артериальной гипотонии и нарушений перфузии тканей, рекомендовано назначение инотропной терапии:

- Дофамин в дозе 2,5–8 мкг/кг/мин,
- Добутамин в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин,
- Эпинефрин (адреналин) в дозе 0,03–0,4 мкг/кг/мин,
- Левосимендан в нагрузочной дозе 6–12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1–0,2 мкг/кг/мин,

— В настоящее время нет убедительных данных в пользу большей эффективности того или иного инотропного препарата из указанных выше или их сочетания. Тактика основывается на анализе гемодинамического профиля и учете индивидуальных особенностей пациента.

• В случаях рефрактерной артериальной гипотонии необходимо назначение вазопрессора — норэпинефрина (норадреналина) в дозе 0,03–0,5 мкг/кг/мин. Следует избегать использования дофамина в качестве вазопрессора, поскольку это требует применения высоких доз (10–20 мкг/кг/мин), ассоциированных с тяжелыми побочными эффектами и повышением летальности.

• Цели интенсивной терапии КШ: повышение АД до нормального уровня и восстановление адекватной перфузии тканей.

• Критерии успешной терапии КШ: снижение уровня лактата, повышение SvO_2 , уменьшение $\Delta AVpCO_2$, восстановление темпа диуреза.

Особенности терапии КШ у пациентов с острой декомпенсацией ХСН

• Главная особенность диагностики — исходное значительное снижение производительности сердца, причем СИ у многих больных ХСН III ФК до развития декомпенсации не превышает $2,2$ л/мин/м². Суждение о снижении СИ на фоне КШ необходимо строить исходя из данных, полученных до развития настоящей декомпенсации, например, выполненной ранее ЭхоКГ.

• При оценке волемического статуса и решении вопроса о проведении предварительной инфузионной терапии необходимо принимать во внимание возможность исходного высокого уровня ЦВД и ДЛАСис.

• Интенсивная терапия КШ у пациентов с предсуществующей ХСН чаще осложняется развитием нарушений ритма сердца вследствие характерного для этих больных увеличения размеров камер сердца. Тахикардии на фоне терапии инотропными препаратами могут потребовать назначения парентеральных форм β -адреноблокаторов (метопролола или эсмолола).

КОЛ у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне COVID-19

• Наиболее распространенный вариант острой декомпенсации ХСН, связанный с повышением давления в левом предсердии (ДЛП) и развитием выраженной легочной венозной гипертензии.

• Предрасполагающие факторы при COVID-19:
— Развитие суправентрикулярных тахикардий с неизбежным ростом ДЛП;

— Перегрузка объемом при нарушении контроля за приемом жидкости на фоне лихорадки;

— Индуцированное инфекционным процессом снижение сократительной способности миокарда с ростом конечно-диастолического давления ЛЖ и ДЛП.

• Наиболее чувствительный и специфичный диагностический признак: увеличение давления заклинивания легочной артерии, отражающее рост ДЛП. При недоступности в условиях ОРИТ многопрофильных стационаров постановки катетера в легочную артерию — использование ЭхоКГ (увеличение размеров левого предсердия в динамике, наличие повышенного расчетного ДЛАСис, увеличение КДО ЛЖ и нарастание степени относительной митральной недостаточности).

• Описанные признаки повреждения левых отделов сердца при ЭхоКГ менее выражены, если тяжелые нарушения газообмена вызваны собственно вирусной инфекцией COVID-19. Учитывая влияние тяжелой пневмонии на фоне COVID-19 на сосудистое русло малого круга, у такого пациента будут более представлены признаки перегрузки правых отделов

сердца: рост расчетного ДЛАСис, увеличение размеров ПЖ, нарастание степени недостаточности трехстворчатого клапана, возможно снижение TAPSE.

- Интенсивная терапия КОЛ:
 - Коррекция нарушений газообмена;
 - Последующее применение венозных вазодилаторов и диуретиков.
- Коррекция гипоксемии при снижении $\text{SaO}_2 < 90\%$:
 - В качестве первой ступени — ингаляции кислорода;
 - В случае ее неэффективности — перевод пациента на неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP или BiPAP;
 - Если при этом не удается поддержать $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт.ст. и $\text{PaCO}_2 < 50$ мм рт.ст., показана интубация трахеи и перевод пациента на ИВЛ.
- При выборе вазодилаторов предпочтение должно отдаваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло:
 - Нитроглицерин;
 - Изосорбида динитрат в дозе 0,3-1,5 мкг/кг/мин. Возможно болюсное введение изосорбида динитрата в дозе 250 мкг под контролем АД.
- В случаях, когда у пациента с ХСН КОЛ развивается на фоне нормального или сниженного АД и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. В этих клинических ситуациях предпочтение необходимо отдать добутамину, учитывая его воздействие как на β_1 -, так и на β_2 -адренорецепторы или левосимендану, принимая во внимание способность этого препарата снижать давление заклинивания легочной артерии и ДЛА.

Влияние ИВЛ в случае тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, на гемодинамику пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца

- ИВЛ у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 требует применения специальных респираторных подходов, предполагающих значимое повышение внутригрудного давления (положительное давление конца выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол). Это может оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамику у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца.
- Перевод на ИВЛ и повышенный уровень ПДКВ положительно влияют на застой в малом круге кровообращения и КОЛ. Это обусловлено тем, что увеличенное внутригрудное давление снижает преднагрузку и постнагрузку ЛЖ.
- Развитие артериальной гипотонии при ИВЛ у больных с сопутствующими повреждениями левых отделов сердца может быть связано с гиповолемией, но не со снижением сократительной способности ЛЖ.
- Высокое внутригрудное давление отрицательно воздействует на ПЖ, что связано со значимым сни-

жением его преднагрузки и увеличением постнагрузки. При исходной тяжелой дисфункции ПЖ (некорригированные септальные дефекты, бивентрикулярная СН, легочная АГ) перевод на ИВЛ и назначение ПДКВ могут сопровождаться гемодинамической нестабильностью, требующей начала инотропной поддержки. В этих случаях рекомендуется ЭхоКГ-контроль правых отделов сердца (динамика размеров, степени выраженности трикуспидальной регургитации, расчетного ДЛАСис и TAPSE).

Нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19, вызванные сепсисом

- Гемодинамическая модель на начальных этапах сепсиса у пациентов с COVID-19 — выраженная вазоплегия со значительным снижением АД:
 - ЭхоКГ, метод Фика и данные термодилуции указывают на повышенные показатели производительности сердца (СИ может превышать $3,5$ л/мин/ м^2) на фоне низкого периферического сопротивления сосудов большого круга;
 - $\text{SvO}_2 > 70\%$, но сохраняется увеличенная $\Delta\text{A} \cdot \text{VrCO}_2$ вследствие нарушения тканевого дыхания.
- Коррекция артериальной гипотонии предполагает назначение вазопрессора норэпинефрина в дозе 0,03-0,5 мкг/кг/мин.
- На поздних стадиях септического шока развиваются повреждения миокарда со снижением сократительной способности, что может потребовать назначения описанной выше инотропной терапии.
- У пациентов с предсуществующей тяжелой СН уже на начальных стадиях септического шока, ассоциированного с COVID-19, может быть необходимой комбинация инотропной и вазопрессорной терапии.

Трансплантация сердца и посттрансплантационный период при пандемии COVID-19

Лист ожидания трансплантации сердца. Информированное согласие

- Пациенты из листа ожидания должны быть информированы (с занесением данной информации в информированное согласие как дополнение к нему):
 - Возможно отказаться от трансплантации на период пандемии, но это приведет к увеличению ожидания трансплантации сердца и возрастанию риска смерти;
 - Существует риск снижения числа доноров на фоне увеличения пациентов с лихорадкой, что увеличит сроки ожидания трансплантации;
 - Существует риск передачи SARS-CoV-2 от донора реципиенту;
 - Существует риск развития у реципиента COVID-19 после трансплантации из источников, не связанных с донором;
 - После выписки необходимо строго соблюдать самоизоляцию;

— После выписки в случае развития осложнений, инфекционных заболеваний оказание помощи будет осуществляться согласно маршрутизации, принятой на данный момент времени согласно эпидемиологической обстановке;

— Для снижения риска инфекционных осложнений возможно уменьшение иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде, что может повысить риск отторжения трансплантowanego органа.

• В настоящее время нет достаточных доказательств о необходимости скрининга на SARS-CoV-2 у бессимптомных пациентов из листа ожидания трансплантации, хотя некоторые страны (например, Испания) рекомендовали это. Политика выполнения скрининга на SARS-CoV-2 принимается локальным трансплантационным Центром самостоятельно на основе доступности тестирования на SARS-CoV-2 и ожидаемого времени получения результатов.

• Учитывая эпидемиологическую обстановку и риски инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у стабильных пациентов (UNOS 2), трансплантация сердца может быть отсрочена до улучшения эпидемиологической ситуации. Предпочтение следует отдавать urgentным пациентам (UNOS 1A, 1B).

• При технической возможности следует отдавать предпочтение имплантации искусственного ЛЖ.

Пациенты после трансплантации сердца и COVID-19

• **Рекомендации пациентам о действиях в условиях карантина.**

• Пациентов после трансплантации, учитывая иммуносупрессивную терапию, следует относить к группе повышенного риска, хотя в настоящее время недостаточно подтверждающих это данных.

• Пациентам, перенесшим трансплантацию, рекомендуется самоизолироваться (оставаться дома и избегать любых очных контактов с другими людьми) в течение по крайней мере 12 нед., начиная с объявления карантина. Рекомендуется обеспечить доставки иммуносупрессивной терапии и других медикаментов на дом пациента.

— Если пациент подозревает, что у него может быть COVID-19 или другая инфекция, он должен об этом сообщить по телефону горячей линии или позвонив в службу скорой медицинской помощи, а также своему лечащему врачу-трансплантологу. Таким больным не рекомендуется выходить из дома, чтобы не повышать риск заражения других людей.

— В случае подтверждения инфекции, в т.ч. COVID-19, лечащему врачу по месту пребывания пациента рекомендуется связаться с лечащим врачом-трансплантологом, с целью удаленного консультирования и коррекции иммуносупрессивной терапии.

— Пациентам самостоятельно не следует прекращать иммуносупрессию в случае инфекции, без соот-

ветствующей рекомендации специалистом по трансплантации.

• **Рекомендации при выявлении инфекционного процесса.**

• Пациенты после трансплантации сердца подлежат госпитализации, если

— Возраст >60 лет,

— Наличие сопутствующей тяжелой патологии,

— Сохраняется лихорадка >3 суток.

• Для перевода в отделение реанимации следует руководствоваться стандартными критериями, а также при выявлении клиники СН и/или выявлении при ЭхоКГ прогрессирующей дилатации камер сердца, снижении фракции выброса ЛЖ.

Особенности иммуносупрессивной терапии при COVID-19

• При подтвержденном инфекционном процессе, в т.ч. COVID-19, следует редуцировать иммуносупрессивную терапию, отменив микофенолат мофетил (микофеноловая кислота) и эверолимус. При достижении контроля за инфекционным процессом следует возобновить прерванную терапию в дозах, согласованных с консультирующим врачом-трансплантологом.

• В случае развития тяжелых форм COVID-19 следует использовать необходимую терапию COVID-19 с учетом лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией под контролем концентрации препаратов в крови.

• Лопинавир+ритонавир взаимодействуют со следующими препаратами:

— Циклоспорин, такролимус, метилпреднизолон, преднизолон — потенциально может взаимодействовать, требуется оценка концентрации препаратов в крови (когда возможно).

— Микофенолата мофетил — потенциально может взаимодействовать с эффектом снижения или повышения препаратов в крови.

— Эверолимус — взаимодействие неизвестно, но сиролимус (препарат этой же группы) обладает сильным взаимодействием, повышая концентрацию лопинавира+ритонавира, требует коррекции иммуносупрессивной терапии.

— Азатиоприн, базиликсимаб, антилимфоцитарный глобулин — не обладает взаимодействием.

Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и ССЗ Ингибиторы РААС и COVID-19

• В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии иАПФ, АРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами.

• **Рекомендуется продолжить терапию блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показа-**

ниям (АГ, ИБС, СН). Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт).

- Не следует добавлять или отменять терапию блокаторами РААС, за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике.

- Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений.

- Теоретические сомнения и данные о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований как можно скорее. Рекомендации будут обновляться по мере получения новых данных и доказательств.

Статины

- Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа.

- В эксперименте на моделях, инфицированных вирусом гриппа, комбинация статинов и кофеина снижала выраженность повреждения легких.

- Рекомендуется продолжить прием статинов, если они были уже назначены.

- При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствие противопоказаний рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами.

- Возможны лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами (см. раздел Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и ССЗ).

НВПС, в том числе аспирин

- В соответствии с национальными руководствами пациенты и медицинские работники могут продолжать использовать НВПС, в т.ч. ибупрофен, согласно инструкции по применению. Текущая позиция предполагает использование этих препаратов в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени.

- Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить прием.

- Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема ацетилсалициловой кислоты.

- Нет клинических данных о применении НВПС у пациентов с подтвержденной или подозреваемой COVID-19. Однако пациентам с СН или АГ при лихорадке или боли предпочтительнее назначать ацетаминофен, нежели другие НПВП во избежание декомпенсации ССЗ.

Применение кортикостероидов

- Кортикостероиды у пациентов с пневмонией при COVID-19 не рекомендованы, если нет других показаний (например, обострение хронической обструктивной болезни легких).

- Кортикостероиды были ассоциированы с повышенным риском смерти у пациентов с гриппом замедленным клиренсом РНК вируса при Ближневосточном респираторном синдроме (MERS).

- Хотя кортикостероиды широко используются при лечении острого тяжелого респираторного синдрома (SARS), нет доказательств их пользы, есть доказательства краткосрочного и долгосрочного вреда.

- Обсуждается возможность прекращения ингаляции стероидов, поскольку они могут снижать местный иммунитет и способствовать репликации вируса, если это не обусловлено специфическими показаниями для этих препаратов.

Побочные эффекты используемых для лечения COVID-19 препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы

- Азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир — риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (могут вызывать удлинение QT и желудочковую тахикардию по типу пирует).

- Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального (оценка QTc при ЭКГ до начала лечения и далее 1 раз в 5 дней) и клинического мониторинга, в т.ч. интервала QT, при появлении жалоб и у следующих групп риска:

- мужчины старше 55 лет,
- женщины старше 65 лет,
- лица любого возраста, имеющие в анамнезе ССЗ.

Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и ССЗ

- В настоящее время не существует специфической эффективной терапии COVID-19, однако проводится большое количество исследований и изучаются различные препараты. В отсутствие доказанной терапии следует руководствоваться актуальными международными и национальными алгоритмами и схемами.

- Важно знать лекарственные взаимодействия используемых для лечения COVID-19 препаратов с кардиологическими лекарственными средствами.

Статины и терапия COVID-19

- При необходимости назначения с лопинавиром+ритонавиром — начинать с наименьшей возможной дозы розувастатина (максимальная доза 10 мг) и аторвастатина (максимальная доза 20 мг) с последующей титрацией. Можно рассмотреть правастатин и питавастатин. Не назначать ловастатин и симвастатин.

Антиаритмические и ритм-урежающие препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир — использовать с осторожностью, мониторировать концентрацию дигоксина для возможного снижения дозы.
- Хлорохин, гидроксихлорохин — может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов и дигоксина (мониторировать концентрацию).
- Финголимод не назначать совместно с антиаритмиками класса IA и III, использовать с осторожностью с другими антиаритмиками и препаратами, удлиняющими QT.

Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50%.

Антитромбоцитарные препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир посредством ингибирования ферментов группы CYP3A4 цитохрома P450 могут влиять на активность ингибиторов P2Y₁₂, что сопровождается снижением концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела, и повышением концентрации тикагрелора.
- При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел. В случае наличия противопоказаний к его использованию могут быть использованы другие препараты данного класса, при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов.

Антикоагулянты и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир
 - Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы.
 - Применения апиксабана следует избегать, либо уменьшить дозу (5 или 10 мг) на 50% при одновремен-

ной системной терапии ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.

— Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

— Следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.

— При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно, после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы.

• Рибавирин

— Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и рибавирина.

— При одновременном приеме варфарина и рибавирина показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, в течение 4 нед. после начала или прекращения терапии рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

• Глюкокортикоиды или адренокортикотропные препараты

— Тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков измененного антикоагулянтного ответа. Пациентам следует рекомендовать своевременно сообщать о любых признаках и симптомах кровотечения или тромботических осложнений.

— Клинические данные о неблагоприятном взаимодействии финголимоды, хлорохина/гидроксихлорохина с антикоагулянтами отсутствуют.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. "Product Information. Agenerase (amprenavir)." Glaxo Wellcome, Research Triangle Pk, NC.
2. "Product Information. Crixivan (indinavir)." Merck & Co, Inc, West Point, PA.
3. "Product Information. Eliquis (apixaban)." Bristol-Myers Squibb Canada Inc, Montreal, IN.
4. "Product Information. Evotaz (atazanavir-cobicistat)." Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ.
5. "Product Information. Fortovase (saquinavir)." Roche Laboratories, Nutley, NJ.
6. "Product Information. Lexiva (fosamprenavir)." GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC.
7. "Product Information. Norvir (ritonavir)." Abbott Pharmaceutical, Abbott Park, IL.
8. "Product Information. Prezista (darunavir)." Ortho Biotech Inc, Bridgewater, NJ.
9. "Product Information. Viracept (nelfinavir)." Agouron Pharma Inc, La Jolla, CA.
10. "Product Information. Xarelto (rivaroxaban)." Bayer Inc, Toronto, IA.
11. Bautin AE, Mazurok VA, Osovskikh VV, Afanasieva KYu. Hemodynamic effects of the alveolar mobilization maneuver in patients with cardiosurgical profile with left ventricular systolic dysfunction. *Anesthesiology and resuscitation*. 2014;59(6):43-8. (In Russ.) Баутин А.Е., Мазурок В.А., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю. Гемодинамические эффекты маневра мобилизации альвеол у пациентов кардиохирургического профиля с систолической дисфункцией левого желудочка. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(6):43-8.
12. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 4 of 27.03.2020. (In Russ.) Временные методические рекомендации Минздрава России "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 4 от 27.03.2020.
13. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
14. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016 Jan-Feb;36(1):78-80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
15. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One*. 2013 Aug 23;8(8):e72476. doi:10.1371/journal.pone.0072476. eCollection 2013.
16. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi:10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print].
17. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *ASEcho.org*
18. AST Transplantation. COVID 19 Organ Donation and Transplant Town Hall. webinar was recorded on March 23, 2020: <https://www.youtube.com/watch?v=LUM8-vDHkI&feature=youtu.be>
19. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016 Aug;49:129-33. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015. Epub 2016 Jun 21.
20. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101(21):1738-47. doi:10.1136/heartjnl-2015-307691.
21. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <http://www.covidprotocols.org/>
22. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289:2801-9.
23. Brozovic M, Gurd LJ. Prothrombin during warfarin treatment. *Br J Haematol*. 1973;24:579-88.
24. BSE Clinical guidance regarding provision of echocardiography during the COVID-19 pandemic. www.bsecho.org
25. Cerner Multum, Inc. "Austrian Product Information." O O
26. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
27. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
28. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58:686-689.
29. Chen C, Zhou Y, Wang DW. ARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; Mar 5. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
30. Chen C, Chen C, Yan JT et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 6;48(0):E008. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
31. Choi AD, Abbata S, Branch KR, et al. SCCT Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 Nov — Dec;10(6):435-49. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.002.
32. Coronavirus: COVID-19 Information for transplant professionals. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/Coronavirus-transplant-information-25th-March-2020.pdf>
33. Darlington MR. Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir. *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):647.
34. Elkind MS, Harrington RA, Benjamin IJ. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic. *Circulation*. 2020 Mar 17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749. [Epub ahead of print].
35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii:S2213-2600(20)30116-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print].
36. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int.*, 2005;68:2189-96.
37. Frederik GPW, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *JACC*, March 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.021.
38. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi:10.1002/jmv.25770.
39. Gatti G, Alessandrini A, Camera M, et al. Influence of indinavir and ritonavir on warfarin anticoagulant activity. *AIDS*. 1998;12:825-6.
40. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA*. 2020. Published Online 13.03.2020. doi:10.1001/jama.2020.4031.
41. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020; doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
42. Hamblin TJ Interaction between warfarin and phenformin. *Lancet*. 1971 Dec 11;2(7737):1323. doi:10.1016/s0140-6736(71)90650-7.
43. Hansen RA, Tu W, Wang J, Ambuehl R, et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. *Pharmacotherapy* 2008;28:1325-34. doi:10.1592/phco.28.11.1325.
44. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
45. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19>
46. <http://www.covid19-druginteractions.org>
47. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
48. <https://nhsbtbde.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/18016/donation-international-reflections-17032020.pdf>
49. <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020200847>
50. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
51. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf
52. <https://www.heart.org/en/about-us/coronavirus-covid-19-resources>, дата обращения 18.03.2020.
53. [https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925\(20\)30125-8/pdf](https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925(20)30125-8/pdf)
54. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.20027698v2>, <https://medium.com/@nigam/higher-co-infection-rates-in-covid19-b24965088333>
55. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930120-X>
56. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16. pii: ehaa190. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190. [Epub ahead of print].
57. Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Medrxiv.org*, posted 27.02.2020. doi:10.1101/2020.02.24.20027052.
58. Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEI-ARB.pdf>
59. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):219-228. doi:10.1002/cpt.1099. Epub 2018 Aug 9.
60. Knoell KR, Young TL, Cousins ES. Potential interaction involving warfarin and ritonavir. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1299-302. doi:10.1345/aph.17456
61. Koch-Weser J, Sellers EM. Drug interactions with coumarin anticoagulants (second of two parts). *N Engl J Med*. 1971;285:547-58. doi:10.1056/NEJM197109022851005
62. Ku LL, Ward CO, Durgin SJ. A clinical study of drug interaction and anticoagulant therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1970;4:300-6.
63. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090.
64. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. March 10, 2020. doi:10.7326/M20-0504. [Epub ahead of print].
65. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* (2020). doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
66. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020. Feb 7. doi:10.1097/CM9.0000000000000744.
67. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8. Epub 2020 Feb 9.

68. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis*. 19, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
69. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. "Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol." *Ann Pharmacother* 36 (2002):621-3. doi:10.1345/aph.19361.
70. Mahmud E. The Evolving Pandemic of COVID-19 and Interventional Cardiology. Position of President of Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. *www.scai.org*. 16.03.2020.
71. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Oct;57(10):1347-1354. doi:10.1007/s40262-018-0637-6.
72. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC: Heart Failure*. 2020; doi:10.1016/j.jchf.2020.03.004.
73. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships — worldwide, February–March. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):347-52. doi:10.15585/mmwr.mm6912e3.
74. Newshan G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. *AIDS*. 1999;13:1788-9. doi:10.1097/00002030-199909100-00028.
75. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433.
76. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults and living organ donation in the context of the COVID-19 pandemic. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-26.3.20.pdf>.
77. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [Epub ahead of print]
78. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. March 23, 2020; doi:10.1001/jama.2020.4683. Published online.
79. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010 Apr;96(7):533-8. doi:10.1136/hrt.2009.175257.
80. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592. Epub 2016 May 20.
81. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
82. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011.
83. Prioritisation of Heart Failure Service Provision During Covid-19. <https://www.bsh.org.uk/2020/03/19/prioritisation-of-heart-failure-service-provision-during-covid-19>.
84. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
85. Putot A, Chague F, Manckoundia P, on behalf of RICO Survey. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med*. 2019;8(6):827. doi:10.3390/jcm8060827.
86. Rivar MB, Bajwa EK, Januzzi JL, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e40515. doi:10.1371/journal.pone.0040515.
87. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
88. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Nov 7;136(19):e273-e344. doi:10.1161/CIR.0000000000000527.
89. Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al, Investigators CP. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation- analysis from the CHANGE PUMP study. *Circ J*. 2018 Jul 25;82(8):2089-95. doi:10.1253/circj.CJ-18-0136.
90. Schumann J, Henrich EC, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;1:CD009669. doi:10.1002/14651858.CD009669.pub3.
91. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):343-6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.
92. Stading JA. Effects of prednisone on the International Normalized Ratio. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:2354-6. doi:10.2146/ajhp060105.
93. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19>.
94. Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, et al. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clin Ther*. 2008 Jun;30(6):1155-9. doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.008.
95. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. doi:10.1056/NEJMc2004973. [Epub ahead of print].
96. Veronesi G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018 Apr;19(4):279-286. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.8170. Epub 2018 Mar 13.
97. Wadman B, Werner I. Thromboembolic complications during corticosteroid treatment of temporal arteritis. *Lancet*. 1972 Apr 22;1(7756):907. doi:10.1016/s0140-6736(72)90784-2.
98. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6;(8):CD005151. doi:10.1002/14651858.CD005151.pub2.
99. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
100. Wang YH, Zhang GH, Zhang LL, et al. Adrenal hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019 Dec 18;51(6):1178-81.
101. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020; m810. doi:10.1136/bmj.m810.
102. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010 May 4;152(9):590-600. doi:10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.
103. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report—41. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2.
104. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
105. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
106. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. Published online 18 March 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
107. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 18. pii:S2213-2600(20)30076-X.
108. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* (2020). doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
109. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii:S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
110. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05993-9.
111. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar 5. doi:10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].
112. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
113. Zhu ZW, Tang JJ, Chai XP, et al. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 4;48(0):E007. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200218-00093. [Epub ahead of print].

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество

Президиум Рабочей группы: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. *, Шляхто Е. В.

Члены Рабочей группы: Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вавилова Т. В., Виллеальде С. В., Галевич А. С., Глезер М. Г., Гринева Е. Н., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Жернакова Ю. В., Звартау Н. Э., Кисляк О. А., Козилова Н. А., Космачева Е. Д., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Небиеридзе Д. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Ратова Л. Г., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Шестакова М. В., Якушин С. С., Янишевский С. Н.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, взрослые, рекомендации.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

Для цитирования: Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786



Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020

Russian Society of Cardiology

Presidium of the Working group: Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V.

Members of the Working group: Arutyunov G. P., Baranova E. I., Barbarash O. L., Boitsov S. A., Vavilova T. V., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Grineva E. N., Grinstein Yu. I., Drapkina O. M., Zhernakova Yu. V., Zvartau N. E., Kislyak O. A., Koziova N. A., Kosmacheva E. D., Kotovskaya Yu. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Nebiridze D. V., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Oschepkova E. V., Ratova L. G., Skibitsky V. V., Tkacheva O. N., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chumakova G. A., Shalnova S. A., Shestakova M. V., Yakushin S. S., Yanishevsky S. N.

Key words: arterial hypertension, adults, guidelines.

