

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-41-52>

© Коллектив авторов, 2021

РИСК РАЗВИТИЯ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ПИЛОТНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ СКРИНИНГОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614099, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Маскированная артериальная гипертензия (МАГ) связана с бессимптомным поражением как сердца, так и почек. Данных о связи жесткости артерий и МАГ недостаточно. До сих пор ведутся споры о том, представляет ли первое причину или следствие последнего. Следовательно, определение вклада артериальной жесткости в развитие МАГ является одним из перспективных направлений в кардиологии.

Цель исследования — определить риск развития МАГ в зависимости от артериальной жесткости у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Методы. Проведено одномоментное скрининговое обсервационное исследование. В него включены 92 пациента с факторами ССР без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Проводились общеклиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), объемная сфигмоплетизмография с оценкой сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1), скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте и сонной артерии, каротидно-феморальной СПВ (КФС), индекса аугментации.

Результаты. В зависимости от наличия МАГ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 58 (63,0%) пациентов с впервые выявленной МАГ, вторую группу — 34 (37,0%) пациента с нормальными показателями АД при СМАД. Группы не отличались по возрасту, основным факторам ССР, сопутствующей патологии и клиническим характеристикам. В группе с МАГ оказалось больше мужчин, чем женщин ($p = 0,028$). Пациенты в группах не отличались по КФС, СПВ в аорте и индексу аугментации. СПВ в сонной артерии оказалась выше в группе пациентов с МАГ как по средним значениям, так и по частоте встречаемости повышенного показателя ($p = 0,002$ и $p = 0,035$ соответственно). ОШ и ОР составили 3,29 и 2,35 (95% ДИ для ОШ = 1,08–10,49; для ОР = 1,05–6,02) соответственно. Развитие МАГ было связано с повышением индекса CAVI1 по средним значениям и по частоте встречаемости CAVI1 > 8 ($p = 0,010$ и $p = 0,049$ соответственно). ОШ = 3,29 (95% ДИ = 1,00–11,41), а ОР = 2,46 (95% ДИ = 1,00–7,10). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная взаимосвязь между наличием МАГ и частотой встречаемости повышения C-PWV ($Q = 0,53$) и индекса CAVI1 > 8 ($Q = 0,53$).

Заключение. У пациентов с факторами ССР риск развития МАГ зависит не только от гендерных различий, но и от артериальной жесткости. Развитие МАГ ассоциировано с повышением индекса CAVI1 и СПВ в сонной артерии.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, артериальная жесткость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Риск развития маскированной артериальной гипертензии в зависимости от артериальной жесткости у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска: пилотное одномоментное скрининговое наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(4): 41–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-41-52>

Поступила 03.06.2021

Принята после доработки 25.06.2021

Опубликована 27.08.2021

MASKED HYPERTENSION RISK AS CONDITION OF ARTERIAL STIFFNESS IN CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS: A PILOT SINGLE-STAGE SCREENING OBSERVATIONAL STUDY

Natalya A. Koziolova, Anna I. Chernyavina*

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
Petrovskaya str., 26, Perm, 614099, Russia

ABSTRACT

Background. Masked arterial hypertension (MAH) is associated with asymptomatic injury of both heart and kidneys. Links between MAH and arterial stiffness are unclear, with debates ongoing on their mutual causative relation. Research into the arterial stiffness contribution to MAH development is a perspective area of cardiology.

Objectives. The MAH risk assessment as a condition of arterial stiffness in patients at cardiovascular risk (CVR) without a verified cardiovascular disease (CVD).

Methods. A single-stage screening observational study included a total of 92 CVR patients without a verified cardiovascular disease. The trial conducted general clinical examination, daily blood pressure monitoring (DBPM), volumetric sphygmoplethysmography with reading cardio-ankle vascular index (CAVI1), aortic and carotid artery pulse wave velocity (PWV), carotid-femoral PWV (CFV) and augmentation index.

Results. Patients were assigned in two cohorts by MAH presence, the primary MAH (58; 63.0%) and normal BP in DBPM (34; 37.0% patients) cohorts. The cohorts did not discord by age, major CVR factors, comorbidity or clinical profile. Men prevailed over women in the MAH cohort ($p = 0.028$). The cohorts had similar CFV, aortic PWV and augmentation index. Carotid PWV was higher in the MAH cohort both in mean values and elevation rate ($p = 0.002$ and $p = 0.035$, respectively). OR and HR were 3.29 and 2.35 (95% CI for OR 1.08–10.49, HR 1.05–6.02), respectively. MAH was associated with increased CAVI1 for mean values and CAVI1 > 8 incidence rate ($p = 0.010$ and 0.049, respectively); OR 3.29 (95% CI 1.00–11.41), HR 2.46 (95% CI 1.00–7.10). Correlation analysis revealed a moderate direct dependence between the MAH presence and elevation rate of C-PWV ($Q = 0.53$) and CAVI1 > 8 ($Q = 0.53$).

Conclusion. The risk of MAH development in CVR patients is both gender and arterial stiffness-dependent. MAH development is associated with increased CAVI1 and carotid PWV.

Keywords: masked arterial hypertension, cardiovascular risk, arterial stiffness.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Koziołova N.A., Chernyavina A.I. Masked hypertension risk as condition of arterial stiffness in cardiovascular risk patients: a pilot single-stage screening observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(4): 41–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-41-52>

Submitted 03.06.2021

Revised 25.06.2021

Published 27.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Маскированная, или скрытая, артериальная гипертензия (АГ) диагностируется у пациентов с нормальными показателями артериального давления (АД), измеренного в медицинском учреждении, но с повышенными значениями АД, измеренного вне его [1]. Пациенты с маскированной АГ (МАГ) чаще встречаются среди мужчин, молодых людей и пациентов-курильщиков. Среди предикторов развития МАГ также описаны повышенный индекс массы тела (ИМТ), употребление алкоголя, хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД), дислипидемия и отягощенная наследственность [1–6]. Не вызывает сомнений и тот факт, что генетическая детерминированность играет роль в развитии МАГ [7]. Также в литературе имеются сведения о том, что данная категория пациентов имеет повышенную адренергическую активность, что создает реальный риск развития в последующем устойчивой гипертонии [8, 9]. Кроме того, наличие МАГ может быть связано с бессимптомным поражением сердца и сосудов, что также обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых событий [1, 2, 10]. Поэтому поиск новых дополнительных факторов риска развития МАГ является актуальной клинической задачей.

Жесткость артерий, которая проявляется снижением эластичности и нарушениями растяжимости, является одним из основных признаков поражения артерий при АГ [11]. Гипертония и жесткость артерий тесно связаны, но до сих пор ведутся споры о том, представляет ли первое причину или следствие второго. Кроме того, жесткость артерий неравномерно распределяется по артериальному дереву и по-разному ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9].

Общепринятым стандартом для оценки жесткости артерий является скорость пульсовой волны (СПВ) в каротидно-фemorальном сегменте [12]. Однако эти исследования нацелены либо на определенные группы пациентов с уже имеющейся АГ, либо были сосредоточены на оценке в основном жесткости аорты, тогда как данных

о жесткости других бассейнов артериального русла, в том числе и в сонной артерии, недостаточно [8].

Таким образом, оценка вклада артериальной жесткости в развитие МАГ, особенно у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), является одним из перспективных направлений первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). А поиск новых сосудистых факторов риска развития МАГ может помочь в понимании патогенетических механизмов МАГ для создания мероприятий по профилактике заболевания и обеспечения эффективных терапевтических решений.

Цель исследования — определить риск развития МАГ в зависимости от артериальной жесткости у пациентов с факторами ССР без верифицированных ССЗ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование на базе поликлиники лечебного учреждения. Из 105 пациентов, направленных терапевтами к кардиологу-исследователю, в соответствии с критериями включения и исключения, а также после проведения суточного мониторинга АД (СМАД) были последовательно в течение 3 месяцев включены в исследование 92 больных.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты, работающие на одном предприятии города; пациенты трудоспособного возраста: мужчины в возрасте с 25 до 60 лет, женщины в возрасте с 25 до 55 лет; наличие факторов ССР.

Критерии не включения: наличие АГ по данным анамнеза и амбулаторной карты; клинически подтвержденные ССЗ, такие как перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, операции реваскуляризации коронарных и других артерий, мозговой инсульт или транзиторная

ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий; хроническая сердечная недостаточность, острые воспалительные и инфекционные заболевания; психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования и наблюдения.