For citation: Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	152
Термины и определения	153
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний).....	155
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	155
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	155
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний).....	155
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	156
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний).....	157
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	157
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	158
2.1. Критерии установления диагноза	158
2.2. Принципы формулировки диагноза при артериальной гипертензии.....	158
2.3. Принципы измерения артериального давления.....	159
2.4. Оценка сердечно-сосудистого риска	159
2.5. Жалобы и анамнез	160
2.6. Физикальное обследование.....	161
2.7. Лабораторная диагностика	161
2.8. Инструментальная диагностика.....	162
2.9. Иные диагностические исследования	163
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	163
3.1. Показания к антигипертензивной терапии	163
3.2. Целевые уровни артериального давления.....	163
3.3. Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии	164
3.4. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии	165
3.4.1. Общие принципы медикаментозной терапии.....	165
3.4.2. Основные классы препаратов для лечения артериальной гипертензии.....	166
3.5. Аппаратное лечение артериальной гипертензии	168
3.6. Лечение артериальной гипертензии в отдельных клинических ситуациях	168
3.6.1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет.....	168
3.6.2. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек.....	168
3.6.3. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.....	169
3.6.4. Артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность	169
3.6.5. Артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и другие аритмии	169
3.6.6. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная болезнь	170
3.6.7. Артериальная гипертензия у пациентов с заболеванием периферических артерий	170
3.6.8. Артериальная гипертензия у пациентов с заболеваниями легких	171
3.6.9. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна	171
3.6.10. Артериальная гипертензия в периоперационном периоде	172
3.6.11. Резистентная артериальная гипертензия	172
3.6.12. Артериальная гипертензия “белого халата”	173
3.6.13. “Маскированная” артериальная гипертензия	173
3.6.14. Артериальная гипертензия у молодых пациентов (<50 лет)	173
3.6.15. Артериальная гипертензия у пожилых пациентов (≥65 лет).....	174
3.6.16. Изолированная систолическая артериальная гипертензия	174
3.6.17. Артериальная гипертензия при беременности и лактации	174
3.6.18. Препараты для оральной контрацепции и заместительной гормональной терапии и артериальная гипертензия	175
3.6.19. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция	176
3.6.20. Артериальная гипертензия и противоопухолевая терапия.....	176
3.6.21. Коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска.....	176
4. Неотложные состояния при артериальной гипертензии: гипертонический криз.....	176
5. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	178
6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	178
7. Организация оказания медицинской помощи	179
7.1. Показания для плановой госпитализации	179
7.2. Показания для экстренной госпитализации	179
7.3. Показания к выписке пациента из стационара	179
7.4. Иные организационные технологии	179
8. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	179
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	187
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	187
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	189

Приложение Б. Алгоритмы действий врача	190
Приложение Б1. Тактика ведения пациентов.....	190
Приложение Б2. Алгоритм лечения АГ I-II стадий	191
Приложение Б3. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ХБП.....	192
Приложение Б4. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС.....	193
Приложение Б5. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.....	193
Приложение Б6. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ФП.....	194
Приложение В. Информация для пациентов	195
Приложение Г1. Правила измерения АД, классификация уровней АД и основная информация, которая должна быть получена при сборе анамнеза	196
Приложение Г2. Принципы диагностики и оценки ССР.....	198
Приложение Г3. Шкала SCORE.....	204
Приложение Г3. Классификация стадий и стратификация риска при АГ	206
Приложение Г4. Принципы АГТ и диспансерное наблюдение больных с АГ	211
Приложение Г5. Иные	216

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АПП — антигипертензивные препараты	РКИ — рандомизированные клинические исследования
АГТ — антигипертензивная лекарственная терапия	САД — систолическое артериальное давление
АГЭ — антигипертензивный эффект	СГХС — семейная гиперхолестеринемия
АД — артериальное давление	СД — сахарный диабет
АК — антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
АКС — ассоциированное клиническое состояние	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов	СН — сердечная недостаточность
БА — бронхиальная астма	СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна
ББ — бета-адреноблокатор	СПВ — скорость пульсовой волны
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина	ССР — сердечно-сосудистый риск
ГБ — гипертоническая болезнь	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ГК — гипертонический криз	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	ССС — сердечно-сосудистые события
ДАД — диастолическое артериальное давление	ТГ — триглицериды
ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления	УДД — уровень достоверности доказательств
ЕОК/ЕОАГ — Европейское общество кардиологов/Европейское общество артериальной гипертонии	УЗИ — ультразвуковое исследование
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	УУР — уровень убедительности рекомендаций
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ФВ — фракция выброса
ИМ — инфаркт миокарда	ФК — функциональный класс
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка	ФП — фибрилляция предсердий
ИМТ — индекс массы тела	ФР — фактор риска
ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия	ХБП — хроническая болезнь почек
ИТБ — индекс талия/бедро	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
КИМ — комплекс интима-медиа	ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
КТ — компьютерная томография	ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЛЖ — левый желудочек	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс	ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЧСС — частота сердечных сокращений
МС — метаболический синдром	ЭД — эректильная дисфункция
НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе	ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиографический
ОБ — окружность бедра	ЭхоКГ — эхокардиография
ОК — оральные контрацептивы	CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ОКС — острый коронарный синдром	ESC/ESH — European society of cardiology/European society of hypertension
ОТ — окружность талии	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
ОХС — общий холестерин	MDRD — Modification of Diet in Renal Disease
ПД — пульсовое давление	SCORE — Systemic coronary risk evaluation
ПОМ — поражение органов-мишеней	

Термины и определения

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения клинического артериального давления (АД) при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска (ССР) и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД.

АГ у молодых — повышение АД выше пороговых значений у лиц моложе 50 лет.

Высокое нормальное АД — давление в диапазоне систолического АД (САД) от 130 до 139 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) от 85 до 89 мм рт.ст.

Гипертония белого халата — форма АГ, при которой повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом домашнего мониторингирования АД (ДМАД) и/или суточного мониторингирования АД (СМАД) показатели АД — в пределах нормальных значений.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Изолированная систолическая АГ (ИСАГ) — повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при уровне ДАД < 90 мм рт.ст.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность [4].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Маскированная (скрытая) АГ — форма гипертонии, особенностью которой являются нормальные показатели клинического АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) и повышенные — по данным СМАД и/или ДМАД.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Изменение образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение ССР.

Оптимальное АД — САД < 120 мм рт.ст. и/или ДАД < 80 мм рт.ст.

Очень пожилые пациенты — пациенты в возрасте ≥ 80 лет.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Нормальное АД — давление в диапазоне САД 120–129 мм рт.ст. и/или ДАД 80–84 мм рт.ст.

Пожилые пациенты — пациенты, которым от 65 лет до 79 лет.

Постприандиальная гипотензия — снижение САД более, чем на 20 мм рт.ст. в течение 2 ч после приема пищи при нахождении в положении лежа или сидя [6].

Постуральная гипотензия — снижение САД на 20 мм рт.ст. и более и/или ДАД — на 10 мм рт.ст. и более в первые 3 мин при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Псевдорезистентная АГ — случаи резистентной АГ, в которых не могут быть исключены причины плохого контроля АД: эффект “белого халата”, плохая приверженность к лечению, неправильно подобранная терапия, неправильное измерение АД, выраженная кальцификация артерий, регулярный прием препаратов, повышающих АД, факторы образа жизни, наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Пульсовое давление — разница между САД и ДАД.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Резистентная АГ — диагностируется в случаях, когда назначение трех антигипертензивных препаратов (АГП) (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого АД < 140 и/или 90 мм рт.ст. у приверженных к лечению пациентов. При этом отсутствие контроля АД подтверждено измерением АД вне медицинского учреждения (СМАД или ДМАД), а вторичные причины АГ исключены.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

Фиксированная комбинация лекарственных препаратов — сочетание двух и более разных классов препаратов в одной таблетке.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — надпочечниковое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые сохраняются в течение 3 и более месяцев.

Хроническая алкогольная интоксикация — комплекс физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление алкогольных напитков начинает занимать более важное место в системе ценностей человека, чем другие формы поведения, которые ранее были более важными для него.

Синдром старческой астении — гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [9].

Целевой уровень АД — уровень АД, различный для разных групп пациентов с АГ, достижение которого в процессе лечения позволяет добиться наиболее благоприятного соотношения польза (снижение ССР) — риск (неблагоприятные эффекты).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

АГ — синдром повышения САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

ГБ — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ). Термин “гипертоническая болезнь”, предложенный Г.Ф. Лангом в 1948г, соответствует терминам “эссенциальная гипертензия” и “артериальная гипертензия”, используемым за рубежом. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность превышает 90%.

Вторичная (симптоматическая) АГ — АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства.

Гипертонический криз (ГК) — состояние, вызванное значительным повышением АД, ассоциирующееся с острым поражением органов-мишеней (ПОМ), нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Предрасполагающие факторы

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД:

- возраст — увеличение возраста ассоциировано с повышением частоты АГ и уровня АД (прежде всего систолического) [10];
- избыточная масса тела и ожирение способствуют повышению АД;
- наследственная предрасположенность — повышение АД встречается приблизительно в 2 раза чаще среди лиц, у которых один или оба родителя имели АГ. Эпидемиологические исследования показали, что ~30% вариаций АД в различных популяциях обусловлены генетическими факторами [11];
- избыточное потребление натрия (>5 г/сут.) [12];
- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамия.

Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей:

- повышением общего периферического сосудистого сопротивления;
- увеличением сердечного выброса (минутного объема);
- увеличением объема циркулирующей крови.

Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной АГ (ГБ) являются [13–16]:

- активация симпатно-адреналовой системы (реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы);
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); в т.ч. повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией почечной РААС;
- нарушение мембранного транспорта катионов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+);
- увеличение реабсорбции натрия в почках;
- дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простациклина и др.);
- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в т.ч. вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;
- нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров);
- нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД;
- повышение жесткости крупных сосудов.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [17]. Распространенность АГ не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода [17]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ — ~40% [18]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [17]. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025г число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [19].

АГ является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), cerebrovasкулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (ХБП) заболеваний [20–22].

Взаимосвязь АД с риском развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений

Повышенное АД является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [20–22]. Уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ИБС, ишемических и геморрагических инсультов [21]. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений — 110–115 мм рт.ст. для САД и 70–75 мм рт.ст. для ДАД [22].

Повышенные уровни АД, измеренные в медицинском учреждении или вне его, имеют прямую и независимую связь с частотой развития большинства сердечно-сосудистых событий (ССС) (геморрагического инсульта, ишемического инсульта, ИМ, внезапной смерти, СН и заболеваний периферических артерий), а также терминальной почечной недостаточности [23]. Все больше данных свидетельствуют о тесной связи АД с увеличением частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) [24], а также когнитивной дисфункции и деменции. Повышение АД в среднем возрасте ассоциируется с развитием когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте, а интенсивная терапия АД с достижением целевых цифр АД уменьшает риски развития умеренных когнитивных нарушений и возможной деменции [25, 26].

Прямая связь между повышенным уровнем АД и риском ССС продемонстрирована для всех возрастных [27] и этнических групп [28]. У пациентов старше 50 лет САД является более сильным предиктором событий, чем ДАД [27, 29]. Высокое ДАД ассоциируется с увеличением риска ССС и чаще является повышенным у более молодых (<50 лет) пациентов. ДАД имеет тенденцию к понижению во второй половине жизни вследствие увеличения артериальной жесткости, тогда как САД, как ФР, приобретает в этот период еще большее значение [29]. У пациентов среднего возраста и пожилых повышение пульсового давления (ПД) (которое представляет собой разницу между САД и ДАД) оказывает дополнительное негативное влияние на прогноз [20, 30].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10, I11, I12, I13, I15):

I10 — Эссенциальная (первичная) гипертензия:
Высокое кровяное давление;

Гипертензия (артериальная) (доброкачественная) (эссенциальная) (злокачественная) (первичная) (системная).

I11 — Гипертензивная болезнь сердца [гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца].

I11.0 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) СН:

Гипертензивная [гипертоническая] СН.

I11.9 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) СН:

Гипертензивная болезнь сердца без дополнительных уточнений.

I12 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек:

Артериосклероз почек;

Артериосклеротический нефрит (хронический) (интерстициальный);

Гипертензивная нефропатия;

Нефросклероз.

I12.0 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью:

Гипертоническая почечная недостаточность.

I12.9 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек без почечной недостаточности:

Почечная форма гипертонической болезни без дополнительных уточнений.

I13 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.

I13.0 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) СН.

I13.1 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью.

I13.2 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) СН и почечной недостаточностью.

I13.9 — Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек неуточненная.

I15 — Вторичная гипертензия.

I15.0 — Реноваскулярная гипертензия.

I15.1 — Гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек.

I15.2 — Гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям.

I15.8 — Другая вторичная гипертензия.

I15.9 — Вторичная гипертензия неуточненная.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

АГ классифицируют по степени, которая определяется уровнем АД у нелеченных пациентов; стадии, которая определяется наличием сахарного диабета (СД), ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС); категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которая учитывает уровень АД, сопутствующие ФР, наличие СД, ПОМ, АКС.

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице П2, Приложение Г1. Категорию АД определяют по результатам его трехкратного измерения в положении пациента сидя. Используют средние значения САД и ДАД, определенных при двух последних измерениях. ИСАГ классифицируется на степени 1, 2 или 3 в зависимости от значения САД. Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории.

Выделение 3 стадий АГ (табл. П1, Прил. Г3) основано на наличии ПОМ, АКС, СД и ХБП. Стадия АГ не зависит от уровня АД.

Выделяются 3 стадии ГБ.

Стадия I — отсутствие ПОМ и АКС, возможное наличие ФР.

Факторы ССР у пациентов с АГ:

- Пол (мужчин > женщин);
- Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин;
- Курение (в настоящем или прошлом; курение в прошлом следует рассматривать как ФР при отказе от курения в течение последнего года);
- Дислипидемия (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена): общий холестерин (ОХС) $> 4,9$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) $> 3,0$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) у мужчин — $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин — $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) и/или триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л;
- Мочевая кислота (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин);
- Нарушение гликемии натощак: глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л;
- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- Избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²);
- Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин);
- Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье;
- Ранняя менопауза;
- Малоподвижный образ жизни;
- Психологические и социально-экономические факторы;
- Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое > 80 уд./мин.

Стадия II подразумевает наличие бессимптомного ПОМ, связанного с АГ и/или ХБП С3 ((СКФ) 30–59 мл/мин), и/или СД без ПОМ и предполагает отсутствие АКС.

Бессимптомное ПОМ:

- Артериальная жесткость:

ПД (у пожилых пациентов) ≥ 60 мм рт.ст.,

Каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (СПВ) > 10 м/с;

- Электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на (индекс Соколова-Лайона > 35 мм, или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм, корнельское произведение > 2440 мм х мс или корнельский вольтажный индекс > 28 мм для мужчин и > 20 мм для женщин);

- Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс массы левого желудочка (ЛЖ) (масса ЛЖ, г/рост, м) формула ASE для пациентов с избыточной массой тела и ожирением: для мужчин > 50 г/м^{2,7}, для женщин > 47 г/м^{2,7}; индексация на площадь поверхности тела (масса ЛЖ/рост, м²) для пациентов с нормальной массой тела: > 115 г/м² (мужчины) и > 95 г/м² (женщины);

- Альбуминурия 30–300 мг/24 ч или отношения альбумин-креатинин 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней порции мочи);

- ХБП С3 стадии с СКФ > 30 –59 мл/мин/1,73 м²;

- Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) $< 0,9$;

- Выраженная ретинопатия: наличие кровоизлияний, экссудатов или отека соска зрительного нерва.

Стадия III определяется наличием АКС, в т.ч. ХБП С4–С5 стадии, и/или СД с ПОМ.

СД (рассматривается как дополнительное состояние, усугубляющее риск) [31]: глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при двух последовательных измерениях и/или гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, и/или глюкоза плазмы после нагрузки или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л.

Стадии АГ имеют уточняющий характер по ПОМ и сопутствующей патологии.

На основании уровня АД, наличия ФР, ПОМ, АКС, СД выделяют 4 категории риска ССО: низкий (риск 1), умеренный (риск 2), высокий (риск 3) и очень высокий (риск 4) (табл. П12, Прил. Г2,). Наиболее значимым является определение категории риска у пациентов с ГБ I и II стадий.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В большинстве случаев АД повышается бессимптомно, и АГ обнаруживают лишь в ходе объективного исследования пациента. В тех случаях, когда жалобы есть, они неспецифичны (головная боль, головокружение, сердцебиение и т.д.). При симптоматической гипертонии жалобы обусловлены основным заболеванием:

- СОАС: храп, головная боль по утрам, сонливость в дневное время, нарушение памяти, внимания, неполноценный ночной сон;
- Первичный гиперальдостеронизм: мышечная слабость, полиурия, полидипсия, запоры;
- Феохромоцитома: пароксизмальная АГ, головная боль, профузная потливость, сердцебиение, лабильное повышение АД, ортостатическая гипотония;
- Синдром Иценко-Кушинга: лунообразное лицо, плетора, жировой горбик, гирсутизм, центральное ожирение, атрофия кожи, багровые стрии, синяки, нарушения углеводного обмена;
- Заболевания щитовидной железы: симптомы тиреотоксикоза или гипотиреоза;
- Коарктация аорты: головная боль, холодные конечности, боль в ногах при физических нагрузках, носовые кровотечения.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Критерии установления диагноза

Диагноз АГ на основании СМАД устанавливается в соответствии с пороговыми значениями, указанными в таблице П9, Приложение Г2 [32]. Мониторинг АД в домашних условиях рекомендуется при недоступности метода СМАД или из-за предпочтений пациента. При этом диагноз АГ устанавливается в соответствии с пороговыми значениями, указанными в таблице П9, Приложение Г2 [32].

В случае если диагноз важен для экспертизы трудоспособности или определения годности к военной службе, а также годности к профессиональной деятельности, необходима объективизация с помощью постановки СМАД.

Диагностика АГ включает следующие этапы:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- повторные измерения АД;
- объективное обследование;
- лабораторно-инструментальные методы исследования: рутинные на первом этапе и сложные — на втором этапе обследования (по показаниям);
- исключение вторичных (симптоматических) АГ при необходимости;
- оценка общего ССР;
- всем пациентам при измерении уровня АД в медицинском учреждении рекомендуется классифицировать его на оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД или АГ 1-3-й степени [21, 22].

Европейское общество кардиологов (ЕОК)/Европейское общество по артериальной гипертензии (ЕОАГ) нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Повышение АД, измеренного в медицинском учреждении, >140 и/или 90 мм рт.ст. (табл. П2, Прил. Г1) на двух разных визитах, за исклю-

чением тяжелой АГ (АГ 3-й степени, особенно у пациентов высокого риска) и/или повышения АД при измерении вне медицинского учреждения (по данным СМАД и/или ДМАД) при условии экономической и логистической целесообразности [32-37] (табл. П7, Прил. Г2).

У всех пациентов с впервые диагностированным ГК, необходимо выявить причину повышения АД, в т.ч. симптоматическую АГ.

У всех пациентов при выявлении повышения АД в медицинском учреждении необходимо два измерения АД на двух разных визитах для постановки диагноза АГ (табл. П2, Прил. Г1) [21, 32].

На каждом визите должно быть проведено не менее двух измерений АД с интервалом в 1-2 мин и еще одно дополнительное измерение при разнице между первыми двумя >10 мм рт.ст. Уровень АД — это среднее из последних двух измерений.

• Проведение методов измерения АД вне медицинского учреждения (СМАД и ДМАД) рекомендуется в отдельных клинических ситуациях: при выявлении гипертензии белого халата и маскированной АГ с целью оценки эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов [21, 32, 38].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется при установлении диагноза учитывать возможность вторичной (симптоматической) формы АГ и проводить диагностические мероприятия, направленные на ее исключение при наличии следующих признаков [39, 138, 220] (табл. П3, Прил. Г2):

- АГ 2-й степени у пациентов моложе 40 лет или любое повышение АД у детей;
- Внезапное острое развитие АГ у пациентов с ранее документированной стойкой нормотонией;
- Резистентная АГ;
- АГ 3-й степени или ГК;
- Признаки значительных изменений в органах-мишенях;
- Клинические или лабораторные признаки, позволяющие подозревать эндокринные причины АГ или ХБП;
- Клинические симптомы СОАС;
- Симптомы, позволяющие заподозрить феохромоцитому, или семейный анамнез данной опухоли.

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Вторичные АГ выявляются у 5-10% пациентов с АГ [39]. Для диагностики вторичных форм АГ важно детальное обследование пациента, начиная с рутинных методов: опроса, осмотра, лабораторной диагностики, до выполнения сложных инструментальных методов (табл. П3, Прил. Г2).

2.2. Принципы формулировки диагноза при артериальной гипертензии

• Необходимо указать стадию ГБ (табл. П1, Прил. Г3).

- Степень повышения АД (степень АГ (табл. П2, Прил. Г1) обязательно указывается у пациентов с впервые диагностированной АГ. Если пациент принимает антигипертензивную терапию (АГТ), то в диагнозе указывается наличие контроля АД (контролируемая/неконтролируемая АГ).

- При формулировании диагноза максимально полно должны быть отражены ФР, ПОМ, ССЗ, ХБП и категория ССР (табл. П1 и П2, Прил. Г3).

- Указание целевого уровня АД для данного пациента.

Примеры формулировки диагноза:

1. ГБ I стадии. Степень АГ I. Гиперлипидемия. Риск 2 (средний). Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

2. ГБ II стадии. Неконтролируемая АГ. Нарушенная гликемия натощак. Гиперлипидемия. ГЛЖ. Риск 3 (высокий) Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

3. ГБ II стадии. Неконтролируемая АГ. Гиперлипидемия. Ожирение II степени. НТГ. ГЛЖ. Альбуминурия высокой степени. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД 130-139/<80 мм рт.ст.

4. ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз (2010г). ГБ III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

5. ГБ III стадии. Контролируемая АГ. Ожирение I степени. СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5%. ХБП С4 стадии, альбуминурия А2. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД 130-139/<80 мм рт.ст.

2.3. Принципы измерения артериального давления

- Скрининг АГ путем измерения АД в медицинском учреждении и регистрация полученных цифр АД в медицинской документации рекомендован всем пациентам с 18 лет [33, 40] (табл. П1, Прил. Г2).

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД 1)

- Для определения степени и стабильности повышения уровня АД рекомендовано проводить измерения АД в медицинском учреждении (табл. П2, Прил. Г1) у всех пациентов с повышением АД [33, 40, 42].

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для диагностики АГ и оценки эффективности АГТ. Точность измерения АД и, соответственно, диагностика АГ, определение ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по измерению АД (табл. П1, Прил. Г1).

- Рекомендуется проводить измерения АД в медицинском учреждении на обеих руках, по крайней мере, во время первого визита пациента для выявления возможного поражения артерий (в первую очередь атеросклеротического), ассоциированного с более высоким ССР [41].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При разнице показателей АД на правой и левой руке >15 мм рт.ст. вероятно атеросклеротическое поражение сосудов. При выявленной разнице показателей между правой и левой руками в дальнейшем рекомендуется проводить измерения на руке с более высоким АД.

- Определение АД, измеренного вне медицинского учреждения (СМАД или ДМАД) для постановки диагноза или контроля эффективности АГТ рекомендуется в ряде клинических ситуаций, указанных в табл. П7, Прил. Г2 [40, 42-46].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Преимущества и недостатки каждого метода измерения АД суммированы в табл. П8, Прил. Г2. Диагностические критерии АГ по данным СМАД приведены в табл. П9, Прил. Г2. Результаты СМАД и ДМАД могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении. Следует обратить внимание, что критерии диагностики АГ по результатам клинического измерения АД, СМАД и ДМАД (табл. П2, Прил. Г1 и табл. П9, Прил. Г2).

2.4. Оценка сердечно-сосудистого риска

- Базовый скрининг на наличие ПОМ рекомендовано проводить у всех пациентов с АГ. Расширенное обследование рекомендовано в том случае, когда выявление ПОМ повлияет на выбор терапевтической тактики [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для выявления поражения сердца всем пациентам целесообразно проводить регистрацию ЭКГ с расчетом индексов ГЛЖ, в случае расширенного обследования — эхокардиография (ЭхоКГ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Для выявления поражения почек у всех оценивают протеинурию/альбуминурию, концентрационную функцию и мочевого осадок; при расширенном обследовании выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и доплерография почечных артерий. Для выявления поражения сосудов рекомендовано выполнение фундоскопии, расчет ПД у пожилых, оценка ЛПИ, СПВ и обследования для выявления атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных, почечных и подвздошно-бедренных сосудах при расширенном обследовании (табл. П4 и П5, Прил. Г2).

- Всем пациентам с АГ рекомендуется оценка общего ССР — выявление ФР, ПОМ и АКС, СД, ХБП, которые влияют на прогноз (табл. П10, Прил. Г2). Для оценки степени риска развития ССО рекомендуется обследование с целью оценки состояния органов-мишеней в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [47].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Величина АД является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть

АГ, прогноз пациента и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего ССР, степень которого зависит от величины АД, наличия или отсутствия сопутствующих ФР, субклинического ПОМ и наличия АКС и СД. Повышенный уровень АД, наличие ФР и ПОМ взаимно усиливают влияние друг на друга, что приводит к увеличению степени ССР, превышающего сумму отдельных его компонентов. Комплексный подход к оценке ССР приведен в таблице П10, Приложение Г2.

Оценка риска по шкале SCORE (табл. П11, Прил. Г2) является одним из вариантов алгоритма оценки суммарного ССР у пациентов с ГБ I-II стадии, т.е. не имеющих установленных ССЗ, ХБП и СД.

Пациенты с ГБ III стадии, имеющие документированное ССЗ атеросклеротического генеза (под атеросклеротическим ССЗ подразумевают ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей), включая бессимптомный атеросклероз при визуализации, СД 1 или 2 типа, очень высокие значения по отдельным ФР (в т.ч. АГ 3-й степени) или ХБП 3-5-й стадий по умолчанию относятся к категории высокого или очень высокого риска по глобальной шкале 10-летнего риска ССО (табл. П12, Прил. Г2). Внутри категории очень высокого риска введена категория экстремального риска. К экстремальному риску следует относить:

- сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией (СГХС);

- ССО у пациента с атеросклеротическим ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС-ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л;

- 2 и более ССО в течение 2 лет.

Акцент на значимость выявления ФР ПОМ для корректной оценки ССР — одна из ключевых особенностей современных рекомендаций. Бессимптомное ПОМ может существенно увеличивать риск у пациентов с АГ. Наибольшая польза от детальной оценки ПОМ может наблюдаться у пациентов среднего возраста, у молодых пациентов с АГ 1-й степени, пациентов с высоким нормальным АД. Необходимо подчеркнуть важность оценки функции почек по показателям СКФ, альбуминурии и количественной оценки ГЛЖ. Основная цель выявления ПОМ — правильное определение категории риска [48]. Первостепенное значение имеет оценка ПОМ имеет у больных с низким и умеренным риском, меньшее значение — при высоком и очень высоком риске. Характер органного поражения не играет решающей роли в выборе режима АГТ, но регресс ПОМ — суррогатный маркер среднесрочной эффективности АГТ [49].

Для выявления ПОМ целесообразно использовать дополнительные методы исследования (табл. П5, Прил. Г2): сердца (ЭхоКГ с определением ИММЛЖ), почек (количественное определение альбуминурии/протеинурии, определение СКФ), сосудов (наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных, почечных

и подвздошно-бедренных сосудах, определение ЛПИ, каротидно-фemorальной СПВ).

Наличие ПОМ способствует дальнейшему прогрессированию ССЗ, что существенно увеличивает риск смерти у таких пациентов по сравнению с пациентами, у которых имеются только ФР (табл. П2, Прил. Г3). Риск возрастает с увеличением числа органных поражений, ассоциированных с АГ. Уровень ССР у ряда пациентов может быть выше, чем он определен по стандартной системе стратификации (табл. П1, Прил. Г3):

- при малоподвижном образе жизни у пациентов с центральным ожирением (увеличение относительного риска, ассоциированного с ожирением, более выражено у молодых, чем у пожилых пациентов);

- у лиц с низким социальным статусом;

- у пациентов с повышенным уровнем аполипопротеина В, липопротеина (а) и уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом.

Как в общей популяции, так и у пациентов АГ необходимо учитывать факторы, повышающие ССР (табл. П13, Прил. Г2). Такие модифицирующие факторы приобретают особое значение у пациентов, относящихся к категории умеренного риска. Наличие модифицирующих факторов может привести к изменению категории риска на более высокую и, соответственно, повлиять на решение о старте и выборе терапии.

- Пациентам с АГ, которые не соответствуют категориям высокого или очень высокого риска при оценке по глобальной шкале 10-летнего ССР (табл. П12, Прил. Г2), рекомендуется проводить оценку ССР по шкале SCORE (Прил. Г) [49, 50].

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Пациенты с АГ с диагностированным ССЗ, включая бессимптомные атеросклеротические бляшки со стенозом $\geq 50\%$, выявленные при визуализации, СД 1 и 2 типа, значимо повышенным единственным ФР (в т.ч. — с АГ 3-й степени) или ХБП (стадии 3-5) автоматически относятся к категориям очень высокого (риск сердечно-сосудистой смертности $\geq 10\%$) или высокого (сердечно-сосудистая смертность 5-10%) 10-летнего ССР.

2.5. Жалобы и анамнез

Многие пациенты с повышенным АД могут не иметь никаких жалоб. Симптомы (головные боли, одышка, боль в груди, кровотечение из носа, субъективное головокружение, отеки, расстройство зрения, ощущение жара, потливость, приливы), встречающиеся при АГ неспецифичны и могут наблюдаться при других заболеваниях.

При наличии перечисленных симптомов у любого пациента необходимо в процессе его обследования учитывать возможность диагностированной АГ.

- Рекомендуется собирать полный медицинский и семейный анамнез для оценки семейной предрасположенности к АГ и ССЗ [51, 52].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Сбор анамнеза включает сбор сведений о наличии ФР, субклинических симптомов ПОМ, наличии в анамнезе ССЗ, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ХБП и вторичных форм АГ, образе жизни, предшествующем опыте лечения АГ (табл. ПЗ, Прил. Г1).

2.6. Физикальное обследование

- Всем пациентам с АГ рекомендуется определение антропометрических данных для выявления избыточной массы тела/ожирения, оценка неврологического статуса и когнитивной функции, исследование глазного дна для выявления гипертонической ретинопатии, пальпация и аускультация сердца и сонных артерий, пальпация и аускультация периферических артерий для выявления патологических шумов, сравнение АД между руками хотя бы однократно [21].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Объективное исследование пациента с АГ направлено на выявление ФР, признаков вторичных форм АГ и ПОМ. В таблице ПЗ, Приложение Г2 суммированы основные положения и требования к клиническому обследованию пациента.