Критерии исключения: признаки поражения сердца, почек, наличие атеросклеротических бляшек в артериальном русле, СД 2-го типа; выявленные онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе поликлиники лечебного учреждения.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проводилось с 1 марта по 31 мая 2019 года.

Описание обследования больных

Всем пациентам с учетом выявленных факторов риска ССЗ была проведена оценка ССР. Для оценки ССР использовали Российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 года [13]. У пациентов старше 40 лет ССР оценивали с помощью шкалы SCORE, у пациентов младше 40 лет применяли шкалу относительного риска [12].

Всем пациентам было измерено офисное (клиническое) АД, проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата Card (X) ploge (Meditech, Венгрия). Определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определить риск развития МАГ в зависимости от показателей, характеризующих артериальную жесткость, у больных с факторами ССР без верифицированных ССЗ.

Дополнительные исходы исследования

Определить дополнительные факторы риска развития МАГ у больных с факторами ССР без верифицированных ССЗ.

Анализ в подгруппах

Исходы исследования у пациентов с факторами ССР изучили в подгруппах, сформированных по признаку наличия МАГ, соответственно

у пациентов с выявленной МАГ и пациентов, не имеющих признаков МАГ, с нормальными показателями офисного и амбулаторного АД, а также с нормальными показателями АД по данным СМАД.

Методы регистрации исходов

Для верификации МАГ использовались следующие критерии: уровень среднесуточного амбулаторного САД и/или средненочного амбулаторного САД ≥ 120 и/или ДАД ≥ 70 мм рт. ст., и/или среднесуточного амбулаторного САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 80 мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД ($< 130/80$ мм рт. ст.).

Для определения артериальной жесткости проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Определялись следующие показатели: сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1), отражающий истинную жесткость артериальной стенки, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном сердца и голенью [14]. За наличие артериальной жесткости принимали значение CAVI1 > 8 . Также оценивали каротидно-фemorальную СПВ (PWVcf) [14]. Признаками артериальной жесткости считали повышение PWVcf > 10 м/с. Для оценки сосудистого ремоделирования и изменения артериальной жесткости также использовали СПВ в аорте (PWVa) с уровнем более 6 м/с, СПВ в сонной артерии (C-PWV) с уровнем более 7 м/с и индекс аугментации (R-AI) с повышением более 1 [15–17].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

С учетом проведения пилотного исследования размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 10.0. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD), для остальных показателей — 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). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Распределение большин-

ства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна — Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между показателями артериальной жесткости и развитием МАГ были составлены таблицы сопряженности 2×2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 92 пациента трудоспособного возраста без верифицированных ССЗ, имеющих факторы ССР (рис.). Средний возраст составил $41,93 \pm 8,92$ года. Среди обследованных оказалось 58 (63,0%) мужчин и 34 (37,0%) женщины.

Основные результаты исследования

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, факторам ССР, структуре сопутствующей патологии и клиническим характеристикам (табл. 1).

Также пациенты в группе с МАГ имели статистически значимо более высокие цифры среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД. При этом группы не различались по уровню офисного САД и ДАД (табл. 2).

При оценке показателей артериальной жесткости были выявлены следующие данные (табл. 3).

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по каротидно-феморальной СПВ, СПВ в аорте и индексу аугментации. СПВ в сонной артерии оказалась статистически значимо выше в группе пациентов с МАГ по сравнению с группой без нее: 5,60 [3,60; 7,90] против 3,80 [2,90; 5,20] м/с ($p = 0,002$). При этом частота встречаемости С-PWV выше референсных значений также статистически значимо отличалась в группах с большей частотой встречаемости среди пациентов с МАГ ($p = 0,035$). ОШ и ОР развития МАГ при наличии повышения С-PWV увеличивались в 3,29 и 2,35 раза (95% ДИ для ОШ =