- Всем пациентам с АГ рекомендуется пальпировать пульс в покое для измерения его частоты и ритмичности с целью выявления аритмий [21, 32, 43].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

2.7. Лабораторная диагностика

Для установления диагноза АГ лабораторная диагностика не требуется, однако она необходима с целью исключения вторичных форм АГ, выявления ПОМ, оценки ССР, и сопутствующей патологии, влияющей на эффективность лечения и качество жизни пациента.

- Всем пациентам с АГ с целью исключения вторичной гипертензии рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (гемоглобин/гематокрит, лейкоциты, тромбоциты) [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

- Для выявления предиабета, СД и оценки ССР всем пациентам с АГ рекомендуется исследование уровня глюкозы в венозной крови [53-57, 302].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При значениях глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л следует повторно определить ее уровень во всех случаях, кроме несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами. В качестве теста, подтверждающего гипергликемию, может быть определение HbA_{1c} . Диагноз СД устанавливается на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне: дважды определенный HbA_{1c} или однократное определение HbA_{1c} и однократное определение уровня глюкозы крови. Значения перечисленных параметров оценки гликемии выше нормальных, но ниже диабетических, указывают на наличие предиабета. Перо-

ральный гликозотолерантный тест проводится в сомнительных случаях для уточнения диагноза СД, а также для выявления предиабета. HbA_{1c} может быть использован для диагностики СД и предиабета, если метод его определения сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизован в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). При наличии СД рекомендуется стратификация пациента в категорию высокого или очень высокого ССР.

- Всем пациентам с АГ для выявления нарушения функции почки оценки ССР рекомендуются исследование уровня креатинина в сыворотке крови и расчет СКФ в мл/мин/1,73 м² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) [58] в специальных калькуляторах (табл. ПЗ, Прил. Г3) [21, 22, 58].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ для выявления ХБП в связи с тем, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² является значимым прогностическим фактором при АГ [60] и в связи с наличием доказанной связи между даже незначительным снижением СКФ и повышением сердечно-сосудистой смертности [61, 62]. Формула CKD-EPI включает те же 4 переменные, что и формула MDRD. Формула CKD-EPI дает меньше погрешностей, чем формула MDRD, особенно при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², и характеризуется несколько меньшим разбросом данных и большей точностью. Значительная часть (но не все) исследований в Северной Америке, Европе показали, что формула CKD-EPI дает более точные результаты, чем формула MDRD, особенно при высокой СКФ [63]. Меньшая погрешность формулы CKD-EPI по сравнению с формулой MDRD отражает более высокую расчетную СКФ в большей части возрастного диапазона и значений креатинина, особенно у лиц молодого возраста, женщин и представителей европеоидной расы [64].

- Всем пациентам с АГ для выявления заболеваний почек и оценки ССР рекомендуется проводить общий (клинический) анализ мочи с микроскопическим исследованием осадка мочи, количественной оценкой альбуминурии или отношения альбумин/креатинин (оптимально) [64, 65].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ в связи с тем, что повреждение почек является значимым прогностическим фактором при АГ, наличием доказанной связи между выявлением альбуминурии и повышением сердечно-сосудистой смертности [60, 61, 64, 66]. Суточная экскреция альбумина с мочой ≥ 30 мг/сут. ассоциирована с повышенным риском осложнений ХБП [64]. В метаанализе Консорциума по прогнозу ХБП обнаружены ассоциации между суточной экскрецией альбумина ≥ 30 мг/сут. при исследовании тест-

полосками, с риском общей смертности и смертности от ССЗ, почечной недостаточности прогрессирования ХБП в общей популяции и в популяциях с повышенным риском развития ССЗ. Соотношение альбумин/креатинин в моче (предпочтительно в утренней порции) 30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль является маркером повреждения почек [64].

- Всем пациентам с АГ для стратификации риска и выявления нарушений липидного обмена рекомендуется исследование уровня ОХС, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП) (прямое измерение или расчетно) и ТГ в крови [21, 67, 68].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ для стратификации риска [67, 68], а также в связи с высокой распространенностью дислипидемии в популяции пациентов с АГ и положительным эффектом коррекции дислипидемии на ССР у пациентов с АГ [21, 22].

- Всем пациентам с АГ для выявления электролитных нарушений и дифференциального диагноза с вторичной АГ рекомендуется исследование уровня калия и натрия в крови [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ для выявления электролитных нарушений в связи с доказанной взаимосвязью между уровнем калия и натрия сыворотки крови и уровнем АД [69, 70].

- Всем пациентам с АГ для выявления гиперурикемии рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в крови [71].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ в связи с тем, что уровень мочевой кислоты является значимым прогностическим фактором при АГ, а также наличием доказанной связи между гиперурикемией и повышением сердечно-сосудистой смертности [71-73].

2.8. Инструментальная диагностика

Проведение инструментальных методов диагностики является необходимым для исключения вторичных форм АГ, выявления ПОМ, оценки ССР, и сопутствующей патологии, влияющей на эффективность лечения и качество жизни пациента.

- Всем пациентам с АГ для выявления ГЛЖ и определения ССР рекомендуется проведение 12-канальной ЭКГ [21, 22, 78, 297].

ЕОК/ЕОАГ ИВ (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Выполняется у всех пациентов с АГ для выявления ГЛЖ и определения ССР [74-84]. ГЛЖ характеризуют индекс Соколова-Лайона ($SV1+RV5-6 > 35$ мм); амплитуда зубца R в Корнельский показатель ($RAVL+SV3 > 20$ мм для женщин, $(RAVL+SV3) > 28$ мм для мужчин; Корнельское произведение $(RAVL+SV5)$ мм x QRS мс > 2440 мм x мс [21, 22]. Несмотря на то, что ЭКГ является менее чувствительным методом диагностики ГЛЖ по сравнению с ЭхоКГ [80, 82, 84], она неза-

менима для документирования сердечного ритма, ЧСС и выявления аритмий.

- Пациентам с АГ при наличии изменений на ЭКГ или симптомов/признаков дисфункции ЛЖ рекомендуется проведение ЭхоКГ для выявления степени ГЛЖ [21, 22, 81].

ЕОК/ЕОАГ ИВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В таблице П6, Приложение Г2 приведены ЭхоКГ-критерии для диагностики изменений левых отделов сердца [85].

- Пациентам с АГ в сочетании с ЦВБ или признаками атеросклеротического поражения сосудов других локализаций, при указании в анамнезе на преходящую слабость в конечностях с одной стороны или онемение половины тела, а также мужчинам старше 40 лет, женщинам старше 50 лет и пациентам с высоким общим ССР (табл. П12, Прил. Г2) рекомендуется дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для выявления атеросклеротических бляшек/стенозов внутренних сонных артерий [21, 298].

ЕОК/ЕОАГ ИВ (УУР В, УДД 1)

Комментарии. О наличии бляшки говорит толщина комплекса интима-медиа (КИМ) $> 1,5$ мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [21].

- Рекомендуется определение ЛПИ в целях уточнения категории риска пациентам с симптомами значимого атеросклероза артерий нижних конечностей или пациентам умеренного риска, у которых положительные результаты данного исследования приведут к изменению категории риска [86, 87].

ЕОК/ЕОАГ ИВВ (УУР В, УДД 2)

- Всем пациентам с нарушением функции почек, альбуминурией и при подозрении на вторичную АГ рекомендуется проведение УЗИ почек и дуплексного сканирования артерий почек с целью оценки размеров, структуры, а также наличия врожденных аномалий почек или стеноза почечных артерий [60, 61, 64].

ЕОК/ЕОАГ ИАС (УУР В, УДД 1)

- Пациентам с АГ 2-3-й степеней, всем пациентам с СД и АГ рекомендуется проводить исследование глазного дна врачом-офтальмологом (геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва) для выявления гипертонической ретинопатии [21, 89].

ЕОК/ЕОАГ ИС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Гипертоническая ретинопатия, выявленная с помощью фундоскопии (осмотра глазного дна), имеет высокую прогностическую значимость при АГ [88-90]. Обнаружение кровоизлияний в сетчатку, микроаневризмов, твердых экссудатов, папиллоэдем указывает на тяжелую гипертоническую ретинопатию и значимо коррелирует с плохим прогнозом. Изменения, характерные для ранних стадий ретинопатии, не имеют существенного прогностического значения

и характеризуются низкой воспроизводимостью. Фундоскопия также показана, если диагноз важен для экспертизы трудоспособности или определения годности к военной службе.

- Пациентам с АГ при наличии неврологических симптомов и/или когнитивных нарушений рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для исключения инфарктов мозга, микрокровоизлияний и повреждений белого вещества и других патологических образований [21, 91, 92].

ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга и бессимптомные инфаркты ассоциированы с прогрессированием когнитивной дисфункции и повышением риска инсульта в связи с дегенеративной и сосудистой деменцией.

2.9. Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики АГ не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

- Когнитивные нарушения у пожилых пациентов частично ассоциированы с АГ, в связи с чем у пожилых пациентов с анамнезом, позволяющим предположить ранний когнитивный дефицит, рекомендована оценка когнитивной функции с использованием теста MMSE (Mini Mental State Examination) [93, 94].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня АД и общего сердечно-сосудистого риска. Показания к АГТ суммированы в таблице П1, Приложение Г4.

- Всем пациентам с АГ 1-й степени рекомендуется проводить мероприятия по изменению (оздоровлению) образа жизни с целью нормализации АД и коррекции ФР [21, 95, 96].

ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Подробный подход к изменению образа жизни с целью снижения ССР представлен в разделе “Немедикаментозное лечение АГ”.

3.1. Показания к антигипертензивной терапии

(табл. П2, Прил. Г4)

- Пациентам с АГ 2-й или 3-й степени при любом уровне ССР рекомендуется незамедлительное начало АГТ для снижения риска развития ССО, сердечно-

сосудистой смерти одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни [59, 110].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/умеренного риска без признаков ПОМ (оценка риска по шкале SCORE (табл. П11, Прил. Г2) рекомендуется начинать АГТ в том случае, если у них сохраняется повышенное АД, несмотря на мероприятия по изменению образа жизни в течение 3 мес. [21, 22, 97].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска (оценка риска по шкале SCORE (Прил. Г3) при неосложненной АГ или при наличии ПОМ, рекомендуется незамедлительное начало АГТ одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни [21, 22, 97].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) рекомендуется начало АГТ при очень высоком уровне ССР вследствие наличия ССЗ (особенно ИБС) (табл. П12, Прил. Г2) [21, 22, 99].

ЕОК/ЕОАГ IIaA (УУР А, УДД 1)

- Пожилым пациентам с АГ (даже в возрасте >80 лет), находящимся в удовлетворительном физическом состоянии, рекомендуется изменение образа жизни и АГТ при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст. [21, 22, 100]. Пожилым пациентам (>65 лет, но не >80 лет), находящимся в удовлетворительном физическом состоянии (без синдрома старческой астении), если их САД соответствует показателям АГ 1-й степени (140-159 мм рт.ст.), рекомендуются изменение образа жизни и АГТ при хорошей переносимости [21, 22, 100-102, 235].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения АГТ пожилым пациентам с синдромом старческой астении при удовлетворительной переносимости [100, 101, 235].

ЕОК/ЕОАГ IIbB (УУР А, УДД 1)

- У пациентов старше 80 лет не рекомендуется отменять АГТ, при условии, что эта терапия хорошо переносится, не сопровождается ортостатической гипотонией, развитием/усугублением гериатрических синдромов и снижением функционального статуса в связи с доказанными преимуществами в отношении сердечно-сосудистой смертности [21, 22, 101-104].

ЕОК/ЕОАГ IIIA (УУР А, УДД 1)

3.2. Целевые уровни артериального давления

- Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска, рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений <140/90 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости — до целевого уровня 130/80 мм

рт.ст. или ниже, в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска ССО [59, 105, 107].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

• Пациентам моложе 65 лет и без ХБП, получающих АГТ, рекомендуется снижать САД до значений 120-130 мм рт.ст., в связи с доказанным влиянием вмешательства на ССР [59, 103, 106-108].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

• Пациентам 65 лет и старше без старческой астении, получающим АГТ, вне зависимости от уровня ССР и наличия ССЗ рекомендуется снижать САД до целевых значений 130-139 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости. [59, 103, 107, 108].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Всем пациентам в возрасте ≥65 лет, получающим АГТ, при каждом визите к врачу рекомендуется проводить оценку возможных нежелательных явлений.*

• Всем пациентам с АГ вне зависимости от возраста, уровня риска и наличия сопутствующих заболеваний рекомендуется снижать ДАД до целевых значений 70-79 мм рт.ст. (табл. ПЗ, Прил. Г4) [107, 109, 110].

ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Следует учитывать, что нижняя граница безопасности установлена в связи с результатами исследований, проведенных преимущественно в группах пациентов высокого и очень высокого риска (пожилые с коморбидностью, установленными ССЗ, в т.ч. — лица с ИБС, заболеванием периферических артерий. Таким образом, в общей популяции пациентов с АГ, вероятно, нет необходимости в коррекции лечения при уровне САД <120 мм рт.ст. и ДАД <70 мм рт.ст. при его хорошей переносимости.*

3.3. Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии

Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем пациентам с АГ. Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в АГП и повышают их эффективность, позволяют осуществлять коррекцию ФР, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД и имеющих ФР [114, 115].

• Всем пациентам с АГ для улучшения контроля заболевания рекомендуется ограничение употребления соли до <5 г/сут. [116-119].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Избыточное потребление соли может играть существенную неблагоприятную роль в развитии рефрактерной АГ. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сут. (80% потребляемой соли приходится на так называемую "скрытую соль"), уменьшение ее потребления до 5 г/сут. у пациентов АГ ведет к снижению САД на 4-5 мм рт.ст. Влияние ограничения натрия более выражено у пациен-*

тов пожилого и старческого возраста, у пациентов с СД, метаболическим синдромом (МС) и ХБП.

• Всем пациентам с АГ для улучшения контроля заболевания рекомендуется ограничить употребление алкоголя (<14 ед./нед. для мужчин, <8 ед./нед. для женщин*) и избегать хронического злоупотребления алкоголем [21, 22, 120].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Одной единицей употребления алкоголя следует считать 10 мл или 8 г чистого спирта, что соответствует 125 мл вина или 250 мл пива.*

• Всем пациентам с АГ для улучшения метаболических показателей рекомендуется увеличить употребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой жирности, уменьшить употребление мяса [121].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Необходимо увеличение потребления растительной пищи, содержания в рационе калия, кальция (в овощах, фруктах, зерновых) и магния (в молочных продуктах), а также уменьшение потребления жиров животного происхождения. Пациентам с АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже 2 раз/нед. и 300-400 г/сут. свежих овощей и фруктов.*

• Всем пациентам с АГ рекомендуется контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (ИМТ) ≥30 кг/м² или окружность талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин) и достижение ИМТ в пределах 20-25 кг/м²; ОТ <94 см у мужчин и <80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения ССР [122-124].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *У лиц с ожирением уменьшение массы тела на 5-10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития ССО.*

• Всем пациентам с АГ в связи с доказанным положительным эффектом на уровень сердечно-сосудистой смертности рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 мин динамических упражнений умеренной интенсивности 5-7 дней в нед.) [125, 126].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Пациентам с АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, плавание, фитнес). Влияние изометрической силовой нагрузки на уровень АД и ССР до конца не ясно.*

• Всем пациентам с АГ в связи с доказанным негативным эффектом курения на уровень смертности рекомендуются прекращение курения, психологическая поддержка и выполнение программ по прекращению курения [127-129].

ЕОК/ЕОАГ IВ (УУР А, УДД 2)

* Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

3.4. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

3.4.1. Общие принципы медикаментозной терапии

Основой АГТ для снижения АД и уменьшения числа ССС являются 5 классов АГП: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) (АК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид).

Противопоказания к назначению основных АГП суммированы в таблице П4, Приложение Г4.

- Всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация АГП, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый АК или диуретик (Прил. Б2) [130–134].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов АГП усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии — возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: иАПФ + диуретик; БРА + диуретик; иАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик, ББ + диуретик. На практике могут быть использованы и другие комбинации пяти основных классов АГП при наличии индивидуальных показаний. При наличии клинической целесообразности, с учетом особенностей клинического течения заболевания, коморбидной патологии, переносимости лечения и профиля побочных эффектов, а также при наличии предпочтений пациента, связанных с его личным позитивным или негативным опытом, и, соответственно с учетом ожидаемой приверженности к лечению врач имеет право назначать любой АГП, который зарегистрирован для лечения АГ в Российской Федерации, как в монотерапии, так и в комбинации. При этом отклонение от стандартных схем терапии требует соответствующего объяснения в истории болезни.

К запрещенным комбинациям относится комбинация двух блокаторов РААС.

Фиксированные комбинации повышают приверженность к лечению. Однако такие лекарственные формы не входят в формуляры многих учреждений и в списки жизненно важных лекарственных препаратов, что делает сложным их назначение пациентам в стационаре и льготным категориям пациентов, поэтому если у пациента достигнут целевой уровень АД в пределах установленных значений и наблюдается хорошая приверженность к лечению, то нет необходимости его перевода со свободной на фиксированные комбинации. Свободные комбинации могут быть использованы также по организационным соображениям, в частности с целью обеспечения доступности препаратов для пациента.

Шаги АГТ предполагают возможность или использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на 3-компонентную схему лечения. Оба подхода допустимы на этапе 2-компонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес. с шагом титрации дозы приблизительно 4 нед.

Следует подчеркнуть, что в реальной практике на 1 шаге терапии необходимо назначать препараты в оптимальных терапевтических дозах, которые могут обеспечить достижение целевого АД в указанные сроки. В этом случае при недостижении целевого АД рациональным будет переход на следующий шаг. До перехода на 4-компонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при хорошей переносимости.

У 15–20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании 3 препаратов. В этом случае используется комбинация из 4 и более АГП. Однако в случаях резистентной АГ при добавлении каждого нового препарата необходимо контролировать их эффективность, и неэффективные АГП следует отменять, а не сохранять в рамках постепенного усиления многокомпонентной АГТ.

К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: иАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик.

По показаниям, при наличии особых условий можно использовать и другие комбинации: иАПФ + дигидропиридиновый АК + ББ; БРА + дигидропиридиновый АК + ББ; иАПФ + диуретик + ББ; БРА + диуретик + ББ; дигидропиридиновый АК + диуретик + ББ.

Целевые уровни АД являются рекомендованными для достижения в каждой подгруппе пациентов, но важнейшим принципом их достижения является соблюдение безопасности и сохранения качества жизни пациента. Поэтому скорость достижения целевых значений и степень снижения АД может быть скорректирована у конкретного пациента в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом плохая переносимость снижения АД может быть основанием для более медленной

титрации доз и числа назначаемых препаратов, равно как и при хорошей переносимости АД, может быть снижено до более низких значений, чем рекомендовано в среднем. Недостижение целевого АД в указанные сроки не является ошибочным, если это продиктовано клинической необходимостью. Если врач считает, что препятствием к достижению целевого АД является плохая приверженность пациента, это должно находить отражение в медицинской документации и должны быть предприняты и зафиксированы меры по повышению приверженности. В этих случаях недостижение целевого уровня не должно считаться дефектом оказания помощи.

- Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС с АК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации [135, 136].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР В, УДД 1)

- Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона (подробнее в разделе 3.6.11) [106, 137, 138, 169].

ЕОК/ЕОАГ IВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. При непереносимости спиронолактона рекомендуется назначение других диуретиков (эплеренона, хлорталидона, петлевых диуретиков, в т.ч. в более высоких дозах), ББ, альфа-адреноблокаторов или препаратов центрального действия [139].

- Всем пациентам с АГ не рекомендуется назначение комбинации двух блокаторов РААС вследствие повышенного риска развития гиперкалиемии, гипотензии и ухудшения функции почек [21, 139, 145, 146].

ЕОК/ЕОАГ IIIА (УУР А, УДД 1)

3.4.2. Основные классы препаратов для лечения артериальной гипертензии

ИАПФ и БРА

ИАПФ и БРА — среди наиболее часто используемых классов АГП, обладающие сходной эффективностью в отношении ССО и смертности по сравнению как друг с другом, так и с другими классами АГТ [59, 140–142]. БРА по сравнению с другими классами характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов, сопоставимой с плацебо [143, 144].

ИАПФ и БРА снижают альбуминурию в большей степени, чем другие АГП, и эффективно замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП [99]. По данным метаанализов, блокаторы РААС — единственные из всех АГП доказанно снижают риск терминальной ХБП.

ИАПФ и БРА эффективно предотвращают или приводят к обратному развитию ПОМ (ГЛЖ, ремоделирование мелких артерий) на фоне соответствующего снижения АД [140]. Оба препарата снижают риск пароксизмов ФП, что может быть обусловлено

улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом структурных изменений ЛЖ [140]. ИАПФ и БРА показаны пациентам с перенесенным ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ).

ИАПФ ассоциированы с умеренным повышением риска ангионевротического отека, особенно у представителей негроидной расы. У таких пациентов следует отдавать предпочтение БРА.

Для всех пациентов с АГ в связи с наличием абсолютных противопоказаний не рекомендуется назначение ИАПФ и БРА при беременности, высокой гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л), двухстороннем стенозе почечных артерий, стенозе почечной артерии единственной почки, у беременных и кормящих женщин и ангионевротическом отеке в анамнезе.

Блокаторы кальциевых каналов

Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов. В целом их влияние на ССР схоже с другими классами АГП [59, 140]. При этом АК обладают большим эффектом в отношении профилактики инсультов, чем этого можно было ожидать только от антигипертензивного эффекта (АГЭ), однако они менее эффективны в отношении профилактики СН с низкой ФВ [59, 140].

Не рекомендуется (абсолютное противопоказание) назначение недигидропиридиновых АК при атриовентрикулярной блокаде 2–3-й степени, ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Для дигидропиридиновых АК абсолютных противопоказаний нет.

Диуретики тиазидные и тиазидоподобные

Диуретики оказывают выраженный АГЭ и остаются краеугольным камнем АГТ. Их эффективность в предотвращении всех вариантов ССО и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах [147]. Диуретики более эффективно предотвращают СН, чем другие классы препаратов [140]. В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, хотя их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Недавний метаанализ плацебо-контролируемых РКИ показал сходные эффекты трех типов диуретиков на сердечно-сосудистые исходы [147]. Таким образом, в отсутствие прямых сравнительных исследований и с учетом того, что гидрохлоротиазид является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, хлорталидона и индапамида.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РААС [147, 148]. Они также могут способство-

вать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. Недавно проведенные исследования показали, что снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [149]. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при СКФ <45 мл/мин, а при СКФ <30 мл/мин препараты становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики.

- У пациентов, не достигших целевого АД при приеме моно- или комбинированной АГТ, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение низких доз тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в составе комбинированной терапии с БРА, иАПФ и АК для усиления АГЭ и достижения целевого АД [150–152].

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Подагра и бессимптомная гиперурикемия являются абсолютным противопоказанием к назначению гидрохлортиазида и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АГЭ антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (спиронолактон, эплеренон) связан с тем, что они, имея стероидную структуру, конкурентно по отношению к альдостерону, связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона.

Спиронолактон оказывает положительный эффект при СН и резистентной АГ. Эплеренон также продемонстрировал положительный эффект при СН и резистентной АГ и может использоваться как альтернатива спиронолактону. Для лечения АГ используются низкие суточные дозы АМКР (25–50 мг). Не рекомендуется (абсолютное противопоказание) назначение антагонистов альдостероновых рецепторов при нарушении функции почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² из-за повышения риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

ББ

АГЭ ББ обусловлена их способностью блокировать β_1 - и β_2 -адренорецепторы и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение ЧСС и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β_1 -рецепторов юстагломерулярного аппарата).

- ББ рекомендованы в качестве АГТ при наличии особых клинических ситуаций: например, стенокардии, перенесенного ИМ, СН [21, 22].

ЕОК ЕОАГ IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ББ — один из пяти основных классов АГП. Предпочтительными ситуациями для их назначения являются симптомная стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН с низкой ФВ, ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение АГ у женщин детородного возраста, особенно планирую-

щих беременность. ББ — гетерогенный класс препаратов. В отдельных исследованиях продемонстрированы неодинаковые эффекты классических и вазодилатирующих ББ в отношении центрального АД, артериальной ригидности, риска развития СД, исходов при ХСН. РКИ по сопоставлению эффективности ББ с разными свойствами у пациентов с АГ не проводились. У физически активных пациентов и при наличии у них МС, НТГ рекомендованы ББ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность.

В многоцентровых исследованиях была показана несколько меньшая эффективность ББ по предупреждению инсульта в сравнении с другими АГП [153]. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где применялся атенолол. В отношении небиволола, карведилола и высокоселективных ББ (биспролол и метопролол замедленного высвобождения) нет данных по влиянию на жесткие конечные точки [147].

Абсолютное противопоказание для назначения ББ — синоатриальная, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, синдром слабости синусового узла и бронхиальная астма (БА).

Другие (дополнительные) классы АГП

В целом АГП, не относящиеся к пяти основным классам (например, препараты центрального действия, альфа-адреноблокаторы), не рекомендуются для рутинного применения при АГ, но остаются препаратами резерва, например, для применения при резистентной гипертензии при неэффективности остальных препаратов [21].

Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. В отличие от других классов АГП, для моксонидина не проводились РКИ с использованием жестких конечных точек. С учетом результатов исследования ALMAZ [154], показавшего, что моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ и инсулинорезистентностью и нарушением углеводного обмена, назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Несмотря на отсутствие в рекомендациях данного класса препаратов среди основных, нет оснований для отмены такой терапии пациентам, которые уже получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости.

- Моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с МС или ожирением в комбинации с иАПФ, БРА, АК и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций [154–156].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Не рекомендовано (абсолютное противопоказание) назначение агонистов имидазолиновых рецепторов при синдроме слабости синусового узла,

синоатриальной, атриовентрикулярной блокаде 2-3-й степени, выраженной брадикардии с ЧСС <50 в мин, ХСН (III-IV ФК).

Альфа-адреноблокаторы. Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмен, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией и у пациентов старше 65 лет. Предпочтительным показанием для этого класса препаратов является наличие у пациентов с АГ доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

- Альфа-адреноблокаторы рекомендуются при резистентной АГ (подробнее в разделе 3.6.11), в качестве четвертого препарата к комбинации иАПФ/БРА, АК, диуретика (при непереносимости спиронолактона**) [137].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2)

3.5. Аппаратное лечение артериальной гипертензии

- Денервация почечных артерий (ренальная денервация) не рекомендована для лечения АГ в рутинной практике, пока не будет доступно больше данных относительно их эффективности и безопасности [157, 158].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Денервация почечных артерий может выполняться для предотвращения эффектов симпатической нервной системы в отношении почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбции натрия [159]. Для лечения пациентов с резистентной АГ были предложены минимально инвазивные методы катетерной денервации почек с помощью радиочастотной стимуляции, ультразвука или периваскулярной инъекции нейротоксичных веществ, например, этилового спирта [160]. Однако клинические данные относительно АГЭ ренальной денервации неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

3.6. Лечение артериальной гипертензии в отдельных клинических ситуациях

3.6.1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет

- Пациентам с АГ в сочетании с СД рекомендуется начинать АГТ при значениях АД, измеренного в медицинском учреждении $\geq 140/90$ мм рт.ст. [107, 157, 158].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ в сочетании с СД, получающим АГП, в связи с доказанными преимуществами в снижении ССР рекомендуется:

- в качестве целевого уровня снижать САД у пациентов моложе 65 лет до значений 130 мм рт.ст.

** Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

и ниже при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. [107, 157, 159];

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с СД целевой уровень САД составляет 130-139 мм рт.ст. [107, 157, 160];

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- целевой уровень ДАД у всех пациентов с АГ и СД составляет <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение ССР, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [106-107, 165].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности. При лечении пациентов АГ с СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию (назначение гиполипидемической терапии). Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходимы контроль АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений.

3.6.2. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек

- Пациентам с ХБП рекомендуется начинать лечение (изменение образа жизни и лекарственную терапию) вне зависимости от наличия СД при уровне АД, измеренного в медицинском учреждении, $\geq 140/90$ мм рт.ст. (Прил. Б3) [165, 166].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в снижении риска ССС [168].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Следует назначать индивидуализированную терапию в зависимости от ее переносимости и влияния на функцию почек и уровень электролитов.

- Блокаторы РААС рекомендуются в качестве компонента терапевтической стратегии при наличии альбуминурии высокой степени или протеинурии, как более эффективные препараты для уменьшения выраженности альбуминурии [167, 168].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РААС с АК или диуретиком в связи с наилучшим

влиянием данных комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение ССР [165].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. АГ является важнейшим ФР развития и прогрессирования ХБП любой этиологии; адекватный контроль АД замедляет ее развитие. В свою очередь, ХБП является важным независимым ФР развития и прогрессирования ССЗ, в т.ч. фатальных. У пациентов, получающих почечную заместительную терапию гемодиализом, АГ существенно влияет на выживаемость. Для ведения таких пациентов крайне важно точное и правильное измерение АД, однако АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД, т.к. большие колебания натрия и воды в организме способствуют большей вариабельности АД. Доказано, что АД, измеренное методом ДМАД, более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа.

У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты ССО и общей смертности. Пациентам, находящимся на гемодиализе, можно назначать все АГП, при этом их дозы зависят от стабильности гемодинамики и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны. Петлевые диуретики — препараты выбора среди диуретиков при терминальной ХБП.

При использовании АМКР, особенно в комбинации с блокатором РААС, необходим более тщательный контроль функции почек и уровня калия (опасность гиперкалиемии).

3.6.3. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

- Пациентам с АГ в сочетании с ИБС рекомендуется:

- Пациентам моложе 65 лет, без ХБП, получающим АГТ, в связи с доказанными преимуществами в снижении риска ССС рекомендуется снижать САД до целевого уровня ≤ 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не < 120 мм рт.ст. (Прил. Б4) [157, 170].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- У пожилых пациентов (≥ 65 лет) и/или с наличием ХБП рекомендовано снижать САД до целевых значений 130–139 мм рт.ст. [157, 170].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- Снижать ДАД до целевых значений < 80 мм рт.ст., но не < 70 мм рт.ст. [299].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 3)

- Пациентам с АГ с перенесенным ИМ рекомендуется назначение ББ и блокаторов РААС в качестве составной части терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смертности [171].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ и симптомами стенокардии рекомендуется назначение ББ и/или АК [171].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

3.6.4. Артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность

- Пациентам с АГ в сочетании с СН (с низкой или сохраненной ФВ) рекомендуется назначение АГТ при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности [172].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с АГ и СН с сохранной функцией ЛЖ при назначении АГТ возможно использование всех основных лекарственных средств, поскольку ни один из препаратов не продемонстрировал свое превосходство над другими в отношении улучшения сердечно-сосудистых исходов [21, 22].

- Пациентам с АГ в сочетании с СН со сниженной ФВ в качестве АГТ рекомендуется использовать иАПФ или БРА, а также ББ, диуретиков и/или АМКР при необходимости [171, 173] (Прил. Б5).

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

При недостаточном контроле АД пациентам с СН и АГ рекомендуется рассмотреть возможность добавления к терапии дигидропиридиновых АК для достижения целевого АД [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IIbС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с АГ и СН с сохраненной ФВ рекомендуется руководствоваться теми же пороговыми и целевыми значениями АД, что и при сниженной ФВ [174–176].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ГЛЖ рекомендуется назначение блокаторов РААС в комбинации с АК или диуретиком в связи с доказанным влиянием на процессы ремоделирования ЛЖ [177].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с АГ и ГЛЖ моложе 65 лет и при отсутствии ХБП рекомендуется снижать САД до значений 120–130 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистых исходов и смертности [107, 178–180].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР А, УДД 1)

3.6.5. Артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и другие аритмии

Ведение пациентов с АГ в сочетании с ФП проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

- Всех пациентов с ФП рекомендуется обследовать для исключения АГ [181].

ЕОК/ЕОАГ IС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с АГ и ФП при необходимости контроля ЧСС в качестве компонента АГТ рекомендуется назначать ББ или недигидропиридиновые АК (Прил. Б6) [181].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Индивидуальный выбор доз ББ или недигидропиридиновых АК препаратов должен быть

ориентирован на целевые значения ЧСС не выше 110 в мин в состоянии покоя [182].

- Пациентам с АГ в сочетании с ФП при числе баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин рекомендуется проводить профилактику инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов (шкала представлена в табл. П4, Прил. Г3) [183].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- Назначение пероральных антикоагулянтов рекомендовано пациентам с ФП, имеющим 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VAsc, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения пациента [182, 184].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Развитие ФП у пациентов АГ ухудшает прогноз заболевания, значимо повышает риск развития инсульта (кардиоэмболического генеза) и СН. АГ — самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП. В отсутствие противопоказаний пациенты ФП должны получать пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта и других эмболий. Адекватный контроль АГ у пациентов, получающих антикоагулянты, способствует снижению частоты кровотечений. Оральные антикоагулянты следует применять с осторожностью у пациентов со значительно повышенным АД (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт.ст.), при этом необходимо применить срочные меры для достижения контроля АД; целью является снижение САД как минимум < 140 мм рт.ст., ДАД < 90 мм рт.ст. Целесообразно оценить возможность снижения САД до < 130 мм рт.ст. [181, 185].

3.6.6. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная болезнь

- Пациентам с внутримозговой гематомой и САД < 200 мм рт.ст. не рекомендуется незамедлительное снижение АД для профилактики осложнений (в т.ч. гипоперфузии головного мозга или увеличения размеров очага поражения) [186–192].

ЕОК/ЕОАГ IIIА (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с внутримозговой гематомой при САД ≥ 220 мм рт.ст. рекомендовано осторожное снижение АД до уровня < 180 мм рт.ст. с помощью в/в терапии для профилактики осложнений (в т.ч. гипоперфузии головного мозга или увеличения размеров очага поражения) [191, 192].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с острым ишемическим инсультом рутинное снижение АД не рекомендуется для профилактики осложнений (в т.ч. гипоперфузии головного мозга) [190–195].

ЕОК/ЕОАГ IIIА (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с острым ишемическим инсультом, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии, АД рекомендуется осторожно снизить и поддерживать на $< 180/105$ мм рт.ст.

в течение как минимум 24 ч после тромболизиса в связи с доказанными преимуществами в отношении прогноза неврологического восстановления [193, 196, 197].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР С, УДД 3)

- Пациентам с САД ≥ 220 и/или ДАД ≥ 120 мм рт.ст., которым не проводился тромболизис, рекомендуется рассмотреть возможность целесообразности лекарственной терапии с целью снижения АД на 15% в течение первых суток после инсульта принимается на основании оценки клинической ситуации [21, 22, 193].

ЕОК/ЕОАГ IIbС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с АГ, перенесшим острое цереброваскулярное нарушение, с целью сокращения риска повторного острого нарушения мозгового кровообращения назначение АГТ рекомендовано сразу после транзиторной ишемической атаки и через несколько дней после ишемического инсульта [185, 198, 199].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР С, УДД 4)

- Всем пациентам с АГ после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки моложе 65 лет и без ХБП рекомендуется снижать САД до целевых значений 120–130 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности [108, 185, 199, 200].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР В, УДД 2)

- АГТ, направленная на снижение риска инсульта и рекомендованная всем пациентам с ЦВБ, включает блокатор РААС в сочетании с АК или тиазидоподобным диуретиком [108, 153, 198].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов АГ с ЦВБ (дисциркуляторная энцефалопатия II–III степени и/или транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз магистральных брахиоцефальных артерий) не следует резко снижать АД, т.к. у части пациентов может быть плохая индивидуальная переносимость более низких уровней АД вследствие нарушения ауторегуляции сосудов головного мозга. У этих пациентов целесообразно применение этапной (ступенчатой) схемы снижения АД.

3.6.7. Артериальная гипертензия у пациентов с заболеванием периферических артерий

- Пациентам с АГ в сочетании с периферическим атеросклерозом, учитывая высокий риск ИМ, инсульта, СН и сердечно-сосудистой смерти, рекомендуется назначение АГТ с достижением целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. [21, 22, 107, 171, 201–203].

ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам с АГ в сочетании с атеросклерозом периферических артерий в качестве начальной терапии рекомендуется назначать комбинацию блокатора РААС и АК или диуретика [21, 22, 201, 202].

ЕОК/ЕОАГ IIaВ (УУР А, УДД 1)

• Пациентам с атеросклерозом сонных артерий рекомендуется назначать АК и блокаторы РААС, т.к. препараты данных групп более эффективно замедляют прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и ББ [21, 22, 201-205].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. На основании данных РКИ установлено, что контроль АГ замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. АК, иАПФ и их комбинация в этом случае более эффективны, чем диуретики и ББ [204, 205]. Следует учитывать, что пациенты с каротидным атеросклерозом имеют высокий риск атероземболического инсульта и ССО, в связи с чем АГТ должна сочетаться с назначением статинов и антитромбоцитарных препаратов. Снижение АД у пациентов с двусторонним стенозом сонных артерий следует проводить осторожно, начиная с монотерапии и тщательно отслеживая побочные эффекты [21, 22].

• У пациентов с периферическим атеросклерозом рекомендуется рассмотреть возможность назначения ББ в качестве АГТ, особенно при наличии показаний к их применению для снижения выраженности симптоматики [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ ПЬС (УУР С, УДД 5)

3.6.8. Артериальная гипертензия у пациентов с заболеваниями легких

• Пациентам с АГ в сочетании с БА и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с целью достижения целевого уровня АД в качестве стартовой АГТ не рекомендовано назначение ББ, рекомендуется назначение блокаторов РААС и АК [206-211].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Сочетание АГ с ХОБЛ и/или БА обуславливает особенности проведения АГТ.

Пациентам с БА и/или ХОБЛ назначение петлевых и тиазидных диуретиков требует осторожности, в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их совместном применении с β 2-агонистами и особенно — системными стероидами.

ББ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно неселективные, в связи с чем не должны рутинно назначаться пациентам с ХОБЛ и противопоказаны пациентам с БА. Ряд исследований, проведенных у ограниченного числа пациентов, показали, что применение небольших доз высокоселективных ББ не ухудшает и может даже несколько улучшать бронхиальную проходимость [210].

Применение АК у пациентов с ХОБЛ и/или БА безопасно и даже способствует снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β 2-агонистов. Таким образом, наравне с изменением образа жизни (в первую очередь — отказом от курения) в качестве стартовой АГТ предпочтительно использование блокаторов РААС и АК. При недо-

стижении целевого АД или наличии сопутствующих заболеваний с соответствующими показаниями можно рассмотреть добавление/назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и высокоселективных ББ [21, 22].

Пациенты с АГ с бронхообструктивной патологией часто применяют бронхолитические и глюкокортикостероидные препараты. Системное и длительное применение глюкокортикостероидов способствует повышению АД. При применении ингаляционных глюкокортикостероидов подобные эффекты незначительны.

3.6.9. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна

• Для улучшения контроля АГ у пациентов с СОАС рекомендуется применение СРАР (“сипап”) — терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure), заключающейся в создании непрерывного положительного давления в дыхательных путях аппаратным методом) [21].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. СОАС характеризуется периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях во время сна с последовательным снижением насыщения кислородом крови, грубой фрагментацией сна и выраженной дневной сонливостью. При СОАС, особенно тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ >30), происходит активация симпатической нервной системы, что приводит к повышению или недостаточному снижению АД в ночные часы, развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и увеличению риска развития ССО. На наличие СОАС должны быть обследованы пациенты с АГ с ожирением, резистентностью к АГТ, у которых по результатам СМАД имеется недостаточное снижение или повышение АД в ночные часы. Признаками, позволяющими заподозрить СОАС, являются: беспокойный, “неосвежающий” сон; учащенное ночное мочеиспускание; дневная сонливость; разбитость, утренние головные боли; хроническая усталость; снижение памяти и внимания; громкий, прерывистый храп; остановки дыхания во сне; увеличение массы тела и снижение потенции.

Для скрининга СОАС можно использовать опросник шкалы сонливости по Энфорт (Epworth Sleepiness Scale) (табл. П5, Прил. Г3), компьютерную пульсоксиметрию.

Для постановки диагноза и оценки степени тяжести СОАС проводится респираторное или кардиореспираторное мониторирование. Золотой стандарт выявления СОАС — полисомнографическое исследование.

Лечение пациентов с СОАС включает снижение веса у пациентов с ожирением, отказ от курения, приема транквилизаторов и снотворных препаратов, а также проведение мероприятий, направленных на обеспечение свободного носового дыхания. Основным методом лечения пациентов с СОАС — СРАР терапия (создание постоянного положительного давления воз-

духа в дыхательных путях — *Continuous Positive Airways Pressure*). При CPAP терапии поток нагнетаемого под давлением воздуха предотвращает спадение верхних дыхательных путей. Для CPAP терапии применяются аппараты с индивидуальными режимами вентиляции, обеспечивающими максимально эффективное их использование [212].

3.6.10. Артериальная гипертензия в периоперационном периоде

- При впервые выявленной АГ перед плановым хирургическим вмешательством рекомендуется провести обследование в объеме, предусмотренном п. 2 данных рекомендаций, с целью выявления ПОМ и оценки ССР [21].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с АГ рекомендуется избегать существенных колебаний АД (>10%) в периоперационном периоде [21, 213, 214].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Можно не откладывать некардиохирургическое вмешательство у пациентов с АГ 1-2-й степени (САД <180 мм рт.ст. и ДАД <110 мм рт.ст.) [21].

- Пациентам с АГ, длительно получающим ББ, рекомендуется продолжить терапию в периоперационном периоде для контроля АД [215, 216].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 3)

- Резкая отмена ББ или препаратов центрального действия (например, клонидина) потенциально опасна и не рекомендуется [217, 218].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с АГ перед некардиохирургическим вмешательством для снижения риска интраоперационной гипотензии рекомендуется временная отмена блокаторов РААС [21].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР С, УДД 5)

3.6.11. Резистентная артериальная гипертензия

Резистентная к терапии АГ (т.е. резистентная АГ) устанавливается на основании следующих критериев:

- соблюдение мероприятий по изменению образа жизни и лечение с использованием оптимальных (или максимальных переносимых) доз трех и более лекарственных препаратов, включая иАПФ или БРА, АК и диуретик не приводит к снижению САД и ДАД до значений <140 мм рт.ст. и/или <90 мм рт.ст., соответственно;

- неадекватность контроля АД подтверждена с помощью СМАД и/или ДМАД;

- подтверждена приверженность пациента к лечению;

- исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

Прежде чем диагностировать резистентную АГ, необходимо исключить причины псевдорезистентности:

- Низкая приверженность к назначенной терапии является частой причиной псевдорезистентности, она выявляется у <50% пациентов, которых обследовали с помощью методов прямого мониторинга контроля приема препаратов, этот показатель прямо зависит от количества назначенных таблеток [219].

- Феномен “белого халата” (при котором АД, измеренное в медицинском учреждении, повышено, но по данным СМАД или ДМАД уровень АД контролируется) встречается нередко, в связи с чем рекомендуется подтвердить наличие АГ с помощью СМАД или ДМАД до установления диагноза резистентной АГ.

- Нарушение правил измерения АД в медицинском учреждении, включая использование манжеты меньшего размера, может привести к ложному выявлению повышенного АД.

- Выраженный кальциноз плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов.

- Клиническая инертность, приводящая к назначению нерациональных комбинаций и неадекватных доз АГП.

Другие причины резистентной гипертензии:

- образ жизни, включая ожирение или быструю прибавку веса, чрезмерное употребление алкоголя или поваренной соли;

- применение вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия, препаратов, назначенных по поводу сопутствующих заболеваний, растительных препаратов, употребление наркотиков (кокаин и т.п.) или анаболических стероидов;

- СОАС;

- выраженное ПОМ, особенно ХБП или жесткость крупных артерий [21, 22].

Истинная резистентная АГ встречается, не более чем в 10% случаев среди всей популяции пациентов АГ, однако в отдельных группах пациентов, например, с ХБП, ее распространенность может достигать до 30% [21, 220]. Истинная резистентная АГ часто наблюдается у пациентов с ожирением, МС, СД, СОАС, множественным ПОМ, при вторичных формах АГ. Тяжелое ПОМ (выраженная ГЛЖ, снижение функции почек, атеросклеротическое поражение артерий) способствует развитию резистентности к лечению.

- Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано усиление мероприятий по изменению образа жизни, особенно ограничение употребления соли с целью достижения целевого уровня АД [221].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР В, УДД 2)

- Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано добавление к проводимой терапии спиронолактона** в дозах 25-50 мг/сут. для достижения целевого уровня АД [137, 222, 223].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 1)

** Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Комментарии. При непереносимости спиронолактона рекомендовано добавление других диуретиков, включающих эплеренон, более высокие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, или петлевые диуретики, или добавление бисопролола или доксазозина. Применение спиронолактона, эплеренона противопоказано пациентам с СКФ ≤ 30 мл/мин и концентрацией калия в плазме ≥ 5 ммоль/л из-за риска гиперкалиемии. Петлевые диуретики следует использовать вместо тиазидных/тиазидоподобных при СКФ < 30 мл/мин.

3.6.12. Артериальная гипертензия “белого халата”

- Пациентам с АГ “белого халата” рекомендуется проводить мероприятия по изменению образа жизни, направленные на уменьшение ССР [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР А, УДД 3)

- Всем пациентам с АГ “белого халата” рекомендуется проводить регулярные обследования (не менее 1 раза в 2 года) с периодическим мониторингом АД, вне медицинского учреждения [21, 22, 224-230].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. АГ “белого халата” диагностируется при выявлении повышенного АД, измеренного в медицинском учреждении и нормальных показателей АД, измеренного вне медицинского учреждения. АГ “белого халата” может иметь место у многих людей с повышением клинического АД, особенно с АГ 1-й степени, а также у очень пожилых пациентов ($> 50\%$) [21, 22]. По сравнению со здоровыми лицами АГ “белого халата” ассоциируется с более высокой распространенностью метаболических ФР и ПОМ. Она также ассоциирована с более высоким риском развития СД типа 2 и устойчивой АГ, а также с повышенным ССР [227-230]. Различают “эффект белого халата”, являющийся дополнительным прессорным ответом (реакцией) у пациента с АГ на измерение АД (реакция тревоги), чаще наблюдаемый в условиях медицинской организации.

- Для пациентов с АГ “белого халата” рекомендуется рассмотреть возможность медикаментозной АГТ при наличии признаков ПОМ или высоком/очень высоком ССР (раздел 2.3, табл. П11, Прил. Г2 и табл. П12, Прил. Г2) [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ ПбС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для остальных пациентов с АГ “белого халата” рутинная медикаментозная терапия не рекомендована [21, 22].

3.6.13. “Маскированная” артериальная гипертензия

“Маскированная” гипертензия (скрытая гипертензия) диагностируется у пациентов с нормальными показателями АД, измеренного в медицинском учреждении, но с повышенными значениями АД, измеренного вне медицинского учреждения. У таких пациентов метаболические ФР и ПОМ, встречается чаще, чем у пациентов с истинной нормотензией [37, 228-231]. Проблему представляет

диагностика “маскированной” АГ, поскольку большинство скрининговых программ основано на использовании показателей АД, измеренного в медицинском учреждении, которое является нормальным. “Маскированная” АГ чаще встречается у молодых пациентов, чем у пожилых, а также у тех, чьи показатели клинического АД находятся в пределах значений высокого нормального АД (130-139/80-89 мм рт.ст.). Она редко встречается у лиц с показателями клинического АД $< 130/80$ мм рт.ст. “Маскированная” АГ ассоциируется с повышением риска прогрессирования заболевания до стойкой АГ, повышенной частотой развития СД типа 2 и наличием ПОМ [21, 22]. Уровень отдаленного риска развития фатальных и нефатальных ССС приближается к значению этого показателя у пациентов с устойчивой АГ [37, 38, 98, 232-233].

- Всем пациентам с “маскированной” АГ рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни с целью уменьшения ССР [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с “маскированной” АГ рекомендуется регулярное наблюдение, включающее периодическое мониторинг показателей АД, измеренного вне медицинского учреждения [21, 22, 230, 232].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 4)

- Всем пациентам с “маскированной” АГ рекомендуется проведение АГТ, учитывая прогностическое значение высоких значений АД, измеренного вне медицинского учреждения [38, 228, 232].

ЕОК/ЕОАГ ПбС (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с неконтролируемой “маскированной” АГ (не достигнут контроль АД, измеренного вне медицинского учреждения), получающим медикаментозное лечение, рекомендуется усиление АГТ с целью снижения ССР [230, 232].

ЕОК/ЕОАГ ПбС (УУР А, УДД 2)

3.6.14. Артериальная гипертензия у молодых пациентов (<50 лет)

АГ у молодых пациентов характеризуется более высокой частотой повышения ДАД и изолированной диастолической АГ [97]. При обследовании пациентов этой возрастной группы, особенно при наличии тяжелой АГ, следует учитывать, что вероятность обнаружения вторичной гипертензии, может достигать 10% [21].

- Всем пациентам моложе 50 лет при наличии АГ 2 и 3 степени, а также АГ 1 степени в сочетании с множественными ФР, ПОМ, СД, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными или почечными заболеваниями следует назначать АГТ одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни в соответствии с общими принципами [21].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В связи с тем, что ранее назначение АГТ может предотвратить более тяжелую АГ и развитие ПОМ в будущем, молодым пациентам с АГ I степени при отсутствии ФР, ПОМ и ССЗ можно обсуждать назначение АГТ наравне с изменениями образа жизни [21]. При этом целевой уровень АД составляет 120-130/70-79 мм рт.ст. (см. раздел 3.2). В случае, если принимается решение о немедикаментозной коррекции АД или пациент отказывается принимать АГТ, необходимо дать подробные рекомендации по изменению образа жизни и длительно наблюдать пациента, т.к. со временем АД неизбежно будет расти [21].

3.6.15. Артериальная гипертензия у пожилых пациентов (≥65 лет)

- У пациентов 65 лет и старше с АГ, обратившихся за медицинской помощью в учреждения амбулаторного или стационарного типа, рекомендуется проводить скрининг синдрома старческой астении с использованием опросника “Возраст не помеха” (табл. П6, Прил. Г3), поскольку выявление старческой астении может влиять на тактику АГТ и уровень целевого АД [9].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

- Пациентам >65 лет с АГ рекомендуется назначение АГТ с использованием любого из основных классов АГП [238, 239].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Пациенты старше 65 лет должны получать АГТ в соответствии с общим алгоритмом, приведенном в Приложении Б2. У пациентов очень пожилого возраста (>80 лет) может быть целесообразно начинать лечение с монотерапии. У всех пожилых пациентов комбинированную терапию следует начинать с минимальных доз препаратов. При отсутствии дополнительных показаний следует избегать назначения петлевых диуретиков и альфа-адреноблокаторов, т.к. они увеличивают риск падений [240, 241]. При лечении пожилых пациентов целевое АД составляет 130-139/70-79 мм рт.ст. при переносимости [21].

До назначения и в процессе приема АГТ необходим тщательный мониторинг функции почек для выявления ее возможного ухудшения вследствие АД-обусловленного снижения почечной перфузии. Всех пациентов 65 лет и старше, особенно старше 80 лет, и пациентов со старческой астенией необходимо тщательно наблюдать на предмет возможного развития ортостатической гипотензии (при необходимости — использовать СМАД) и мониторировать переносимость и развитие возможных побочных эффектов [21]. Не рекомендуется отмена медикаментозной АГТ на основании возраста, даже при достижении 80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится.

При лечении пациентов 65 лет и старше необходимо учитывать методические рекомендации МР 103 “Фар-

макотерапия у пациентов пожилого и старческого возраста”.

3.6.16. Изолированная систолическая артериальная гипертензия

ИСАГ: повышение САД ≥140 мм рт.ст. при ДАД <90 мм рт.ст.

Наиболее распространена у пожилых пациентов (до 29,4%), может встречаться и у пациентов молодого (1,8% среди пациентов 18-39 лет) и среднего возраста (6% среди пациентов 40-60 лет) [242, 243]. В основе развития ИСАГ лежат артериолосклероз и повышение артериальной ригидности, эндотелиальная дисфункция, провоспалительная активность, кальцификация эластина. Наблюдается у пожилых, пациентов с СД, ХБП, остеопорозом с кальцификацией сосудов [244]. ИСАГ независимо ассоциирована с риском неблагоприятных СС исходов и смертности [245, 246].

Пороговым значением САД для начала АГТ является ≥140 мм рт.ст. Лечение пациентов с ИСАГ проводят в соответствии с алгоритмом АГТ, при этом необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения целевого САД [21, 31].

Помимо истинной ИСАГ, у некоторых молодых здоровых людей, чаще у мужчин, может выявляться ложная ИСАГ 1-й степени, сопровождающаяся нормальными показателями центрального САД за счет чрезмерной амплификации периферического САД [247]. Показано, что у молодых пациентов с ИСАГ ССР аналогичен риску пациентов с высоким нормальным АД, причем, риск развития ИСАГ ассоциирован с курением [248].

На основании имеющихся данных молодым пациентам с ИСАГ 1-й степени следует рекомендовать мероприятия по изменению образа жизни (особенно прекращение курения); необходимость назначения АГТ на настоящий момент не доказана; показано длительное наблюдение, поскольку у многих из них в дальнейшем возможно развитие стойкой АГ [21].

3.6.17. Артериальная гипертензия при беременности и лактации

Выделяют следующие клинические варианты АГ при беременности [21]:

- АГ, развившаяся до беременности (хроническая АГ) — АГ, определяемая до беременности или проявившаяся до 20 нед. беременности и персистирующая >6 нед. после родов. АГ, диагностированная после 20-й нед. гестации и не исчезнувшая в течение 6 нед. после родов, также классифицируется как существовавшая ранее АГ, но уже ретроспективно;

- Гестационная АГ — состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся повышением

АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. впервые после 20 нед., со спонтанной нормализацией АД в течение 6 нед. после родов АД;

- Преэклампсия — гестационная АГ с протеинурией >300 мг/сут. или альбумин/креатинин в разовой порции мочи >30 мг/ммоль, в ряде случаев с проявлениями полиорганной недостаточности;

- Хроническая АГ, осложненная преэклампсией.

- Беременным женщинам, имеющим ФР, ПОМ, СД или поражение почек, рекомендуется проведение СМАД для подтверждения АГ [43, 228].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)

- Женщинам с гестационной АГ, преэклампсией или хронической АГ, сопровождающейся субклиническим ПОМ, рекомендуется начинать лекарственную терапию при САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. с целью снижения ССР [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

- Беременным женщинам с повышением АД без наличия признаков ПОМ, преэклампсии и АКС с целью снижения ССР начало лекарственной терапии рекомендуется при САД ≥ 150 мм рт.ст. или ДАД ≥ 95 мм рт.ст. [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Цель лечения беременных с АГ — предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды. Целевой уровень АД для беременных $<140/90$ мм рт.ст. Следует не допускать развития эпизодов гипотонии, чтобы не ухудшить плацентарный кровоток.

- Беременных женщин с САД ≥ 170 и ДАД ≥ 110 мм рт.ст. рекомендуется срочно госпитализировать и расценивать данное состояние как ГК [21, 22].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Главное правило при лечении ГК у беременных — контролируемое снижение САД до <160 и ДАД до <105 мм рт.ст. Для пероральной терапии следует использовать метилдопу или нифедипин замедленного высвобождения. Для лечения преэклампсии с отеком легких препаратом выбора является нитроглицерин, длительность его применения не должна составлять >4 ч, из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери. Применение диуретиков не показано, т.к. при преэклампсии уменьшается объем циркулирующей крови. Для предотвращения эклампсии и лечения судорог рекомендовано в/в введение сульфата магния.

- Женщинам с высоким риском преэклампсии с целью ее профилактики рекомендуется назначать малые дозы (150 мг) аспирина с 12-й нед. беременности и до 36-й нед., при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений [236].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Высокий риск преэклампсии отмечается у женщин с АГ во время предыдущей беременности,

ХБП, аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой или антифосфолипидным синдромом), СД 1 или 2 типа, хронической АГ; к умеренному — первая беременность, возраст ≥ 40 лет, интервал между беременностями >10 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м² на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многоплодная беременность.

- Беременным женщинам с АГ в качестве АГТ с целью контроля уровня АД рекомендуется назначение лекарственных препаратов с замедленным высвобождением лекарственного вещества (метилдопа**) [237, 250].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 2)

- Беременным женщинам с АГ в качестве АГТ с целью контроля уровня АД рекомендуется назначение лекарственных препаратов с замедленным высвобождением лекарственного вещества (нифедипин**) [237, 250].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Резервными препаратами для плановой АГТ у беременных женщин с АГ являются верапамил и бисопролол. АГТ должна быть продолжена в течение 12 нед. после родов, особенно у женщин с преэклампсией и при рождении недоношенных детей. Можно использовать любые классы АГП, согласно алгоритму АГТ, с рациональным выбором препаратов при лактации и учитывая то, что метилдопа не рекомендована к назначению в связи с повышением риска послеродовой депрессии.

- Не рекомендовано назначение иАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина при беременности в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода [237, 250, 251].

ЕОК/ЕОАГ IIC (УУР С, УДД 5)

- Женщинам с АГ в репродуктивном возрасте с риском наступления незапланированной беременности не рекомендуется назначение блокаторов РААС в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода [21, 22, 237, 251].

ЕОК/ЕОАГ IIC (УУР С, УДД 4)

3.6.18. Препараты для оральной контрацепции и заместительной гормональной терапии и артериальная гипертензия

- Не рекомендуется применять оральные контрацептивы (ОК) женщинам с неконтролируемой АГ [252, 253].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Комбинированные ОК, содержащие эстрогены и прогестины, могут приводить к повышению АД и развитию АГ приблизительно у 5% пациенток [254, 255]. При назначении ОК следует оценивать риски и преимущества, наличие сопутствующих факторов ССР (особенно курения) у конкретной пациентки. Необ-

** Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

ходимо тщательно контролировать уровень АД [256, 257]. Отмена ОК может улучшить контроль АД у женщин с АГ [252]. Прием ОК женщинами с АГ диктует необходимость их тщательного выбора и начала приема после сопоставления риска и пользы индивидуально у каждой пациентки.

Заместительная гормональная терапия не противопоказана женщинам с АГ при условии контроля АД с помощью АГП [21]. Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии и селективных модуляторов рецепторов к эстрогенам с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ.

3.6.19. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция

- Всем пациентам с АГ и наличием эректильной дисфункции (ЭД) для коррекции эндотелиальной дисфункции рекомендовано назначение ингибиторов фосфодиэстеразы-5, даже тем из них, которые получают несколько АГП (за исключением альфа-адреноблокаторов и нитратов в связи с опасностью ортостатической гипотонии) [258, 259].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. ЭД у мужчин с АГ встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД. ЭД считается независимым ФР ССС и смертности, ассоциированным с ПОМ. Сбор анамнеза у пациентов АГ должен включать оценку половой функции. Изменение (оздоровление) образа жизни может уменьшить степень ЭД. Современные препараты (БРА, иАПФ, АК и вазодилатирующие ББ) не влияют на эректильную функцию. Адекватный контроль АГ способствует ее улучшению.

3.6.20. Артериальная гипертензия и противоопухолевая терапия

АГ является наиболее частым сопутствующим ССЗ по данным онкологических регистров, при этом повышение АД выявляется более чем у трети пациентов [260]. Это может быть связано с высокой распространенностью АГ в той возрастной категории, в которой наиболее часто встречаются и онкологические заболевания. Однако это также обусловлено прессорным эффектом двух групп широко используемых противоопухолевых препаратов: ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) и ингибиторов протеасом (карфизомиб [261]).

Повышение АД выявлялось у большого числа пациентов ($\leq 30\%$), получающих терапию вышеописанными противоопухолевыми препаратами. Этот эффект часто наблюдается в течение первого мес. после начала лечения.

- Рекомендовано контролировать офисное АД еженедельно в течение первого цикла терапии ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) или ингибиторами протеасом (карфизомиб) у пациентов

со злокачественными новообразованиями и каждые 2-3 нед. в дальнейшем [262]. После завершения первого цикла лечения, при условии стабильных значений АД, его следует измерять во время рутинных посещений врача или с помощью ДМАД.

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

- В случае развития АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или повышения ДАД на ≥ 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем на фоне терапии ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) или ингибиторами протеасом (карфизомиб) у пациентов рекомендовано начать или оптимизировать АГТ. Предпочтительными являются блокаторы РААС и дигидропиридиновые АК [263, 264].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Хотя противоопухолевая терапия имеет очевидный приоритет, следует рассмотреть возможность ее прерывания в случаях чрезмерно высоких показателей АД, несмотря на многокомпонентную терапию, при наличии симптомов, обусловленных АГ, или при развитии ССС, требующего немедленного снижения АД [263, 264].

3.6.21. Коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска

- Пациентам с АГ и очень высоким или экстремальным ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС-ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [265-267].

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ и высоким ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС-ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [266, 267].

ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов с низким риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС-ЛНП $\leq 3,0$ ммоль/л. У пациентов с умеренным риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС-ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л.

- Пациентам с АГ с целью вторичной профилактики ССС рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах [268].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с АГ не рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики при отсутствии ССЗ в связи с недоказанными преимуществами данного вмешательства в отношении снижения ССР [268].

ЕОК/ЕОАГ IIIA (УУР А, УДД 1)

4. Неотложные состояния при артериальной гипертензии: гипертонический криз

ГК — состояние, при котором значительное повышение АД (до 3 степени) ассоциируется с острым

ПОМ, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии [269]. При определении тяжести поражения органов скорость и степень повышения АД могут быть так же важны, как и абсолютный уровень АД [270]. Можно выделить следующие типичные проявления ГК:

- Пациенты со злокачественной АГ: тяжелая АГ (чаще 3-й степени) ассоциируется с изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Может приводить к энцефалопатии (примерно в 15% случаев) [271], острой СН, острому ухудшению функции почек [272–275].

- Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями, требующими неотложного снижения АД: расслоение аорты, острая ишемия миокарда, острая СН.

- Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы, ассоциированным с ПОМ.

- Беременные с тяжелой АГ или преэклампсией.

Ранее использовавшийся термин “неосложненный гипертонический криз”, описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях [276], в настоящее время не рекомендован к использованию. В данной группе пациентов снижение АД обычно может проводиться в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральной терапии в соответствии со стандартным алгоритмом, представленным выше. У этих пациентов необходимо проводить строгий контроль цифр АД до достижения целевых значений.

- Лечение пациентов с ГК рекомендуется проводить в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии [22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При наличии инсульта целесообразна безотлагательная госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию сосудистого центра.

- Осмотр врачом-терапевтом или врачом-кардиологом рекомендуется проводить не позднее 10 мин от момента поступления в стационар [22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

- ЭКГ рекомендуется проводить при ГК не позднее 15 мин от момента поступления в стационар [22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Рутинное обследование при всех возможных вариантах криза включает фундоскопию, ЭКГ, общий анализ крови, определение фибриногена, креатинина, расчетную СКФ, электролитов, лактатдегидрогеназы, гаптоглобин, оценку альбуминурии и микро-

скопию осадка мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста. Специфическое обследование по показаниям может включать определение тропонина, креатинкиназы МВ, натрийуретического пептида, рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ, КТ-ангиографию аорты и ее ветвей, КТ или МРТ головного мозга, УЗИ почек, исследование мочи на наркотики (метамфетамины, кокаин) [269].

- При ГК терапию АГП внутривенно рекомендуется проводить не позднее 15 мин от момента поступления в стационар [22, 278].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. При лечении ГК для своевременной коррекции терапии в соответствии с изменениями АД оптимальным представляется в/в назначение препарата с коротким периодом полувыведения. Быстрое неконтролируемое снижение АД не рекомендовано, т.к. может привести к осложнениям [277].

У пациентов со злокачественной АГ можно рассмотреть осторожное пероральное назначение иАПФ, БРА или ББ, т.к. почечная ишемия приводит к активации РААС. Лечение следует начинать с очень низких доз в условиях стационара, поскольку такие пациенты могут быть очень чувствительны к данным препаратам.

Для лечения ГК используются следующие парентеральные препараты:

- Вазодилататоры:

- нитроглицерин (предпочтителен при остром коронарном синдроме (ОКС) и острой левожелудочковой недостаточности);

- нитропруссид натрия (является препаратом выбора при острой гипертонической энцефалопатии).

- ИАПФ: эналаприлат (предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности);

- ББ (метопролол предпочтителен при расслаивающей аневризме аорты и ОКС);

- Диуретики (фуросемид при острой левожелудочковой недостаточности);

- Альфа-адреноблокаторы (урапидил);

- Нейролептики (дроперидол).

- В остром периоде инсульта вопрос о необходимости снижения АД и его оптимальной величине рекомендуется решать совместно с врачом-неврологом, индивидуально для каждого пациента [22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Пациенты с инсультом требуют особого подхода, т.к. избыточное и/или быстрое снижение АД может привести к нарастанию ишемии головного мозга.

- В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но не более чем на 25% от исходных значений, снижение АД за первые 2 ч от момента поступления в стационар [22].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Рекомендуются следующие сроки и выраженность снижения АД [270, 278]:

— У пациентов со злокачественной АГ с или без почечной недостаточности среднее давление должно быть снижено на 20-25% от исходного в течение нескольких часов.

— У пациентов с гипертонической энцефалопатией рекомендовано немедленное снижение среднего АД на 20-25% от исходного.

— У пациентов с ОКС рекомендовано немедленное снижение САД <140 мм рт.ст.

— У пациентов с кардиогенным отеком легких рекомендовано немедленное снижение САД <140 мм рт.ст.

— У пациентов с расслоением аорты рекомендовано немедленное снижение САД <120 мм рт.ст. и ЧСС <60 уд./мин.

— У пациенток с эклампсией и тяжелой преэклампсией или HELLP-синдромом рекомендовано немедленное снижение САД <160 мм рт.ст. и ДАД <105 мм рт.ст.

Пациенты с ГК являются группой высокого риска [279, 280] и должны быть скринированы на наличие вторичной АГ. Выписка из стационара осуществляется при достижении безопасного стабильного уровня АД на фоне перорального приема препаратов. Наблюдение в амбулаторных условиях следует проводить хотя бы раз в мес. до достижения целевого АД. Далее рекомендуется длительное регулярное наблюдение специалистом.

5. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Для всех пациентов с АГ рекомендована разработка индивидуального плана реабилитационных мероприятий, включающий в себя рекомендации по достижению целевого АД, самоконтролю АД, повышению приверженности к лечению, питанию, физической активности, контролю веса [287].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2)

• С целью снижения риска ССО всем пациентам с АГ рекомендованы, по крайней мере, 150 мин (2 ч 30 мин) в нед. аэробной физической активности умеренной интенсивности или 75 мин (1 ч 15 мин) в нед. аэробной физической активности высокой интенсивности [281, 300-301].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Умеренная физическая нагрузка — это такая нагрузка, которую можно выдержать в течение 1 ч, а интенсивная физическая нагрузка та, при которой через 30 мин появляется усталость [281]. Во время проведения физических нагрузок обязателен контроль АД.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Динамическое наблюдение — чрезвычайно важная составляющая медицинской помощи пациентам с АГ, задачами которого являются: поддержание целевых уровней АД, контроль выполнения врачебных

рекомендаций по коррекции ФР, контроль за соблюдением режима приема АГП, оценка состояния органов-мишеней.

При стабильном течении АГ приемлемой альтернативой визитам в медицинское учреждение могут быть ДМАД [292, 294-296].

Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню.

С целью обеспечить осознанное участие пациента в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения целесообразно для ряда пациентов, для которых устных рекомендаций недостаточно, продублировать их в письменном виде.

• Всем пациентам с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) рекомендуется изменение образа жизни [21, 22, 98].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется всем пациентам с АГ в рамках диспансерного наблюдения проводить оценку ФР и ПОМ не реже, чем 1 раз в год [21].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР 5, УДД С)

Комментарии. У пациентов с высоким нормальным АД или АГ “белого халата” нередко выявляются дополнительные ФР, ПОМ, а также высокий риск развития устойчивой АГ [282-286], поэтому даже при отсутствии лечения пациентов необходимо регулярно наблюдать (по крайней мере, ежегодно) для оценки клинического АД, АД, измеренного вне медицинского учреждения и ССР. При ежегодных визитах следует обращать внимание на рекомендации по изменению образа жизни, которые являются методом адекватной терапии таких пациентов.

• Всем пациентам с АГ, которым была назначена АГТ, рекомендуется проводить плановые визиты к врачу для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения врачебных рекомендаций [21, 289, 290].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Визиты проводятся с интервалом в 3-4 нед. до достижения целевого уровня АД (при отсутствии других причин более частых визитов). Целевое АД должно быть достигнуто в течение 3 мес.

• Всем пациентам с АГ, принимающим АГТ, при ее недостаточной эффективности рекомендуется производить замену ранее назначенного АГП или присоединять другой АГП. При отсутствии эффективного снижения АД на фоне 2-х компонентной терапии рекомендуется присоединение третьего препарата (одним из трех препаратов, как правило, должен быть диуретик) с обязательным последующим контролем эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии [21].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Целевые уровни АД являются рекомендуемыми для достижения в каждой подгруппе пациен-

тов, но важнейшим принципом их достижения является соблюдение безопасности и сохранения качества жизни пациента. Поэтому скорость достижения целевых значений и степень снижения АД могут быть скорректированы у конкретного пациента в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом плохая переносимость снижения АД может быть основанием для более медленной титрации доз и числа назначаемых препаратов, равно как и при хорошей переносимости АД может быть снижено до более низких значений, чем рекомендовано в среднем. Недостижение целевого АД в указанные сроки не является ошибочным, если это продиктовано клинической необходимостью. Если врач считает, что препятствием к достижению целевого АД является плохая приверженность пациента, это должно находить отражение в медицинской документации и должны быть предприняты и зафиксированы меры по повышению приверженности. В этих случаях недостижение целевого уровня не должно считаться дефектом оказания помощи.

- Пациентам с высоким и очень высоким ССР (табл. П10, Прил. Г2 и табл. П12, Прил. Г2), а также для пациентов, получающих только немедикаментозное лечение, и для лиц с низкой приверженностью к лечению после достижения целевого уровня АД на фоне проводимой терапии последующие визиты к врачу рекомендуется проводить не реже, чем 1 раз в 3 мес.; визиты для пациентов со средним и низким риском, которые регулярно измеряют АД дома, рекомендуется проводить с интервалом в 4-6 мес. [288].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДЦ 2)

- Пациентам с АГ для повышения приверженности к проводимой АГТ рекомендуется проведение ДМАД и ведение дневников с указанием доз принимаемых препаратов и уровня АД [21, 289, 290].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДЦ 1)

- Пациентам с АГ для повышения эффективности и приверженности к проводимой АГТ рекомендуется проведение телемониторинга показателей системной гемодинамики с телеметрической передачей результатов измерения АД непосредственно в лечебное учреждение для оперативной обработки информации и оперативного принятия решения [291-293].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДЦ 1)

- Рекомендуется при динамическом наблюдении особое внимание уделять показателям АД в ночные часы (особенно у пациентов с МС, СД, СОАС, ХБП 3-5-й ст.) и ранние утренние часы с целью снижения риска таких осложнений, как ИМ, инсульт [21, 34, 35].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДЦ 2)

7. Организация оказания медицинской помощи

7.1. Показания для плановой госпитализации

- Неясность диагноза и необходимость в специальных методах исследования (использование диагностических процедур, проведение которых невозможно или нецелесообразно в условиях поликли-

ники) для уточнения причины повышения АД (исключение симптоматических АГ);

- Трудности в подборе медикаментозной терапии (сочетанная патология, частые ГК);
- Рефрактерная АГ.

7.2. Показания для экстренной госпитализации

- ГК, не купирующийся на догоспитальном этапе;
- ГК при феохромоцитоме;
- ГК с выраженными явлениями гипертонической энцефалопатии;
- Осложнения АГ, требующие интенсивной терапии: инсульт, ОКС, субарахноидальное кровоизлияние, острые нарушения зрения, отек легких, расслоение аорты, почечная недостаточность, эклампсия.

7.3. Показания к выписке пациента из стационара

- Установленный диагноз симптоматической АГ или ГБ с использованием специальных методов исследования при уточнении причины повышения АД;
- Подобранный медикаментозная терапия при сочетанной патологии и/или частых ГК с достижением целевого уровня АД или снижение АД на 25-30% от исходных значений на момент выписки из стационара;
- Купированный ГК, отсутствие осложнений, требующих интенсивной терапии, стабилизация уровня АД.

7.4. Иные организационные технологии

При анализе работы медицинской организации с пациентами с АГ целесообразно анализировать следующие показатели:

- Процент пациентов, достигших целевого АД <140/90 мм рт.ст. и 130/80 мм рт.ст. через 3, 6 и 12 мес. наблюдения;
- Процент пациентов, получающих комбинированную АГТ.

8. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Снижение АД, достижение и удержание его на целевом уровне является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов с АГ.

Другими важными целями при лечении АГ являются:

- Максимальное снижение риска развития ССО и смерти;
- Коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение);
- Предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение ПОМ;
- Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, ХСН, СД, ФП, ХБП).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	Да/нет
1	Установлен диагноз АГ согласно рекомендациям. Зафиксировано повышение офисного (клинического) АД >140 и/или 90 мм рт.ст. на повторных визитах, либо на основании СМАД (среднее за 24 ч ≥130 мм и/или ≥80 мм рт.ст.).	IA	да/нет
2	Выполнен общий анализ крови.	–	да/нет
3	Выполнен биохимический анализ крови (креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации, глюкоза, калий, натрий, мочевая кислота, ОХС, ЛНП, ТГ, ЛВП).	IB	да/нет
4	Выполнен общий анализ мочи.	IB	да/нет
5	Выполнена качественная оценка протеинурии тест-полоской или количественное определение альбуминурии.	IB	да/нет
6	Выполнена ЭКГ в 12 отведениях.	IB	да/нет
7	Даны рекомендации по модификации образа жизни (ограничение потребления натрия, увеличение физической активности, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя).	IA	да/нет
8	Поставлен клинический диагноз с указанием стадии заболевания, степени повышения АД (при отсутствии терапии), категории риска, наличия ПОМ и АКС.	–	да/нет
9	У пациентов с АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/среднего риска, начата АГТ одним из препаратов рекомендованных классов после 3-го мес. модификации образа жизни.	IA	да/нет
10	Лицам с АГ второй степени и выше назначена комбинированная двухкомпонентная АГТ сразу после постановки диагноза и проведена ее интенсификация для достижения целевого АД.	IA	да/нет
11	Достигнут целевой уровень САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. через 3 мес. от начала лечения. При недостижении целевого АД приведено объяснение необходимости индивидуального уровня АД и скорости его снижения (плохая переносимость, побочные эффекты лекарственной терапии, низкая приверженность пациента к лечению, включая невыполнения рекомендаций врача, необходимость ревизии поставленного диагноза для исключения симптоматической АГ, наличие сопутствующей патологии или лекарственной терапии, затрудняющей контроль АД).	IA	да/нет
12	Пациент взят под диспансерное наблюдение.	–	да/нет

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АКС — ассоциированное клиническое состояние, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ТГ — триглицериды, ЭКГ — электрокардиограмма.

Типичными дефектами при оказании медицинской помощи пациентам с АГ являются:

при сборе анамнеза:

- Не уточнены характер начала заболевания, продолжительность, особенности течения заболевания;
- Отсутствуют сведения об эффективности ранее проводимой терапии, о возможном приеме пациентами других, помимо антигипертензивных, лекарственных препаратов: глюкокортикоидных гормонов, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ОК и др.;
- Отсутствуют сведения о наличии менопаузы у женщин, характере питания, статусе курения, семейном анамнезе ранних ССЗ, осложнений АГ;
- Отсутствие сведений о наличии предшествующих госпитализаций;

при обследовании пациентов:

- Неполное физическое, лабораторное и инструментальное обследование, что приводит к недооценке возможности наличия симптоматической АГ, неверной оценке ПОМ и ССР;

при постановке диагноза:

- Отсутствие развернутого клинического диагноза, с указанием стадии ГБ, степени повышения АД (степени АГ при впервые выявленной АГ), с максимально полным отражением ФР, ПОМ, ССЗ, ХБП и категории ССР;
- Необоснованное и неверное установление стадии ГБ и степени АГ, категории риска;
- Отсутствие сведений о наличии у пациента ПОМ, сопутствующих заболеваний и ФР;

при проведении лечения:

- Измерение АД на высоте эффекта АГТ;
- Назначение нерациональных комбинаций АГП, в неверном режиме и отсутствие интенсификации АГТ;
- Недооценка наличия сопутствующей патологии, влияющей на выбор АГТ;

при обеспечении преемственности:

- Отсутствие назначения повторных визитов для контроля АД;
- Несвоевременная постановка на диспансерный учет;
- Нерегулярность диспансерных осмотров.

Литература/References

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
- Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (ed. of 03.04.2017). On the basis of public health protection in the Russian Federation. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Epidemiological dictionary, 4th edition. Edited by John M. last for the International epidemiological Association. Moscow, 2009. p. 316. (In Russ.) Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009. 316 с.
- Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOSTR 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
- Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ (03.07.2016) On circulation of medicines. (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Int Med*. 1995;122(4):286-95.
- Small medical encyclopedia. Moscow: Medical encyclopedia, 1991-96. (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991-96 гг. [Электронный ресурс]. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. *Medical technology. Evaluation and selection*. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- All-Russian public organization "Russian Association of gerontologists and geriatricians". Clinical recommendations "Senile asthenia". 2018. (In Russ.) Общероссийская общественная организация "Российская ассоциация геронтологов и гериатров". Клинические рекомендации "Старческая астения". 2018. http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
- Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:951-61.
- Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-53.
- Kushakovskiy MS. Essential hypertension (hypertension). The causes, mechanisms, clinical features, treatment. SPb., 2002. (In Russ.) Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 2002.
- Lang GF. Hypertension. Moscow: Medgiz, 1950. p. 459. (In Russ.) Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950. 459 с.
- Postnov YuV, Orlov SN. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow: Meditsina, 1987. p. 192. (In Russ.) Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.
- Myasnikov AL. Hypertension. Moscow: Medgiz, 1954. (In Russ.) Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boyrtsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243-50.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
- Chazova IE, Zernakova YuV. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.190179.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235-50.
- Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA. Neurol*. 2017;74:1246-54.
- Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279-89.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60:1117-23.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338-41.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354-60.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287:2677-83.
- Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):131-42. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Reino-Gonzalez S, Pita-Fernández S, Seoane-Pillado T, et al. How in-office and ambulatory BP monitoring compare: A systematic review and meta-analysis. *J Fam Pract*. 2017 Jan;66(1):E5-E12.
- Kollias A, Nineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Mar;35(3):442-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000001189.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55-61.
- Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30:449-56.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-219.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35:1245-54.
- Albasi A, O'Sullivan JW, Roberts NW, et al. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Oct;35(10):1919-1928. doi:10.1097/HJH.0000000000001443.
- Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:905-14.

42. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
43. Shi Y, Zhou W, Liu X, et al. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2018 May;36(5):995-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000001627.
44. Salles GF, Rebollo G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67:693-700.
45. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30:449-56.
46. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002389.
47. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66.
48. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91.
49. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30:1056-64.
50. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
51. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis*. 1986;39:809-21.
52. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, et al. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med*. 1988;17:387-402.
53. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144.
54. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
55. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
56. Wilson PW, Cupples CF, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Amer. Heart J*. 1991;121:586-90.
57. Izzo R, de Simone G, Trimarco V, et al. Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(44):3419-26. doi:10.1093/eurheartj/ehz1281.
58. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1941-51. doi:10.1001/jama.2012.3954.
59. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
60. De Haan MW, Kroon AA, Flobbe K, et al. Renovascular disease in patients with hypertension: detection with duplex ultrasound. *J Hum Hypertens*. 2002 Jul;16(7):501-7.
61. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1649-61. doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0.
62. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52. doi:10.1038/ki.2010.536.
63. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156:785-95.
64. Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, et al. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiol*. 2017 Feb;58(2):176-82. doi:10.1177/0284185116641345.
65. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Kidney measures beyond traditional risk factors for cardiovascular prediction: A collaborative meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul;3(7):514-25. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
66. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
67. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
68. Guo X, Zou L, Zhang X, et al. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(6):643-52.
69. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2003 Jul;17(7):471-80.
70. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):155-61.
71. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. doi:10.1371/journal.pone.0114259.
72. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344.
73. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013 Jul 18;347:f4262. doi:10.1136/bmj.f4262.
74. Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(6):617-23.
75. Kahn S, Frishman WH, Weissman S, et al. Left ventricular hypertrophy on electrocardiogram: prognostic implications from a 10-year cohort study of older subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:524-9.
76. Lonn E, Mathew J, Pogue J, et al. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to mortality and cardiovascular morbidity in high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab*. 2003;10:420-8.
77. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:257-61.
78. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2016;34:959-66.
79. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-9.
80. Vanezis AP, Bhopal R. Validity of electrocardiographic classification of left ventricular hypertrophy across adult ethnic groups with echocardiography as a standard. *Journal of Electrocardiology*. 2008;41(5):404-12.
81. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension*. 2003;16(11):895-9.
82. Sundstrom J, Lind L, Arnlöv J, et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*. 2001;103:2346-51.
83. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1625-32.
84. Levy D, Garrison RJ, Savage DO, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-6.
85. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:945-60.
86. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg*. 2009 Sep;50(3):572-80. doi:10.1016/j.jvs.2009.04.055.
87. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, et al. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Brachial-Ankle Elasticity Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2012;60(2):556-62.
88. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*. 1966;195:335-8.
89. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, et al. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *Journal of human hypertension*. 1995 Jul;9(7):547-51.
90. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*. 1989;1:1103-6.
91. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000;217(2):361-70.

92. Beynon R, Sterne JA, Wilcock G, et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2012 Jun 6;12:33. doi:10.1186/1471-2377-12-33.
93. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13;(1):CD011145. doi:10.1002/14651858.CD011145.pub2.
94. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1450-8.
95. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
96. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *Journal of Public Health*. 1998;20(4):441-8.
97. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184-91.
98. Task FM, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-381.
99. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150-60.
100. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
101. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, et al. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens*. 1992 Oct;10(10):1103-9. doi:10.1097/00004872-199210000-00001.
102. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in. Intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20.
103. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
104. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478-87.
105. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-95.
106. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a 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 Sep 8;370(9590):829-40.
107. Hao G, Wang Z, Guo R, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC cardiovascular disorders*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Oct 25;14:148. doi:10.1186/1471-2261-14-148.
108. Garrison SR, Kolber MR, Korowny CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 8;8:CD011575. doi:10.1002/14651858.CD011575.pub2.
109. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
110. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613-22.
111. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389:2226-37.
112. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press*. 2016;25:83-92.
113. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J*. 2016;37:955-64.
114. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-33.
115. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
116. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004937.
117. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012;25:1-15.
118. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24:843-53.
119. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
120. Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1112-7.
121. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):733-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853.
122. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84.
123. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
124. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9. doi:10.1056/NEJMoa1000367.
125. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2453-60.
126. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*. 2012 Jul;30(7):1277-88. doi:10.1097/HJH.0b013e3283544669.
127. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989 Mar 25;298(6676):789-94.
128. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease — a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):920-6.
129. Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, et al. Effect of smoking on blood pressure and resting heart rate: a mendelian randomization meta-analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Dec;8(6):832-41. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001225.
130. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649-59.
131. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986.
132. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31.
133. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28:1584-90.
134. Garçon J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 13;1:CD010316. doi:10.1002/14651858.CD010316.pub2.
135. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32:649-64.
136. Pongpanich P, Pitakpaiboonkul P, Takavatakarn K, et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018 Dec;50(12):2261-78. doi:10.1007/s11255-018-1991-x.
137. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-68.
138. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):e53-e90.
139. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi:10.1136/bmj.f360.
140. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41.

141. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*. 2005;23:2113-8.
142. Reboli G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1282-9.
143. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuities for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921-32.
144. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123:1611-21.
145. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-903.
146. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
147. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211.
148. Corrao G, Zamboni A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-24.
149. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:136-47.
150. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Mar;17(3):193-9. doi:10.1111/jch.12462.
151. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
152. Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril–indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther*. 2004 Feb;26(2):257-70.
153. Webb AJ, Fischer 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. *The Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):906-15. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
154. Chazova IE, Mychka VB. New opportunities in the treatment of patients with metabolic syndrome: results of the ALMAZ study. Systemic hypertension. 2006;2:14-7. (In Russ.) Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом: результаты исследования ALMAZ, Системные гипертензии. 2006;2:14-7.
155. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi:10.1155/2013/541689.
156. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? Current medical research and opinion. 2004;20:3359-67.
157. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. for the Symplicity HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401.
158. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34:1639-47.
159. DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633-R641.
160. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015;36:2219-27.
161. Narkiewicz K, Ratcliffe LE, Hart EC, et al. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:313-24.
162. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C et al. GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015;65:766-74.
163. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, et al. Device-based therapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:61.
164. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, et al. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension*. 2014;64:6-12.
165. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring — The NOCTURNE Study. *Circulation Journal*. 2017;81:7:948-57.
166. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:792-9.
167. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52.
168. Sim JJ, Shi J, Kovessy CP, et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:588-97.
169. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-81.
170. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
171. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
172. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
173. Emdin CA, Callender T, Cao J, et al. Meta-analysis of large-scale randomized trials to determine the effectiveness of inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system in heart failure. *The American journal of cardiology*. 2015;116(1):155-61. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.052.
174. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur heart J*. 2010;32(6):670-9.
175. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clinical therapeutics*. 2015;37(10):2186-98.
176. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
177. Shah RV, Akshay SD, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(3):260-7.
178. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*. 2017;136(5):440-50.
179. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *The American journal of medicine*. 2003 Jul;115(1):41-6.
180. Dahlöf B, Kjell P, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. 1992;95:110.
181. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891-911.
182. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
183. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999;131:492-501;536,556.
184. Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical recommendations. All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, Arrhythmology and electrical stimulation. Society of emergency cardiology specialists. 2016. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество специалистов поклинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции. Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>
185. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-8.
186. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013;20:1277-83.
187. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44:1846-51.
188. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-65.

189. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-43.
190. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;83:1523-9.
191. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2014;9:840-55.
192. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-60. doi:10.1161/STR.0000000000000069.
193. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e138.
194. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1883-9.
195. Zhao R, Liu FD, Wang S, et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e896.
196. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke — International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40:2442-9.
197. WuW, HuoX, ZhaoX, et al. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS — China Study. *PLoS One*. 2016;11:e0144260.
198. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358:927:1033-41.
199. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, et al. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:722-29.
200. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.
201. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-40.
202. Lane DA, Lip GYH. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12.
203. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *The Lancet*. 2016;388(10056):2142-52.
204. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084-90.
205. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004;35:2807-12.
206. Myou S, Fujimura M, Kamio Y, et al. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:40-4.
207. Chiu KY, Li JG, Lin Y. Calcium channel blockers for lung function improvement in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(6):518-23.e3.
208. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:263-77.
209. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45.
210. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(8):487-98.
211. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, et al. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation*. 2001;104(3):281-5.
212. Sukmarova ZN, Litvin AYU, Chazova IE, Rogoza AN. Effectiveness of complex medication and CPAP therapy in patients with arterial hypertension of the 2nd-3rd degree and severe obstructive sleep apnea syndrome. *Systemic hypertension*. 2011;8(1):40. (In Russ.) Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Рогоза А.Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СРАР-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. Системные гипертензии. 2011;8(1):40.
213. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.
214. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1346-57.
215. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major non-cardiac surgery. *JAMA*. 2013;309:1704-13.
216. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, et al. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:336-44.
217. Blessberger H, Kammiller J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004476.
218. Lederballe Pedersen O, Mikkelsen E, Lanng Nielsen J, Christensen NJ. Abrupt withdrawal of beta-blocking agents in patients with arterial hypertension. Effect on blood pressure, heart rate and plasma catecholamines and prolactin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979 Apr 17;15(3):215-7.
219. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042-8.
220. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105:98-105.
221. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475-81.
222. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:257-63.
223. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2016;25:1021-30.
224. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35:677-88.
225. Briassoulis A, Androulakis E, Palla M, et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:593-9.
226. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50:537-42.
227. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-20.
228. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, et al. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33:24-32.
229. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672-8.
230. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2159-69.
231. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54:226-32.
232. Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation*. 2019.
233. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:349-55.
234. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *American journal of hypertension*. 2011;24:1:52-8.
235. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):29-38. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160911.
236. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-22.
237. Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394:10203:1011-21.
238. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. 2015;38:89-96.
239. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive

- drugs in older and younger patients overview and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2018;36(8):1637-47.
240. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32:927-36.
241. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press*. 2016;25:333-6.
242. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014;130(19):1692-9.
243. Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(3):197-205.
244. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12):1251-8.
245. Ekundayo OJ, Allman RM, Sanders PW, et al. Isolated systolic hypertension and incident heart failure in older adults: a propensity-matched study. *Hypertension*. 2009;53(3):458-65.
246. Li Y, Wei FF, Thijs L, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014;130(6):466-74.
247. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31:649-54.
248. Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:327-35.
249. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:521-6.
250. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1987;25:1:35-40.
251. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood pressure*. 2018;27:6:314-40.
252. Curtis KM, Mohillajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception*. 2006;73:2:179-88.
253. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:451-5.
254. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-9.
255. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;15:1063-8.
256. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72-8.
257. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition, 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42907/1/9241562668.pdf> (date accessed June 28th 2018).
258. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:1-6.
259. Pickering TG, Shepherd AM, Puddley I, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2004 Dec;17(12 Pt 1):1135-42.
260. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:320-8.
261. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, et al. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:28-35.
262. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604.
263. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2552-65.
264. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*. 2014;134:2269-77.
265. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
266. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
267. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
268. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD003186.
269. van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*. 2018.
270. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000;356:411-7.
271. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 1978;28:928-39.
272. van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2299-304.
273. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016;30:463-6.
274. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014;9:e93542.
275. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29:922-7.
276. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662-7.
277. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension — An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763:15-22.
278. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2008;22:596-607.
279. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IG, et al. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:122-6.
280. Gonzalez R, Morales E, Segura J, et al. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3266-272.
281. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e004473.
282. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
283. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334:885-8.
284. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, et al. Do clinicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med*. 2011;24:117-8.
285. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res*. 2010;33:905-10.
286. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:913-22.
287. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151:10:687-95.
288. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004;328:204.
289. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2005;55:520:875-82.
290. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010;3.
291. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013;31:455-68.
292. Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31:427-37.
293. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:535.
294. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2010;42:371-86.
295. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, et al. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010;55:1346-51.
296. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and patients with a high risk of their development. Methodical recommendation. Edited by S.A. Boytsov and A.G. Chuchalin. Moscow: 2014. 112 p. (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>

297. Vanezis AP, Bhopal R. Validity of electrocardiographic classification of left ventricular hypertrophy across adult ethnic groups with echocardiography as a standard. *Journal of Electrocardiology*. 2008;41(5):404-12. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.02.013.
298. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of vascular surgery*. 2005;41,6:962-72.
299. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922-44.
300. Kelley GA, Kelley KA, Vu Tran Z. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Preventive cardiology*. 2001;4,2:73-80.
301. Semlitsch T, Jeitler K, Hemkens LG, et al. Increasing physical activity for the treatment of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2013;43,10:1009-23.
302. Clinical recommendations. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov, 9 issue, supplemented. Moscow 2019. (In Russ.) Клинические рекомендации "алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под ред. И. И. Дедова, М.В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, 9 выпуск, дополненный. Москва 2019.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В.

Другие члены Рабочей группы: Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения раз- делов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Рекомендаций РМОАГ 2019г по диагностике и лечению АГ и Рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2018г [28, 29].

В Рекомендациях, основанных на результатах крупнейших эпидемиологических, РКИ и метаанализов, обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с АГ в целом и в особых клинических ситуациях. Основная цель Рекомендаций — облегчить принятие решения при выборе оптимальной стратегии лечения конкретного пациента с АГ. Тем не менее окончательное решение о лечении должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания (например, солечувствительность, вторичный гиперальдостеронизм, индивидуальная чувствительность к АГП).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: 1. Врач-кардиолог. 2. Врач-терапевт. 3. Врач общей практики. 4. Врач-эндокринолог. 5. Врач-невролог.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом нацио-

нальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающие доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1/A2

Шкала оценки классов рекомендаций ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными.	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и /или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения.	Целесообразно применять
Ila	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения.	Целесообразно применять
Ilb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно.	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Таблица 2/A2

Шкала оценки УДД ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Таблица 3/A2

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровни достоверности доказательств (УДД) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль".
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица 4/A2

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица 5/A2

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендации (УУР), Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

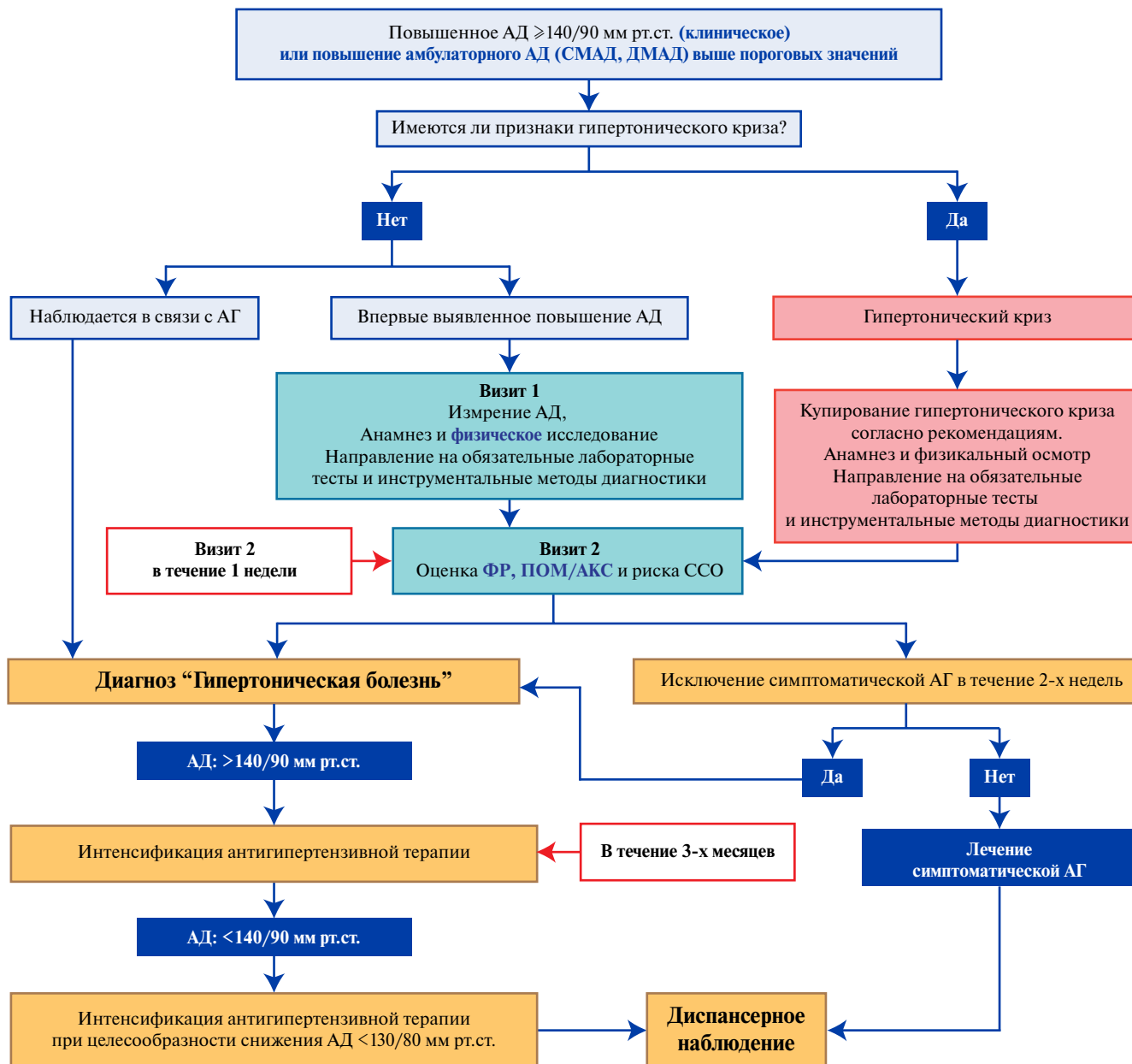
Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Министерство Здравоохранения Российской Федерации на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.
2. Стандарт медицинской помощи больным эссенциальной первичной АГ (при оказании специализированной помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 июня 2007г № 419.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019г № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение Б1. Тактика ведения пациентов



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКС — ассоциированное клиническое состояние, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ПОМ — поражение органов-мишеней, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска.

Приложение Б2. Алгоритм лечения АГ I-II стадий

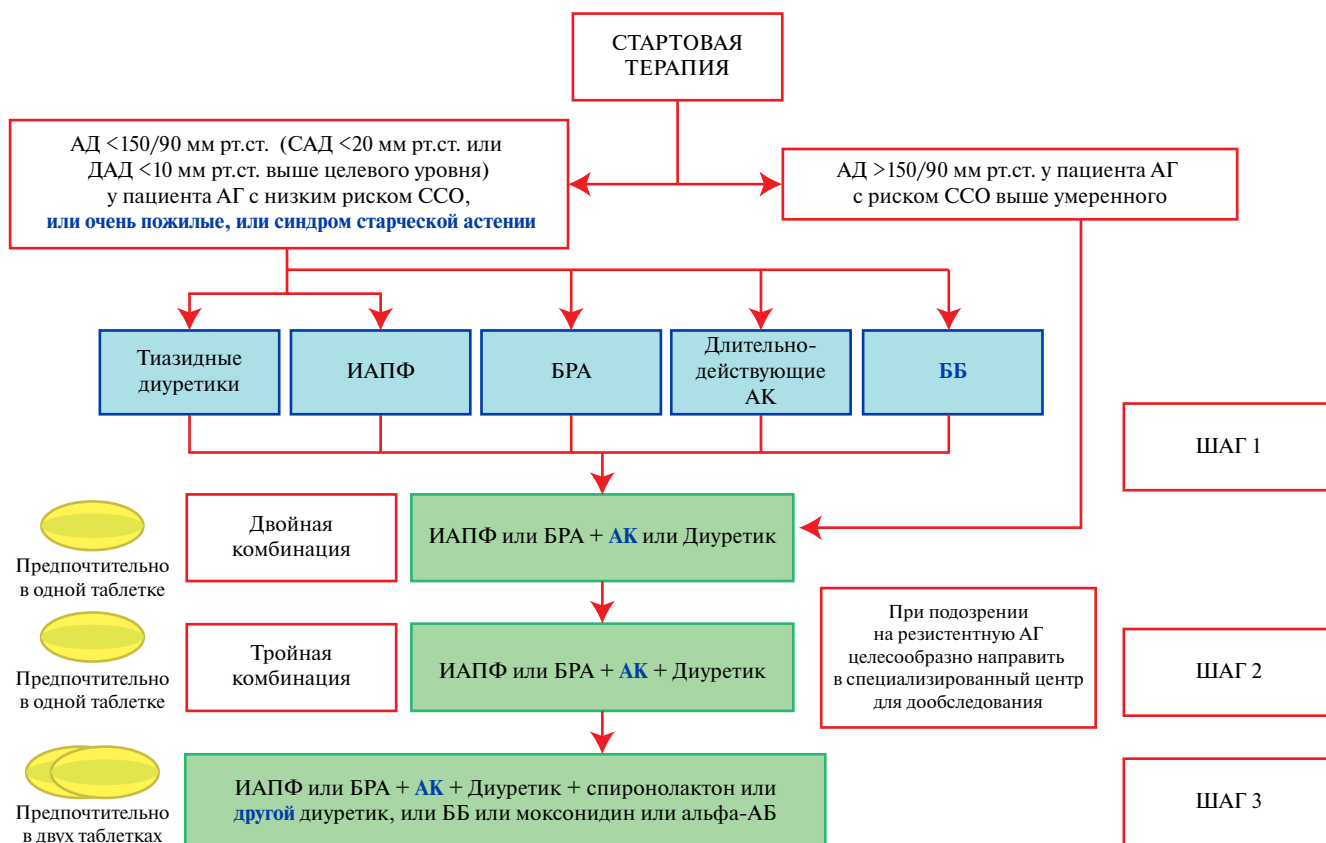
Этот алгоритм подходит для большинства пациентов с ПОМ, а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, СД или заболеваниями периферических артерий.

Лечение АГ I-II стадий

ЦЕЛЬ:

<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Приложение Б3. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ХБП

Лечение АГ при ХБП

ЦЕЛЬ:

САД 130–139 мм рт.ст. у пациента любого возраста

Каждый шаг терапии 2–4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца

СТАРТОВАЯ
ТЕРАПИЯ



ИАПФ или БРА + БКК или Диуретик
(возможно петлевой диуретик^b
при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²)



ИАПФ или БРА + БКК + Диуретик
(возможно петлевой диуретик^b
при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²)



РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ
Добавить спиронолактон (25–50 мг в сутки) или другой
диуретик или ББ или альфа-АБ

ШАГ 1

Двойная
комбинация

ШАГ 2

Тройная
комбинация

ШАГ 3

Примечание: у пациентов с ХБП^a, получающих антигипертензивную терапию, особенно иАПФ или БРА, можно ожидать повышения уровня креатинина. Оценить целесообразность назначения петлевых диуретиков у пациентов с отеками, ^a — риск гиперкалиемии при назначении спиронолактона, особенно при исходной СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и уровне калия 4,5 ммоль/л. Значительное повышение уровня креатинина на фоне назначения блокаторов РААС требует обследования пациента для исключения реноваскулярного заболевания, ^b — диуретик — тиазидный или тиазидоподобный диуретик.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

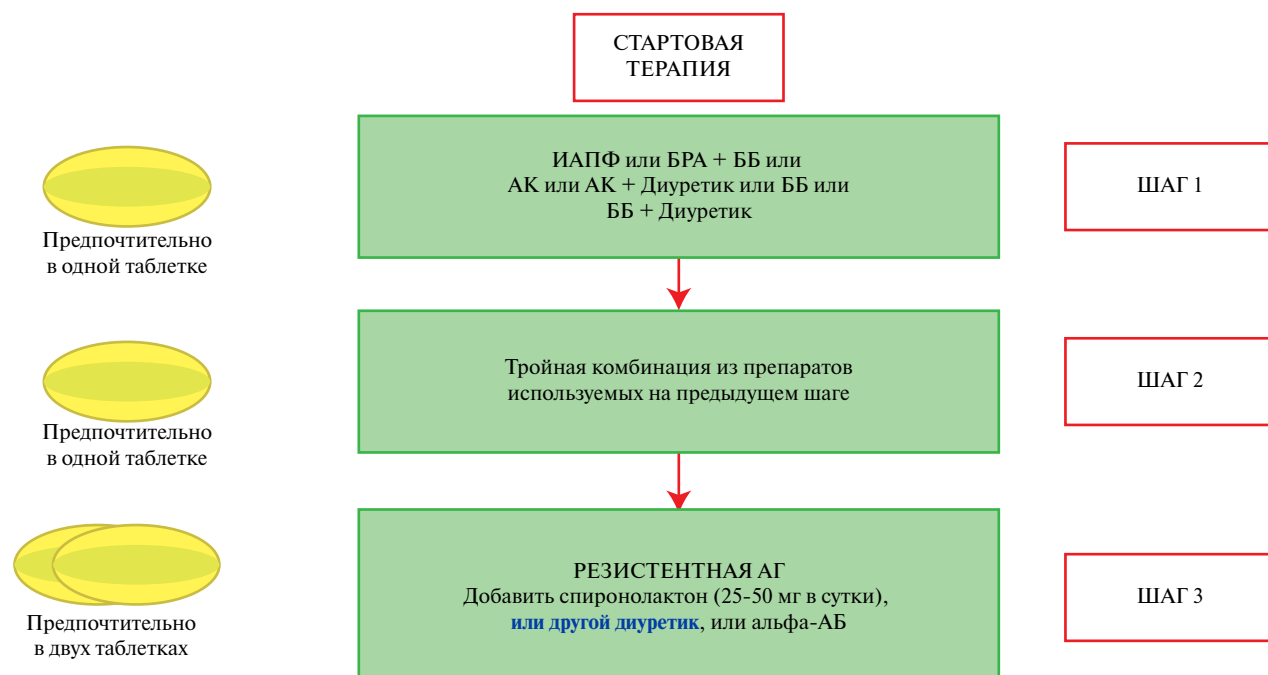
Приложение Б4. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС

Лечение АГ при ИБС

ЦЕЛЬ:

У пациентов моложе 65 лет и без ХБП — САД 120-130 мм рт.ст. при переносимости
у пациентов в возрасте 65 лет и старше или при наличии ХБП — 130-139 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АБ — адrenoблокаторы, ББ — бета-адrenoблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек.

Приложение Б5. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ

Лечение АГ при ХСН со сниженной ФВ

ЦЕЛЬ:

уровень САД 120-130 мм рт.ст., у пациентов моложе 65 лет и без ХБП.

У больных в возрасте 65 лет и старше или при наличии ХБП целевой уровень САД 130-139 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адrenoблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса.

Приложение Б6. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ФП

Лечение АГ при ФП

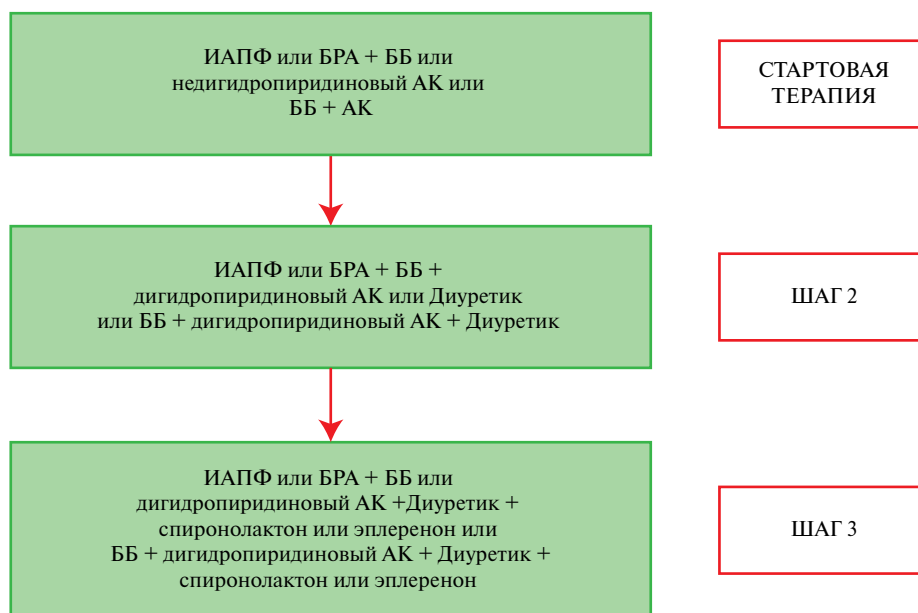
ЦЕЛЬ:

Целевой уровень САД 120-130 мм рт.ст. у пациентов моложе 65 лет и без ХБП.
В возрасте 65 лет и старше или при наличии ХБП целевой уровень САД 130-139 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели, достижение целевого АД за 3 месяца



Предпочтительно
в двух таблетках



Примечание: оральные антикоагулянты должны быть назначены по показаниям в соответствии с оценкой риска по CHA₂DS₂Vasc при отсутствии противопоказаний.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Приложение В. Информация для пациентов

ГБ — заболевание, основным симптомом которого является повышение АД $>140/90$ мм рт.ст., что приводит к поражению мозга, сердца, почек.

Только 50% людей с повышенным АД знают, что больны, из них систематически лечатся далеко не все. Нелеченная ГБ опасна осложнениями, главные из которых — инсульт, ИМ, СН, почечная недостаточность.

Главным фактором снижения риска смерти, инсульта и ИМ является контроль АД и поддержание его на уровне как минимум $<140/90$ мм рт.ст., поэтому важен самоконтроль АД в домашних условиях с использованием сертифицированных аппаратов для измерения АД. При этом необходимо выполнение следующих правил:

- перед измерением АД необходимы минимум 5 мин отдыха в положении сидя;
- сидеть во время измерения АД нужно с полной опорой стоп на пол, не перекрещивая и не поджимая ноги, положив руку на стол так, чтобы наложенная на плечо манжета была на уровне сердца, спина и рука с манжетой должны быть расслаблены;
- необходимо выполнять минимум 2 последовательных измерения АД утром и вечером ежедневно, хотя бы за 7 дней до планового визита к врачу или после изменения терапии; следует записывать результаты измерений в дневник самоконтроля;
- минимум за 30 мин до измерения АД не следует курить и употреблять кофеинсодержащие напитки;
- во время измерения АД одежда не должна плотно охватывать плечо, создавая складки и дополнительную компрессию.

Пациент и члены его семьи должны владеть методикой измерения АД, уметь вести дневник АД с записью цифр.

Если пациент получает АГП, он должен быть осведомлен об ожидаемом эффекте, изменениях самочувствия и качестве жизни в ходе терапии, возможных побочных эффектах и способах их устранения.

Пациент должен знать об имеющихся у него и членов его семьи сердечно-сосудистых ФР — это курение, избыточная масса тела, психоэмоциональный стресс, малоподвижный образ жизни, повышенный уровень ОХС. Влияние указанных факторов риска может быть снижено. Особенно важна коррекция изменяемых ФР при наличии у пациента и членов его семьи некорригуемых ФР, к которым относятся: наличие в семейном анамнезе ранних мозговых инсультов, ИМ, СД; мужской пол; пожилой возраст; физиологическая или хирургическая менопауза у женщин.

Коррекцию факторов риска требуется проводить не только пациенту, но и членам его семьи. Она осуществляется путем реализации программ семейной

первичной профилактики и воспитания, составленных врачом.

- Индекс массы тела (Кетле) = масса тела в килограммах/(рост в м²)
 - 15-19,9 кг/м² — недостаточная масса тела;
 - 20-24,9 кг/м² — нормальная масса тела (целевой уровень);
 - 25-29,9 кг/м² — избыточная масса тела;
 - 30-39,9 кг/м² — ожирение;
 - 40 кг/м² — выраженное ожирение.
- Индекс талия/бедра (ИТБ): ИТБ = ОТ/ОБ, где ОТ — наименьшая окружность, измеренная над пупком; ОБ (окружность бедер) — наибольшая окружность, измеренная на уровне ягодиц.
 - 0,8-0,9 — промежуточный тип распределения жировой ткани,
 - $<0,8$ — гиноидный (бедренно-ягодичный),
 - $>0,9$ — андронидный (абдоминальный).
- Интерпретация уровня ОХС плазмы:
 - целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов с очень высоким риском $<1,8$ ммоль/л или его снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, если он находился в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл);
 - целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов с высоким риском $<2,6$ ммоль/л или его снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, если он находился в диапазоне 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл);
 - целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE <3 ммоль/л;
 - ЛВП $>1,2$ ммоль/л (у женщин), $>1,0$ ммоль/л (у мужчин);
 - ТГ $<1,7$ ммоль/л;
 - уровень глюкозы в плазме натощак не выше 6,1 ммоль/л;
 - уровень мочевой кислоты сыворотки крови <420 мкмоль/л (у мужчин), <360 мкмоль/л (у женщин).

Советы пациенту и его семье:

- Достаточным считается сон не менее 7 ч в сут.
- Масса тела должна приближаться к идеальной (ИМТ <25 кг/м²). Для этого суточная калорийность пищи в зависимости от массы тела и характера работы должна составлять от 1500 до 2000 ккал. Потребление белка — 1 г/кг массы тела в сут., углеводов — до 50 г/сут., жиров — до 80 г/сут. Желательно вести дневник питания. Пациенту настоятельно рекомендуется избегать жирных, сладких блюд, отдавать предпочтение овощам, фруктам, злаковым и хлебу грубого помола.
- Потребление соли надо ограничить до 5 г/сут. Рекомендовано не подсаливать пищу, заменять соль другими веществами, улучшающими вкус пищи (соусы, небольшие количества перца, уксуса и др.) В соли содержится натрий, который приводит к задержке воды в организме, и как следствие, повыше-

нию АД. Так же влияет большое содержание натрия в колбасах, консервах, соленьях и копченых мясных продуктах.

- Следует увеличить потребление калия (его много в свежих фруктах, овощах, кураге, печеном картофеле). Соотношение K^+/Na^+ сдвигается в сторону K^+ при преимущественно вегетарианской диете.
- Необходимо прекратить или ограничить курение.
- Потребление алкоголя следует ограничить до 30 мл/сут. в пересчете на абсолютный этанол. Крепкие спиртные напитки лучше заменить красными сухими винами.

При гиподинамии (сидячая работа >5 ч/сут., физическая активность <10 ч/нед.) — регулярные физические тренировки не менее 4 раз в нед. продолжительностью 30-45 мин. Предпочтительны индиви-

дуально приемлемые для пациента нагрузки: пешие прогулки, теннис, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, работа в саду, плавание. При физической нагрузке число сердечных сокращений должно увеличиваться не более чем на 20-30 в 1 мин.

- Психоэмоциональный стресс на производстве и в быту контролируется правильным образом жизни. Следует ограничить продолжительность рабочего дня и домашних нагрузок, избегать ночных смен, командировок.

• Женщинам, больным ГБ, надо отказаться от приема ОК.

- Юношам, занимающимся спортом, нельзя злоупотреблять пищевыми добавками для наращивания мышечной массы и исключить прием анаболических стероидов.

Приложение Г1. Правила измерения АД, классификация уровней АД и основная информация, которая должна быть получена при сборе анамнеза

Таблица П1/Г1

Правила измерения АД. Измерение АД в кабинете врача

• Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 мин до начала измерения АД.
• Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений.
• Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными показателями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП, в этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у пациентов с ФП.
• Следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной) для большинства пациентов, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров в зависимости от окружности плеча (большая (>32 см) и меньшая).
• Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД.
• При использовании аускультативного метода следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения САД и ДАД, соответственно.
• При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения.
• Необходимо измерять АД на 1-й и 3-й минуте после перехода в вертикальное положение из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии. Во время последующих посещений врача может быть целесообразным измерение АД в положениях лежа и стоя пожилым больным, пациентам с диабетом и пациентам, имеющим другие причины для развития ортостатической гипотензии.
• Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица П2/Г1

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица П3/Г1

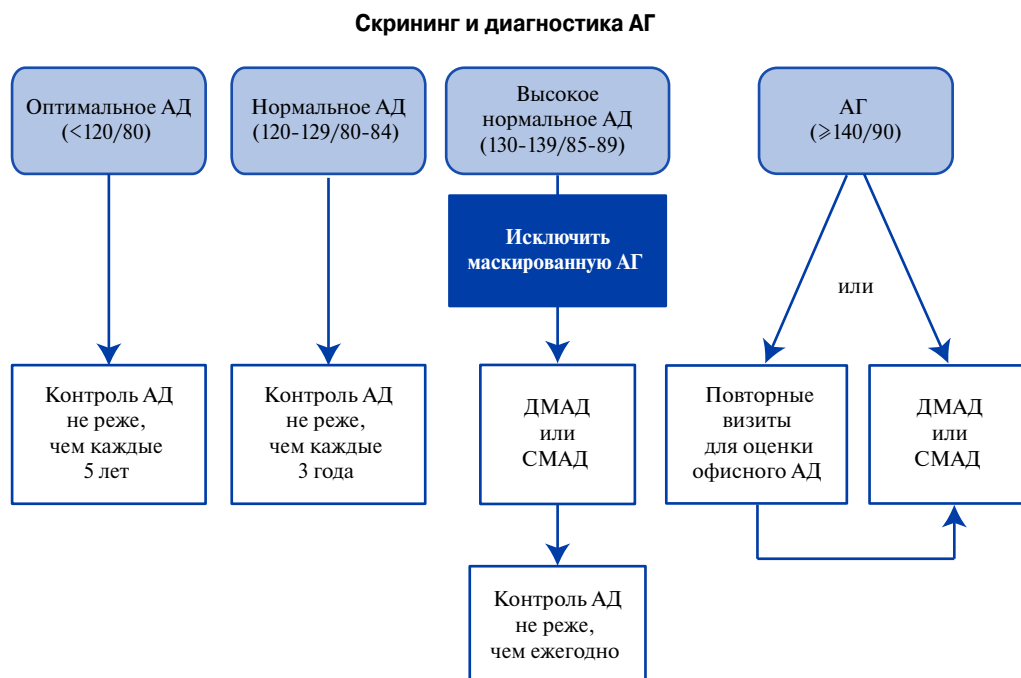
Основная информация, которая должна быть получена при сборе анамнеза

Факторы риска
Семейный и индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, инсультов и заболеваний почек
Семейный и индивидуальный анамнез ассоциированных ФР (например, семейной гиперхолестеринемии)
Анамнез курения
Диетические привычки и употребление поваренной соли
Употребление алкоголя
Режим физической активности
Указание в анамнезе на эректильную дисфункцию
Состояние сна, наличие храпа, эпизодов ночного апноэ (информация от членов семьи)
Наличие АГ во время беременности/преэклампсия
Наличие в анамнезе или признаки ПОМ, ССЗ, инсульта, ТИА, СД и заболеваний почек
Головной мозг и органы зрения: головные боли, вертиго, синкопе, нарушения зрения, ТИА, нарушения моторных или сенсорных функций, инсульт, ревакскуляризация сонных артерий, когнитивные нарушения, деменция (у пожилых)
Сердце: боль в грудной клетке, одышка, отеки, ИМ, ревакскуляризация коронарных артерий, синкопе, сердцебиения, аритмии (особенно ФП), СН
Почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия, инфекции мочевыводящих путей
Периферические артерии: похолодание конечностей, перемежающаяся хромота, дистанция ходьбы, боли в покое, ревакскуляризация периферических артерий
Индивидуальный или семейный анамнез ХБП (например, поликистоз почек)
Признаки возможной вторичной АГ
Развитие АГ 2-й или 3-й степени в молодом возрасте (<40 лет), или внезапное развитие АГ, или быстрое ухудшение течения АГ у пожилых
Указания в анамнезе на заболевания почек/мочевыводящих путей
Употребление наркотических препаратов/субстанций/сопутствующая терапия: кортикостероидами, назальными вазоконстрикторами, химиотерапия, лакрица (подробнее в Приложении Г2)
Повторяющиеся эпизоды потливости, головных болей, тревоги или сердцебиений, позволяющие заподозрить феохромоцитому
Указание в анамнезе на эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипокалиемии, приступы мышечной слабости или судорог (гиперальдостеронизм)
Признаки заболеваний щитовидной или паращитовидных желез
Беременность или употребление оральных контрацептивов в настоящее время
Указания в анамнезе на синдром ночного апноэ
Антигипертензивная терапия
Текущая/прошлая антигипертензивная терапия, включая эффективность и переносимость препаратов
Приверженность к терапии
Особое внимание следует обратить на следующие факторы:
• Время установления диагноза АГ, включая данные о любых предшествующих обследованиях, госпитализациях и т. п.
• Все имеющиеся записи об уровнях АД в настоящем и прошлом
• Сведения о приеме любых других лекарственных препаратов, в т.ч. обладающих прессорным действием
• Описание и признаки всех сопутствующих заболеваний, имевших место в прошлом и настоящем
• История течения менопаузы и приема гормональной заместительной терапии

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Приложение Г2. Принципы диагностики и оценки ССР

Таблица П1/Г2



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица П2/Г2

Частые причины вторичных гипертензий

Причина	Распространенность среди пациентов АГ	Возможные симптомы и признаки	Обследование
Синдром обструктивного апноэ во время сна	5-10%	Храп; ожирение (но может встречаться при отсутствии ожирения); сонливость днем.	Шкала Эпворта и полисомнография.
Ренопаренхиматозные заболевания	2-10%	Бессимптомное течение; сахарный диабет; гематурия, протеинурия, никтурия; анемия, образование почек при поликистозе у взрослых.	Креатинин и электролиты плазмы, СКФ; анализ мочи на кровь и белок, отношение альбумин/креатинин мочи; ультразвуковое исследование почек.
Реноваскулярные заболевания			
Атеросклероз почечных артерий	1-10%	Пожилые; диффузный атеросклероз (особенно периферических артерий); диабет; курение; рецидивирующий отек легких; шум в проекции почечных артерий.	Дуплексное сканирование почечных артерий или КТ-ангиография или МР-ангиография.
Фибромускулярная дисплазия почечных артерий		Молодые; чаще у женщин; шум в проекции почечных артерия.	
Эндокринные причины			
Первичный альдостеронизм	5-15%	Спонтанная или индуцированная диуретиками гипокалиемия, гипертензия в сочетании с надпочечниковой инсиденталомой, или синдромом сонного апноэ или семейным анамнезом гипертензии в раннем возрасте (до 40 лет), семейным анамнезом первичного гиперальдостеронизма (родственники 1-й линии родства).	Ренин, альдостерон плазмы (исследование проводят на нормокалиемии и через 6 нед. после отмены верошпирона); трактуют результаты с учетом антигипертензивной терапии, которую получает пациент.
Феохромоцитома	<1%	Периодические симптомы: эпизоды повышения АД, головная боль, потливость, сердцебиения и бледность; лабильное АД; подъемы АД могут быть спровоцированы приемом препаратов (ББ, метоклопрамида, симпатомиметиков, опиоидов, трициклических антидепрессантов).	Метанефрины в плазме или суточной моче.
Синдром Кушинга	<1%	Лунообразное лицо, центральное ожирение, атрофия кожи, стрии, диабет, длительный прием стероидов.	Проба с 1 мг дексаметазона, и/или кортизол слюны в 23:00-00:00, и/или суточная экскреция свободного кортизола с мочой — исключить прием глюкокортикоидов!
Заболевания щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз)	1-2%	Признаки и симптомы гипер- или гипотиреоза.	Оценка функции щитовидной железы (ТТГ, Т ₄ , Т ₃).
Гиперпаратиреоз	<1%	Гиперкальциемия, гипофосфатемия.	Паратгормон, уровень кальция.
Акромегалия		Увеличение акральных частей тела, укрупнение и огрубление черт лица, потливость.	Инсулиноподобный фактор роста 1 сыворотки крови.
Другие причины			
Коарктация аорты	<1%	Обычно выявляется у детей или подростков; разница АД (≥20/10 мм рт.ст.) между верхними и нижними конечностями и/или между правой и левой руками и задержка радиально-фemorальной пульсации; низкий ЛПИ; систолический шум в межлопаточной области; узурация ребер при рентгенографии.	Эхокардиография.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МР — магнитно-резонансная, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТТГ — тиреотропный гормон.

Таблица ПЗ/Г2

Основные требования к физическому обследованию

Антропометрические показатели
Определение веса и роста с помощью калиброванных приборов, расчет ИМТ
Окружность талии
Признаки ПОМ
Неврологическое обследование и оценка когнитивного статуса
Фундоскопия для выявления гипертонической ретинопатии
Пальпация и аускультация сердца, сонных и почечных артерий
Пальпация периферических артерий
Определение АД на обеих руках (как минимум однократно)
Вторичные гипертензии
Осмотр кожных покровов: признаки нейрофиброматоза (феохромоцитомы)
Пальпация почек для исключения их увеличения при поликистозе
Аускультация сердца и почечных артерий для выявления шумов, являющихся признаком коарктации аорты или реноваскулярной гипертензии
Сравнение пульсации на радиальных и бедренных артериях для выявления задержки пульсовой волны при коарктации аорты
Признаки синдрома Кушинга (сочетание 2 или более симптомов): • центральное ожирение, • проксимальная мышечная слабость, • подкожные кровоизлияния, • широкие и глубокие стрии, • необъяснимый остеопороз, • гипокалиемия, • вновь начавшийся СД, • аменорея, • инсиденталомы надпочечника.
Признаки акромегалии: • увеличение акральных частей тела, • укрупнение и огрубление черт лица, • потливость.
Признаки заболеваний щитовидной железы (синдром гипотиреоза): • склонность к брадикардии, • плохая переносимость холода (зябкость), • нарушения стула по типу запора, • диффузная алопеция, • раннее поседение волос, • дистрофии ногтевых пластин (важен факт появления в недавнем анамнезе, возможен неудачный опыт лечения у дерматолога), • нарушения менструальной функции у женщин (по типу олиго-, опсо-, аменореи), анамнез бесплодия, невынашивания беременности).
Признаки заболеваний щитовидной железы (синдром тиреотоксикоза): • склонность к тахикардии (нарушения ритма в анамнезе — фибрилляция и трепетание предсердий, суправентрикулярные тахикардии, частые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы); • плохая переносимость тепла; • потливость, кожа влажная, горячая; • потеря массы тела; • диарея; • нарушения менструальной функции у женщин (по типу олиго-, опсо-, аменореи), анамнез бесплодия, невынашивания беременности); • глазные симптомы: Грефе — отставание верхнего века от края роговицы при движении глазного яблока вниз. Кохера — отставание движения глазного яблока от такового верхнего века при взгляде вверх, в связи с чем обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужкой. Краузе — усиленный блеск глаз. Дальримпля — широкое раскрытие глазных щелей — “удивленный взгляд”. Розенбаха — мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век. Штельвага — редкие и неполные мигательные движения в сочетании с ретракцией верхнего века. Мебиуса — нарушение конвергенции. Меланодермия в области век (симптом Еллинека); • эндокринная офтальмопатия — выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение песка в глазах, отечность век; • тремор пальцев вытянутых рук, иногда всего тела (симптом телеграфного столба).
Признаки гиперпаратиреоза: • нефролитиаз, • вторичный остеопороз, • мышечная слабость, • боли в мышцах.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет.

Таблица П4/Г2

Рутинное обследование пациентов с АГ

Гемоглобин и/или гематокрит
Глюкоза и гликозилированный гемоглобин
Липиды крови: ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП
Триглицериды
Калий, натрий
Мочевая кислота
Креатинин и расчетная СКФ
Показатели функции печени
Анализ мочи: микроскопия осадка, качественная оценка протеинурии тест-полоской, отношение альбумин-креатинин в разовой порции мочи (оптимально)
ЭКГ в 12 отведениях

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица П5/Г2

Обследование для выявления ПОМ

	Показание и интерпретация
Первичные тесты для выявления ПОМ	
ЭКГ в 12 отведениях	Скрининг для выявления ГЛЖ и других возможных аномалий, а также для документирования сердечного ритма и выявления аритмий.
Отношение альбумин-креатинин в разовой порции мочи	Для выявления альбуминурии, что указывает на возможное поражение почек.
Креатинин и расчетная СКФ	Для выявления поражения почек.
Фундоскопия	Для выявления гипертонической ретинопатии, особенно у больных АГ 2-й или 3-й степеней.
Детальное обследование для выявления ПОМ	
Эхокардиография	Для оценки структуры и функции сердца, если эта информация может повлиять на выбор тактики лечения.
УЗИ сонных артерий	Для выявления наличия атеросклеротических бляшек или стенозов сонных артерий, особенно у пациентов с ЦВБ или признаками поражения сосудов других локализаций.
Ультразвуковое и доплеровское исследование брюшной полости	– Для оценки размеров и структуры почек (например, рубцовые изменения) и исключения обструктивного поражения мочевыводящих путей как причины ХБП и АГ. – Оценить состояние брюшной аорты, исключить аневризму и поражение сосудов. – Обследовать надпочечники для исключения аденомы или феохромоцитомы (для тщательного обследования предпочтительно выполнить КТ или МРТ). – Доплеровское исследование почечных артерий для исключения реноваскулярных заболеваний, особенно при выявлении асимметрии размеров почек.
СПВ	Показатель аортальной жесткости и артериосклероза.
ЛПИ	Скрининг для выявления атеросклероза нижних конечностей.
Оценка когнитивных функций	Для оценки когнитивных функций у больных с признаками их нарушений.
Визуализация головного мозга	Для оценки наличия ишемического или геморрагического повреждения головного мозга, особенно у пациентов с ЦВБ в анамнезе или признаками ухудшения когнитивных функций.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица П6/Г2

ЭхоКГ-критерии ГЛЖ, концентрического ремоделирования, размеров полости ЛЖ и дилатации левого предсердия

Параметр	Расчет	Пороговое значение
ГЛЖ	Масса ЛЖ/рост ^{2,7} (г/м ^{2,7})	>50 (мужчины) >47 (женщины)
ГЛЖ	Масса ЛЖ/ППТ (г/м ²)	>115 (мужчины) >95 (женщины)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	ОТС	≥0,43
Размер полости ЛЖ	КДД ЛЖ/рост (см/м)	>3,4 (мужчины) >3,3 (женщины)
Размер ЛП	Объем ЛП/рост ² (мл/м ²)	>18,5 (мужчины) >16,5 (женщины)

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КДД — конечный диагностический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенок, ППТ — площадь поверхности тела.

Таблица П7/Г2

Клинические показания для ДМАД и СМАД

Состояния, при которых наиболее часто встречается гипертензия “белого халата”, в т. ч.:
• АГ 1-й степени по данным АД, измеренного в медицинском учреждении. • Выраженное повышение АД, измеренного в медицинском учреждении, без признаков ПОМ.
Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная гипертензия, в т. ч.:
• Высокое нормальное АД, измеренное в медицинском учреждении. • Нормальное АД, измеренное в медицинском учреждении, у пациентов с ПОМ и высоким общим ССР.
Постуральная и постприанальная гипотензия у пациентов, получающих или не получающих лечение.
Обследование по поводу резистентной АГ.
Оценка контроля АД, особенно при лечении пациентов высокого риска.
Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке.
При наличии значимой вариабельности АД, измеренного в медицинском учреждении.
Для оценки симптомов возможной гипотензии на фоне лечения.
Специфические показания для СМАД:
оценка ночного АД и суточного индекса (например, при подозрении на ночную гипертензию, в т. ч., при синдроме ночного апноэ, ХБП, гипертензии эндокринной этиологии или автономной дисфункции).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ПОМ — поражение органов-мишеней, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица П8/Г2

Сравнение методов СМАД и ДМАД

СМАД	ДМАД
Преимущества:	Преимущества:
Позволяет идентифицировать гипертензию “белого халата” и маскированную гипертензию.	Позволяет идентифицировать гипертензию “белого халата” и маскированную гипертензию.
Более существенная прогностическая значимость.	Дешевизна и широкая доступность.
Ночные измерения.	Измерения в домашних условиях, которые предоставляют больший комфорт, чем кабинет врача.
Измерения проводятся в условиях реальной жизни.	Вовлечение пациента в процесс измерения АД.
Дополнительное прогностическое значение разных фенотипов АД.	Легко выполнимо, может быть использовано в течение длительного периода времени для оценки вариабельности АД от дня ко дню.
Большой объем информации на основании одного исследования, включая краткосрочную вариабельность АД.	
Недостатки:	Недостатки:
Дороговизна и иногда ограниченная доступность.	Возможно только статичное измерение АД.
Может доставлять дискомфорт.	Возможны ошибки измерений.
	Отсутствие ночных измерений.

Сокращения: АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления.

Таблица П9/Г2

Определение АГ в зависимости от метода измерения АД: измеренного в медицинском учреждении, СМАД или ДМАД

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
АД, измеренное в медицинском учреждении	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥135	и/или	≥85
Ночное (или во время сна), среднее	≥120	и/или	≥70
Среднее за 24 ч	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях	≥135	и/или	≥85

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица П10/Г2

Этапы оценки ССР

Этапы обследования	Необходимые процедуры
Клиническая оценка	Выявление пациентов высокого и очень высокого риска на основании документированных ССЗ, СД, ХБП 3-5-й стадий, чрезмерного повышения отдельных ФР, семейной гиперхолестеринемии или высокого риска по SCORE
Оценка 10-летнего риска по шкале SCORE	Проводить оценку риска по SCORE рекомендовано у бессимптомных лиц старше 40 лет, без анамнеза ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или повышения ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл)
Оценка факторов, изменяющих риск	У отдельных пациентов низкого или умеренного риска целесообразно оценивать дополнительные факторы, которые могут повлиять на стратификацию по риску и выбор тактики лечения: повышение аполипопротеина В, липопротеина (а) или С-реактивного белка, семейный анамнез ранних атеросклеротических ССЗ, выявление атеросклеротической бляшки
Стратификация риска ССО у пациентов с АГ	На основании уровня АД, наличия ФР, ПОМ, АКС, ХБП 3-5-й стадий, СД

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКС — ассоциированное клиническое состояние, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФР — факторы риска.

Приложение Г3. Шкала SCORE

Название на русском языке: Шкала SCORE

Оригинальное название (если есть): SCORE scale (Systematic COronary Risk Evaluation)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): http://www.heartscore.org/ru_RU

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить).

Назначение: клинический инструмент для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет. Настоящая шкала разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС-ЛВП не учитывается. Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.

Содержание (шаблон):

САД	Женщины								Лет	Мужчины							
	Не курит				Курит					Не курит				Курит			
180	12	13	14	15	17	19	20	21	70	24	26	30	33	33	36	40	45
160	10	11	12	13	14	15	16	18		20	22	25	28	27	31	34	39
140	8	9	10	10	12	13	14	15		16	18	21	24	23	26	29	33
120	7	7	8	9	10	10	11	12		13	15	17	20	19	22	25	28
180	7	8	8	9	11	12	13	15	65	15	17	20	23	23	26	30	34
160	5	6	6	7	9	9	10	11		12	14	16	18	18	21	24	27
140	4	4	5	5	7	7	8	9		9	11	12	14	14	16	19	22
120	3	3	4	4	5	5	6	7		7	8	10	11	11	13	15	17
180	4	4	5	5	7	8	9	10	60	10	11	13	15	16	19	22	25
160	3	3	3	4	5	6	6	7		7	8	10	11	12	14	16	19
140	2	2	2	3	4	4	4	5		5	6	7	8	9	10	12	14
120	1	1	2	2	3	3	3	3		4	4	5	6	6	7	9	10
180	2	2	3	3	5	5	6	7	55	6	7	9	10	11	13	16	18
160	1	2	2	2	3	3	4	4		4	5	6	7	8	9	11	13
140	1	1	1	1	2	2	2	3		3	3	4	5	6	6	7	9
120	1	1	1	1	1	1	2	2		2	2	3	3	4	4	5	6
180	1	1	2	2	3	3	4	4	50	4	5	6	7	8	9	11	13
160	1	1	1	1	2	2	2	3		2	3	3	4	5	6	7	9
140	0	0	1	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3	4	5	6
120	0	0	0	0	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	3	4
180	0	0	1	1	1	1	2	2	40	2	2	2	3	4	4	5	7
160	0	0	0	0	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	3	4
140	0	0	0	0	0	0	0	1		0	1	1	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1
	4	5	6	7	4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7
	<1%				1-4%				5-9%				≥10%				

<1%
 1-4%
 5-9%
 ≥10%

Ключ (интерпретация):

Уровень суммарного ССР по шкале SCORE: <1% — низкий, от 1 до 4% — средний или умеренно повышенный, от 5% до 9% — высокий, ≥10% — очень высокий.

Пояснения: нет.

Таблица П12/Г2

Шкала глобальной оценки 10-летнего ССР¹

Экстремальный	— Сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два ССС (осложнения) в течение 2-х лет ² у пациента с ССЗ, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию ³ и/или достигнутый уровень ХС-ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л
Очень высокий	— Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий — атеросклеротическое ССЗ по данным обследований — значимая АСБ (стеноз $>50\%$) — СД + ПОМ, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью >20 лет — Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² — SCORE $\geq 10\%$ — СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР
Высокий	— Значимо выраженный ФР — ОХС >8 ммоль/л и/или ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. — СГХС без ФР — СД без ПОМ, СД ≥ 10 лет или с ФР — Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² — SCORE $\geq 5\%$ и $<10\%$ — Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) $>25-49\%$)
Умеренный	— Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без ПОМ и ФР — SCORE $\geq 1\%$ и $<5\%$
Низкий	— SCORE $<1\%$

Примечание: ¹ — ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование, ² — инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, ТИА/ишемический инсульт, ³ — назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Сокращения: АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное шунтирование.

Таблица П13/Г2

Модифицирующие факторы, способствующие увеличению ССР

Социальная депривация — причина многих ССЗ
Ожирение (диагностированное по ИМТ) и центральное ожирение (диагностированное по окружности талии)
Отсутствие физической активности
Психологический стресс, в т. ч. жизненное истощение
Семейный анамнез раннего развития ССЗ (возникших <55 лет у мужчин и до <60 лет у женщин)
Аутоиммунные и другие воспалительные заболевания
Большие психические расстройства
Лечение инфекций при наличии ВИЧ
Фибрилляция предсердий
Гипертрофия левого желудочка
ХБП
Синдром обструктивного апноэ сна

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

Приложение Г3. Классификация стадий и стратификация риска при АГ

Таблица П1/Г3

Классификация стадий АГ в зависимости от уровней АД, наличия факторов ССР, поражения органов, обусловленного гипертензией, и наличия сопутствующих заболеваний

Стадия ГБ	Другие ФР, ПОМ или заболевания	АД, мм рт.ст.			
		Высокое нормальное САД 130-139 ДАД 85-89	Степень 1 САД 140-159 ДАД 90-99	Степень 2 САД 160-179 ДАД 100-109	Степень 3 САД ≥180 ДАД ≥110
Стадия I	Нет других ФР	Низкий риск (риск 1)	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Высокий риск (риск 3)
	1-2 ФР	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Умеренный/высокий риск	Высокий риск (риск 3)
	≥3 ФР	Низкий/ умеренный риск	Умеренный/ высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)
Стадия II	ПОМ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов	Умеренный/ высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)	Высокий/очень высокий риск
Стадия III	Установленное ССЗ, ХБП стадия ≥4 или СД с поражением органов	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)

Сокращения: АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица П2/Г3

Факторы, определяющие ССР и стадию заболевания у пациентов с АГ

Демографические характеристики и лабораторные параметры
- Мужской пол - Возраст^a ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин - Курение (в настоящем или прошлом)^a - Дислипидемия^a (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена) - ОХС >4,9 ммоль/л и/или - ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л и/или - ХС-ЛВП у мужчин — <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин — <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) - Триглицериды >1,7 ммоль/л - Гипергликемия натощак (глюкоза плазмы) - Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-25 мг/дл) или нарушение толерантности к глюкозе - Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) - Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин) - Мочевая кислота (≥360 мкмоль/л у женщин, ≥420 мкмоль/л у мужчин) - Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье - Ранняя менопауза - Малоподвижный образ жизни - Психологические и социально-экономические факторы - Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд./мин)
Бессимптомное ПОМ
- Артериальная жесткость: - Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥60 мм рт.ст. - Каротидная скорость пульсовой волны >10 м/с - ЭКГ признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >35 мм, или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥11 мм, корнельское произведение >2440 мм×мс или корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин) - ЭхоКГ-признаки ГЛЖ (ИММЛЖ: для мужчин >50 г/м^{2,7}, для женщин >47 г/м^{2,7} (рост в метрах^{2,7}); индексация на ППТ может быть использована у пациентов с нормальной массой тела: масса ЛЖ/ППТ г/м² >115 (мужчины) и >95 (женщины)) - Альбуминурия 30-300 мг/24 ч или повышение отношения альбумин-креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)^b - Умеренная ХБП с СКФ >30-59 мл/мин/1,73 м² (ППТ) - Лодыжечно-плечевой индекс <0,9 - Выраженная ретинопатия: наличие кровоизлияний, экссудатов или отека соска зрительного нерва
Диагностированные ССЗ или почечные заболевания
- Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА - ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда (методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования) - Наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз ≥50%) - СН, в т. ч. СН с сохраненной ФВ - Заболевание периферических артерий - Фибрилляция предсердий - Тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ППТ)
Сахарный диабет
- Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л при двух измерениях подряд и/или - HbA_{1c} ≥ 6,5% и/или - Глюкоза плазмы после нагрузки ≥11,1 ммоль/л и/или - Глюкоза плазмы при случайном определении ≥11,1 ммоль/л

Примечание: ^a — факторы риска, учтенные в шкале SCORE, ^b — протеинурия и снижение СКФ являются независимыми факторами риска.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица П3/Г3

Расчет СКФ по формуле CKD — Epidemiology Collaboration 2009[#]

СКФ = 141 * мин (Креатинин в сыворотке крови/каппа, 1)^{альфа} * макс (Креатинин в сыворотке крови/каппа, 1)^{1,209} * 0,993^{Возраст} * Пол * Раса,
для женщин используются следующие значения: пол =1,018; альфа =-0,329; каппа =0,7;
для мужчин используются следующие значения: пол =1; альфа =-0,411; каппа =0,9;
для представителей негроидной расы: коэффициент "раса" равен 1,159 [157, Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. Am J Kidney Dis. 2010;55(4):622-627].

Примечание: [#] — калькулятор СКФ: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица П4/Г3

CHA₂DS₂-VASc. Шкала оценки риска тромбозмболических осложнений у пациентов с ФП/трепетанием предсердий

Название на русском языке: CHA₂DS₂-VASc. Шкала оценки риска тромбозмболических осложнений у пациентов с ФП/трепетанием предсердий.

Оригинальное название (если есть): CHA₂DS₂-VASc.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Olesen, Jonas Bjerring, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. Bmj 342 (2011): d124.

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

— индекс

— вопросник

— другое (уточнить):

Назначение: клинический инструмент для прогнозирования риска ишемического инсульта и системного тромбозмболизма при ФП.

Содержание (шаблон):

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбозмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Ключ (интерпретация):

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Пояснения: нет.

Шкала сонливости Эпворта (Epworth)

Название на русском языке: Шкала сонливости Эпворта.

Оригинальное название (если есть): Epworth Sleepiness Scale.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

— индекс

— вопросник

— другое (уточнить):

Назначение: серия вопросов, которые используют для изучения воздействия сна на дневной образ жизни.

Содержание (шаблон):

Насколько вероятно то, что вы можете задремать или уснуть в ситуациях, описанных ниже, по сравнению с ощущением обычной усталости?

Речь идет об обычном вашем состоянии в последнее время. Даже если вы не были в подобных ситуациях в последнее время, то постарайтесь представить себе, как бы эти ситуации повлияли на вас. Используйте эту шкалу и выберете наиболее подходящее число для каждой ситуации.

0. — никогда бы не заснул/не задремал

1. — очень небольшая вероятность заснуть или задремать

2. — вероятно, засну или задремлю

3. — большая вероятность заснуть или задремать

Когда сижу и читаю	0	1	2	3
Когда смотрю телевизор	0	1	2	3
Когда сижу и не производю никаких активных действий в общественном месте (например, в театре, на собрании)	0	1	2	3
Когда еду в машине в качестве пассажира в течение часа без остановки	0	1	2	3
Когда лежу днем и отдыхаю, если позволяют обстоятельства	0	1	2	3
Когда сижу и с кем-то разговариваю	0	1	2	3
Когда спокойно сижу после обеда (без алкоголя)	0	1	2	3
В машине, если она на несколько минут остановилась	0	1	2	3

Ключ (интерпретация):

1 — 6 баллов: Нормальный сон

7 — 8 баллов: Умеренная сонливость

9 — 24 баллов: Аномальная (возможно, патологическая) сонливость

Пояснения: нет.

Таблица П6/Г3

Опросник “Возраст не помеха”

Название на русском языке: Возраст не помеха.

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Общероссийская общественная организация “Российская ассоциация геронтологов и гериатров “Клинические рекомендации “Старческая астения” 2018г.

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

— индекс

— вопросник

— другое (уточнить):

Назначение: серия вопросов, которые используют для изучения воздействия сна на дневной образ жизни.

Содержание (шаблон):

№	Вопрос	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 мес.? [*]	да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м или подъем на 1 лестничный пролет)	да/нет

Ключ (интерпретация):

за каждый положительный ответ начисляется 1 балл.

3 балла и более — высокая вероятность синдрома старческой астении, необходима консультация гериатра

1-2 балла — вероятен синдром старческой астении (преастения)

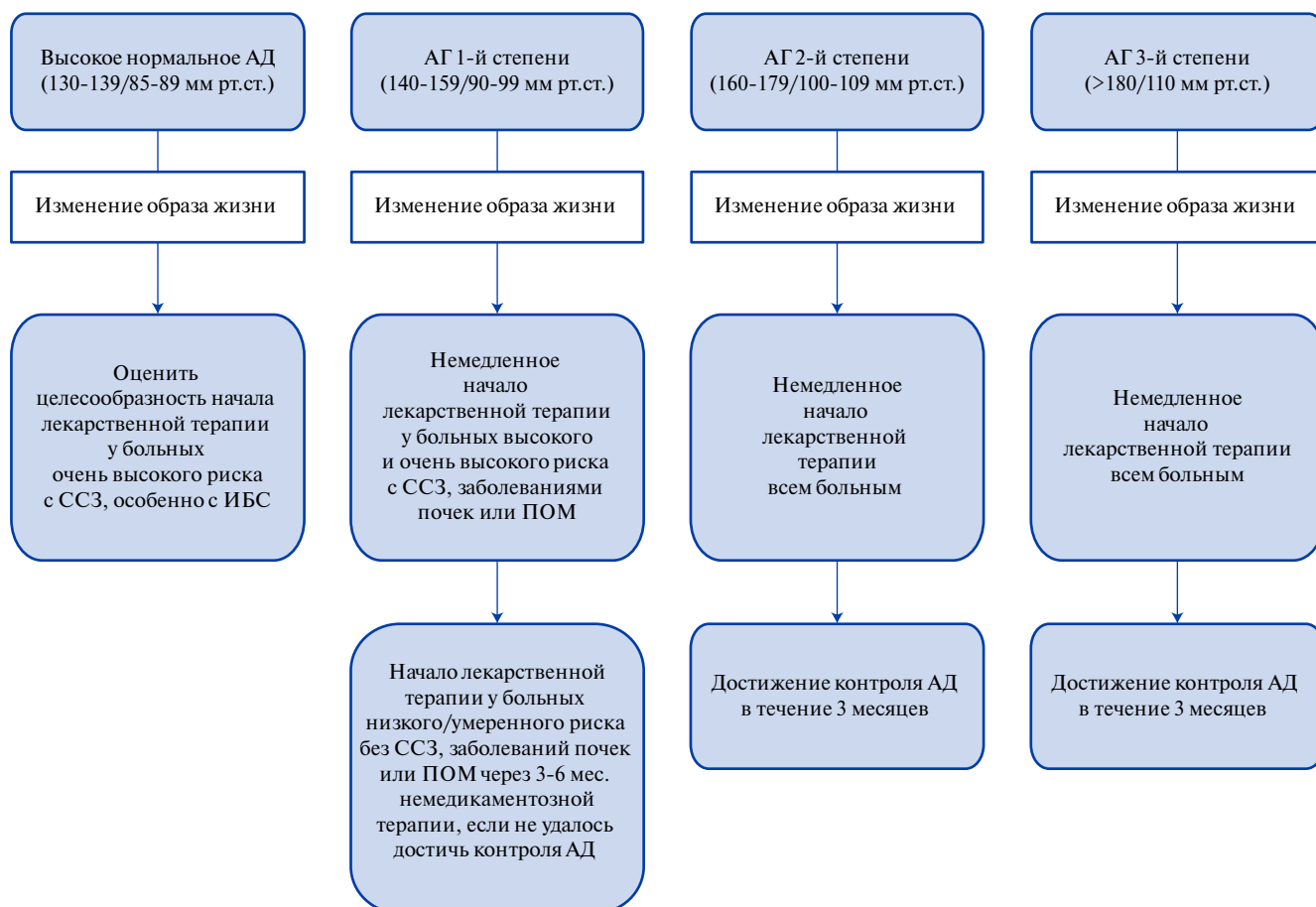
0 баллов — нет ССА

Примечание: * — имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно — за счет соблюдения специальной диеты или регулярной физической активности, балл не засчитывается.

Приложение Г4. Принципы АГТ и диспансерное наблюдение больных с АГ

Таблица П1/Г4

**Начало АГТ (изменение образа жизни и лекарственные препараты)
при различных значениях АД, измеренного в медицинском учреждении**



Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПОМ — поражение органов-мишеней, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица П2/Г4

Показания к началу АГТ в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний

Возраст	Пороговое значение САД (мм рт.ст.)					Пороговое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18-64 лет	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65-79 лет	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
≥80 лет	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Пороговое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица П3/Г4

**Целевые значения АД, измеренного в медицинском учреждении,
в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний**

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)					Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт ^а /ТИА	
18-64 лет	≤130 при переносимости Не <120	≤130 при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	≤130 при переносимости Не <120	≤130 при переносимости Не <120	70-79
65-79 лет ^б	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
≥80 лет ^б	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Примечание: ^а — относится к пациентам с инсультом в анамнезе, а не к показателям АД в остром периоде инсульта, ^б — целевые значения могут меняться у пожилых пациентов с синдромом старческой астении.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица П4/Г4

Противопоказания к назначению отдельных классов АГП

Препараты	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Диуретики (тиазидовые/ тиазидоподобные, например, хлорталидон и индапамид)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
Бета-адреноблокаторы	Бронхиальная астма Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные лица
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардии Сердечная недостаточность (с низкой ФВ, ФК III-IV) Существующие выраженные отеки нижних конечностей
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	Запоры
ИАПФ	Беременность Ангioneвротический отек в анамнезе Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию
БРА	Беременность Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию

Сокращения: БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица П5/Г4

Алгоритм диспансерного наблюдения больных АГ с контролируемым АД на фоне приема АГП [292]

Заболевание, состояние	Регулярность профилактических посещений	Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений
АГ 1-й степени без ПОМ, ССЗ, ЦВБ и ХБП	Не менее 1 раза в год при контроле АД на уровне целевых значений. При стабильном течении возможно наблюдение в отделении/кабинете медицинской профилактики. При рефрактерной АГ I-II степени пациент наблюдается у врача-кардиолога; при отсутствии возможности наблюдения у врача-кардиолога — у врача-терапевта/участкового врача.	— Сбор жалоб и анамнеза, активный опрос на наличие, характер и выраженность боли в грудной клетке и одышки при физической нагрузке, эпизодов кратковременной слабости в конечностях, онемения половины лица или конечностей, об объеме диуреза. — Уточнение факта и характера приема АГП. — Уточнение факта приема гиполипидемических, антиагрегантных и гипогликемических препаратов при наличии показаний. — Опрос и краткое консультирование по поводу курения, характера питания, физической активности. — Измерение АД при каждом посещении. — Анализ данных ДМАД. — Общий осмотр и объективное обследование, включая пальпацию периферических сосудов и аускультацию подключичных, сонных, почечных и бедренных артерий, измерение ИМТ и ОТ при каждом посещении. — Глюкоза плазмы крови натощак не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — ОХС не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — Оценка суммарного ССР по шкале SCORE. — ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ в сыворотке при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Калий и натрий сыворотки при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ) при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Анализ мочи на микроальбуминурию при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — ЭКГ в 12 отведениях с расчетом индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя не реже 1 раза в год. — ЭхоКГ с определением ИММЛЖ и диастолической функции при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не менее 1 раза в 2 года при отсутствии достижения целевых значений АД и наличии признаков прогрессирования ГЛЖ по данным расчета индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя. — Дуплексное сканирование сонных артерий у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет при ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ и более и ОХС $>5 \text{ ммоль/л}$ и более при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раз в 3 года с целью определения ТИМ и наличия атеросклеротических бляшек*. — Измерение СПВ на каротидно-фemorальном участке артериального русла при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не реже 1 раза в 3 года при отсутствии достижения целевых значений АД*. — Корректировка терапии (при необходимости). — Объяснение пациенту и/или обеспечение его памяткой по алгоритму неотложных действий при жизнеугрожающем состоянии, вероятность развития которого у пациента наиболее высокая.

АГ 2-3-й степени с ПОМ, но без ССЗ, ЦВБ и ХБП	Не менее 2 раз в год	— Сбор жалоб и анамнеза, активный опрос на наличие, характер и выраженность боли в грудной клетке и одышки при физической нагрузке, эпизодов кратковременной слабости в конечностях, онемения половины лица или конечностей, об объеме диуреза. — Уточнение факта и характера приема АГП. — Уточнение факта приема гиполипидемических, антиагрегантных и гипогликемических препаратов при наличии показаний. — Опрос и краткое консультирование по поводу курения, характера питания, физической активности. — Измерение АД при каждом посещении. — Анализ данных ДМАД. — Общий осмотр и объективное обследование, включая пальпацию периферических сосудов и аускультацию подключичных, сонных, почечных и бедренных артерий, измерение ИМТ и ОТ при каждом посещении. — Гемоглобин и/или гематокрит при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Глюкоза плазмы натощак не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — ОХС не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ в сыворотке при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Калий и натрий сыворотки при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Мочевая кислота сыворотки при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям. — Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ) при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Анализ мочи на микроальбуминурию при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — ЭКГ в 12 отведениях с расчетом индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя не реже 1 раза в год. — ЭхоКГ с определением ИММЛЖ и диастолической функции при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не реже 1 раза в год при отсутствии достижения целевых значений АД и наличии признаков прогрессирования ГЛЖ по данным расчета индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя. — Дуплексное сканирование сонных артерий у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет при ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ и более и общем холестерине $>5 \text{ ммоль/л}$ и более при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года с целью определения ТИМ и наличия атеросклеротических бляшек*. — УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию*. — ЛПИ при наличии обоснованного подозрения на стеноз сосудов нижних конечностей*. — Консультация окулиста на предмет наличия кровоизлияний или экссудата на глазном дне, отека соска зрительного нерва при взятии под диспансерное наблюдение и по показаниям. — Оценка суммарного ССР по таблице величины риска при АГ и по шкале SCORE (при интерпретации уровня риска приоритет отдается более высокому показателю). — Корректировка терапии (при необходимости). — Объяснение пациенту и/или обеспечение его памяткой по алгоритму неотложных действий при жизнеугрожающем состоянии, вероятность развития которого у пациента наиболее высокая.
---	----------------------	---

АГ 1-3-й степени с ССЗ, ЦВБ и ХБП	Не менее 2 раз в год	— Сбор жалоб и анамнеза, активный опрос на наличие, характер и выраженность боли в грудной клетке и одышки при физической нагрузке, эпизодов кратковременной слабости в конечностях, онемения половины лица или конечностей, об объеме диуреза. — Уточнение факта приема АГП. — Уточнение факта приема гиполипидемических, антиагрегантных и гипогликемических препаратов при наличии показаний. — Опрос и краткое консультирование по поводу курения, характера питания, физической активности. — Измерение АД при каждом посещении. — Анализ данных ДМАД — уточнение характера гипотензивной терапии и терапии по поводу других ССЗ, ЦВБ и ХБП. — Общий осмотр и объективное обследование, включая пальпацию периферических сосудов и аускультацию подключичных, сонных, почечных и бедренных артерий, измерение ИМТ и ОТ при каждом посещении. — Гемоглобин и/или гематокрит при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Глюкоза плазмы натощак не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — ОХС не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод). — ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ в сыворотке при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года. — Калий и натрий сыворотки при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в год. — Мочевая кислота сыворотки при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям. — Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ) при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в год. — Анализ мочи с микроскопией осадка и определением белка в моче не реже 1 раза в год. — Анализ на микроальбуминурию при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в год. — ЭКГ в 12 отведениях с расчетом индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя не реже 2 раз в год. — ЭхоКГ с определением ИММЛЖ и диастолической функции при взятии под диспансерное наблюдение, в последующем по показаниям, но не менее 1 раза в год при отсутствии достижения целевых значений АД и наличии признаков прогрессирования ГЛЖ при расчете индекса Соколова-Лайона и Корнелльского показателя. — Дуплексное сканирование сонных артерий у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет не реже 1 раза в 2 года с целью определения ТИМ и наличия атеросклеротических бляшек*. — УЗИ почек при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям при наличии обоснованного подозрения на развитие или прогрессирование ХБП*. — Дуплексное сканирование почечных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию*. — ЛПИ при наличии обоснованного подозрения на стеноз сосудов нижних конечностей*. — Дуплексное сканирование подвздошных и бедренных артерий при наличии обоснованного подозрения на их патологию*. — Консультация окулиста на предмет наличия кровоизлияний или экссудата на глазном дне, отека соска зрительного нерва при взятии под диспансерное наблюдение и по показаниям. — Оценка суммарного ССР по таблице величины риска при АГ и по шкале SCORE (при интерпретации уровня риска приоритет отдается более высокому показателю). — Корректировка терапии (при необходимости). — Объяснение пациенту и/или обеспечение его памяткой по алгоритму неотложных действий при жизнеугрожающем состоянии, вероятность развития которого у пациента наиболее высокая.
--	-----------------------------	---

Примечание: * — Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Приложение Г5. Иные

Таблица П1/Г5

Распространенность и типичные причины вторичных гипертензий в различных возрастных группах

Возрастная группа	Частота (%)	Типичные причины
Дети (<12 лет)	70-85	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Подростки (12-18 лет)	10-15	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Молодые (19-40 лет)	5-10	Ренопаренхиматозные заболевания Фибромускулярная дисплазия Недиагностированные моногенные заболевания
Средний возраст (41-65 лет)	5-15	Первичный альдостеронизм Обструктивное ночное апноэ Синдром Кушинга Феохромоцитома Ренопаренхиматозные заболевания Атеросклероз почечных артерий
Пожилые (>65 лет)	5-10	Атеросклероз почечных артерий Ренопаренхиматозные заболевания Заболевания щитовидной железы

Таблица П2/Г5

Редкие генетические причины вторичных АГ

Заболевание	Фенотип	Механизм
Синдром Лиддла	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП и КРП, низкая КАП	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов почек; эффект от применения амилорида
Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП и КРП, низкая КАП	Снижение активности 11 β -дегидрогеназы-2
Синдром Гордона	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП и КРП, низкая КАП	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов
Синдром Геллера	Ухудшение АГ на фоне беременности, низкие АРП или КРП, низкая КАП	Агонистическое действие прогестерона на минералокортикоидные рецепторы
Излечимый глюкокортикоидами альдостеронизм	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП или КРП, повышенная КАП	Химеризация гена <i>CYP11β1</i> — <i>CYP11β2</i> ; эффект от применения глюкокортикоидов

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРП — активность ренина плазмы, КАП — концентрация альдостерона плазмы, КРП — концентрация ренина плазмы.

Таблица ПЗ/Г5

Лекарственные препараты и другие субстанции, приводящие к повышению АД

Препарат/субстанция	
Оральные контрацептивы	Особенно с содержанием эстрогенов; вызывают АГ ~ у 5% женщин, обычно легкую, но возможна и тяжелая.
Препараты для снижения веса	Например, фенилпропаноламин и сибутрамин.
Насальные противоотечные препараты	Например, фенилэфрина гидрохлорид и нафазолина гидрохлорид.
Стимуляторы	Амфетамины, кокаин, экстази; обычно вызывают острый подъем АД, а не хроническую АГ.
Лакрица	Хроническое избыточное употребление лакрицы приводит к проявлениям, похожим на гиперальдостеронизм за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов и угнетения метаболизма кортизола.
Иммуносупрессанты	Например, циклоспорин А (такролимус оказывает меньшее действие на АД, а рапамицин практически его не имеет) и стероиды (например, кортикостероиды и гидрокортизон).
Нестероидные противовоспалительные препараты	
Антиангиогенные противоопухолевые препараты	Например, ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб) и сорафениб.
Другие препараты и субстанции, способные повышать АД	Анаболические стероиды, эритропоэтин, растительные препараты (эфедра и марихуана).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица П4/Г5

Мероприятия, которые могут повысить приверженность пациентов с АГ к лекарственной терапии

На уровне врача
Предоставление пациенту информации о рисках при АГ и преимуществах терапии, согласование стратегии лечения, направленной на поддержание нормального АД с использованием рекомендаций по изменению образа жизни и назначения фиксированных комбинаций; использование информационных материалов, программ обучения, консультирование с помощью компьютерных технологий
Получение обратной связи в отношении соблюдения рекомендаций и наличия улучшения
Оценка и разрешение индивидуальных проблем, препятствующих высокой приверженности к лечению
Сотрудничество с другими медицинскими сотрудниками
На уровне пациента
Самоконтроль АД (в т. ч. телемониторирование)
Групповые занятия и тренинги
Рекомендации в сочетании с мотивационными стратегиями
Использование систем напоминания
Получение поддержки семьи и общества
Обеспечение лекарственными препаратами на рабочем месте
На уровне лекарственной терапии
Упрощение схем приема препарата, предпочтение — фиксированным комбинациям и стратегии “одной таблетки”
Упаковки с системой напоминаний
На уровне системы здравоохранения
Поддержка развития систем мониторингования (телефонные контакты, посещения на дому, телемониторинг результатов домашнего контроля АД)
Финансовая поддержка системы взаимодействия между различными представителями системы здравоохранения (например, фармацевты и медицинские сестры)
Система компенсации стратегии “одной таблетки”
Развитие национальных баз данных, включая данные о назначении лекарственных препаратов, доступных для врачей и фармацевтов
Доступность препаратов

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Глубокоуважаемые коллеги!

Экспертами Российского кардиологического общества были разработаны клинические рекомендации по “Артериальной гипертензии у взрослых”. Данный документ создан с учетом приказа Министерства Здравоохранения и является согласованной позицией ведущих российских специалистов в области артериальной гипертензии.

Клинические рекомендации по Артериальной гипертензии сформированы на основе последних клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества, однако написаны с учетом особенностей Национальной системы здравоохранения, доступности медицинской помощи и других факторов.

Данные рекомендации одобрены Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения. Согласно федеральному закону от 21.11.2011 № 323-

ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” редакция от 27.12.2019 (с изм. и доп., вступ. в силу с 08.01.2020), дальнейшая работа врачей по профилю “кардиология” по кодам МКБ: I10/ I11/ I12/ I13/ I15 с 08.01.2020г должна осуществляться на основании разработанных специалистами Российского кардиологического общества клинических рекомендаций по “Артериальной гипертензии для взрослых”.

В связи с этим особым разделом разработанных клинических рекомендаций, являются критерии качества, соблюдение которых будет необходимо для оказания медицинской помощи по профилю “кардиология”.

Позвольте выразить искреннюю благодарность всем коллегам за проделанный труд и высокий профессионализм!

С уважением,
Президент Российского кардиологического общества,
академик РАН Шляхто Е. В.

Приложение 1

УВАЖАЕМЫЙ(АЯ) ГОСПОДИН (ГОСПОЖА),

**ПОЖАЛУЙСТА, ОТВЕЬТЕ НА ВОПРОСЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ВАШЕГО САМОЧУВСТВИЯ, НАСТРОЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.
ВАШИ ОТВЕТЫ ПОМОГУТ ВРАЧУ РАБОТАТЬ НАД ПОВЫШЕНИЕМ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.
ОТВЕЬТЕ НА КАЖДЫЙ ВОПРОС, ПОМЕЧАЯ ВЫБРАННЫЙ ВАМИ ОТВЕТ ТАК, КАК ЭТО УКАЗАНО В ТАБЛИЦЕ**

**ЕСЛИ ВЫ НЕ УВЕРЕНЫ В ТОМ, КАК ОТВЕТИТЬ НА ВОПРОС, ПОЖАЛУЙСТА,
ВЫБЕРИТЕ ТАКОЙ ОТВЕТ, КОТОРЫЙ ТОЧНЕЕ ВСЕГО ОТРАЖАЕТ ВАШЕ МНЕНИЕ**

ОБРЕМЕНИТЕЛЬНОСТЬ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ОТМЕЧАЛИ У СЕБЯ СЛЕДУЮЩИЕ НЕДОМОГАНИЯ?						
		5	4	3	2	1
1	Пульсации в голове	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
2	Тупую давящую или ноющую боль в затылке или другой части головы	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
3	Мелькание мушек, рябь перед глазами	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
4	Тошноту при повышении давления	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
5	Чувство сдавления головы (как будто обручем)	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
6	Ощущение дрожи в руках и/или ногах	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
7	Насколько сильно Вас беспокоили симптомы повышенного артериального давления?	Совсем не беспокоили	Слабо	Умеренно	Сильно	Очень беспокоили
8	Как часто Вы отмечали повышенное артериальное давление?	Никогда	Очень редко (1-2 раза в месяц)	Периодически (1-2 раза в неделю)	Больше 3 раз в неделю	Каждый день
ОТМЕЬТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ПОДХОДЯЩИЙ ОТВЕТ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ СИТУАЦИЮ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ						
		5	4	3	2	1
9	Как часто Вам приходилось отложить Ваши домашние или рабочие обязанности на некоторое время, чтобы справиться с повышением давления?	Совсем не мешало	Редко	Время от времени	Часто	Очень часто

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ОТМЕЧАЛИ У СЕБЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ?						
		5	4	3	2	1
10	Тревога, эмоциональное напряжение	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
11	Неожиданный и беспричинный страх	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
12	Слезливость, подавленное настроение	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
13	Частые и беспричинные смены настроения	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
14	Постоянное беспокойство	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
15	Потеря удовольствия от того, что раньше его приносило	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
16	Чувство эмоциональной опустошенности	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЛИЯЛО ЛИ ВАШЕ ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ НА ВАШУ ПОВСЕДНЕВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТО:						
		5	4	3	2	1
17	Пришлось сократить количество времени затрачиваемого на работу или другие дела	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
18	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ В КАКОЙ МЕРЕ ВАШЕ ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОГРАНИЧИВАЛО ВАС В СЛЕДУЮЩИХ ВИДАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:						
		5	4	3	2	1
19	В любимых Вами занятиях	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно
20	В интимной жизни	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно
КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ОТМЕЧАЛИ У СЕБЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ?						
		5	4	3	2	1
21	Трудности запоминания нового	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
22	Рассеянность, трудности сосредоточения	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ КАК ЧАСТО ВАШЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЛИЯЛО НА ВАШУ ПОВСЕДНЕВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТО:						
		5	4	3	2	1
23	Выполнили меньше, чем хотели	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
24	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ СЛУЧАЛОСЬ ЛИ, ЧТО ПРОБЛЕМЫ С ПАМЯТЬЮ, КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВНИМАНИЯ ИЛИ БЫСТРОЕ УМСТВЕННОЕ УТОМЛЕНИЕ ВЛИЯЛИ НА ВАШУ ПОВСЕДНЕВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТО:						
		5	4	3	2	1
25	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
26	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ В КАКОЙ МЕРЕ ВАШЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОГРАНИЧИВАЛО ВАС В СЛЕДУЮЩИХ ВИДАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:						
		5	4	3	2	1
27	В работе (в профессиональной деятельности, обучении или делах по дому)	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Очень
28	В Вашем хобби, любимых занятиях	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Очень

ОЦЕНКА РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

ОТМЕТЬТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ПОДХОДЯЩИЙ ОТВЕТ НА СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ВАШЕЙ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ.						
		5	4	3	2	1
29	Считаете ли Вы режим назначенного Вам лекарственного лечения слишком сложным?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
30	Считаете ли Вы рекомендации врача относительно изменения Вашего образа жизни слишком сложными?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
31	Насколько Вам трудно выполнять рекомендации врача относительно приема лекарств и изменения образа жизни?	Определенно легко	Скорее, легко	Трудно сказать	Скорее, трудно	Очень затруднительно

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

		1	2	3	4	5
32	Как изменилась Ваша работоспособность в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилась	Несколько ухудшилась	Не изменилась	Несколько улучшилась	Значительно улучшилась
33	Как изменилось Ваше самочувствие в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилось	Несколько ухудшилось	Не изменилось	Несколько улучшилось	Значительно улучшилось
34	Количество и интенсивность симптомов заболевания в процессе/в результате лечения...	Значительно увеличилось	Несколько увеличилось	Не изменилось	Несколько уменьшилось	Значительно уменьшилось
35	Как изменилось Ваше привычное эмоциональное состояние в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилось	Несколько ухудшилось	Не изменилось	Несколько улучшилось	Значительно улучшилось

БЛАГОДАРИМ ЗА ОТВЕТЫ

ИНСТРУКЦИИ ПО ПОДСЧЕТУ БАЛЛОВ

СФЕРА	ПОДСФЕРА	НОМЕР ВОПРОСА	MIN MAX БАЛЛ
ОБРЕМЕНИТЕЛЬНОСТЬ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ	ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ	1,2,3,4,5,6,7,8	9 45
	ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА СОЦИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ	9	
ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ	ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ	10,11,12,13,14,15,16	7 35
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ	ОГРАНИЧИВАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ, ПРОДУКТИВНОСТЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	17,18,19,20,23,24,25,26,27,28	12 60
	ОГРАНИЧИВАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ СИМПТОМЫ	21,22	
ЛЕЧЕНИЕ	ОЦЕНКА РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ	ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ НА ПОВСЕДНЕВНУЮ ЖИЗНЬ	29,30,31
	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ	ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ	32,33,34
		ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ	35

МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ — 35
 МАКСИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ — 175

16-17 МАЯ 2020
САМАРА

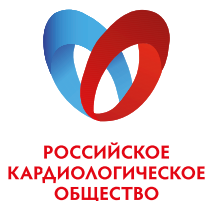
ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

ОТ ПРОТИВОРЕЧИЙ К ИННОВАЦИЯМ
В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ



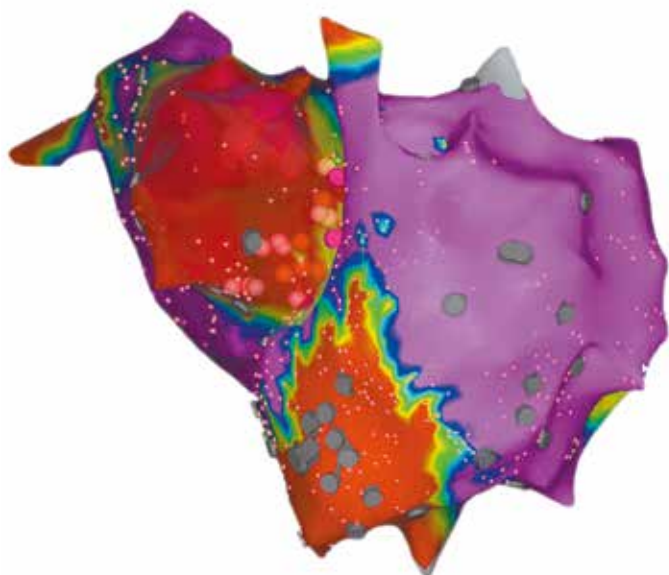
РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

WWW.SCARDIO.RU



III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**
28–30 мая 2020 год



Подача тезисов докладов
до 1 марта 2020 года
[https://scardio.ru/private/
my_theses/?action=add&event=14365](https://scardio.ru/private/my_theses/?action=add&event=14365)

Подача заявок на проведение симпозиумов
до 1 февраля 2020 года
Подача статей на конкурс научных докладов
молодых ученых до 1 марта 2020 года
arrhythmia.almazov@gmail.com

Информация по форуму и регистрация
участников:
[https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_
aritmologicheskii_forum/](https://scardio.ru/events/iii_sanktpeterburgskiy_aritmologicheskii_forum/)

<http://www.almazovcentre.ru/?p=59866>



**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**