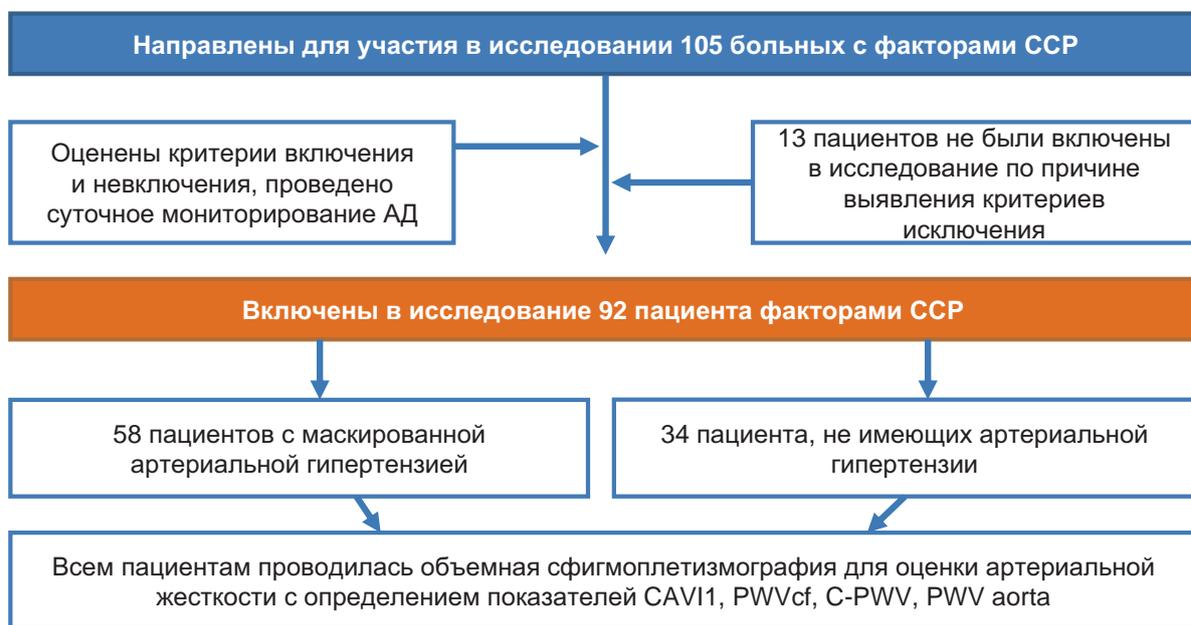


Рис. Схема проведения исследования.

Примечание: АД — артериальное давление; ССР — факторы сердечно-сосудистого риска; CAVI1 — сердечно-подыжечно-сосудистый индекс; PWVcf — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны; С-PWV — скорость пульсовой волны в сонной артерии; PWV aorta — скорость пульсовой волны в аорте.

Fig. Experimental design.

Note: АД — blood pressure, ССР — cardiovascular risk factors, CAVI1 — cardio-ankle vascular index, PWVcf — carotid-femoral pulse wave velocity, С-PWV — carotid pulse wave velocity, PWV aorta — aortic pulse wave velocity.

Таблица 1. Клинико-anamnестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия МАГ (n = 92)
Table 1. Clinical and anamnestic patient values by MAH presence (n = 92)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	p
Пол, абс./м/ж	42/16	16/18	0,028
Возраст, лет	42,19 ± 8,14	42,47 ± 8,67	0,850
Курение, абс./%	16/27,59	6/17,65	0,410
Избыточное употребление соли, абс./%	28/48,28	17/50,00	0,956
Низкая физическая активность, абс./%	38/65,52	18/52,94%	0,332
ХОБЛ, абс./%	2/3,45%	2/5,88%	0,982
ИМТ, кг/м ²	28,53 ± 3,34	27,43 ± 3,04	0,119
ОТ, см	94,81 ± 9,22	91,44 ± 7,69	0,055
ЧСС, уд./мин.	68,06 ± 9,51	67,34 ± 9,15	0,309

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОТ — окружность талии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.
 Note: ИМТ — body mass index, МАГ — masked arterial hypertension, ОТ — waist circumference, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, ЧСС — heart rate.

Таблица 2. Характеристика уровней офисного и амбулаторного САД и ДАД в зависимости от наличия МАГ (n = 92)
Table 2. Office and ambulatory SBP and DBP values by MAH presence (n = 92)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	p
САД офисное, мм рт. ст.	134,81 ± 2,67	134,35 ± 3,25	0,714
ДАД офисное, мм рт. ст.	84,50 ± 3,19	83,76 ± 3,65	0,332
Среднесуточное амбулаторное САД, мм рт. ст.	141,55 ± 3,78	129,15 ± 3,11	< 0,001
Среднесуточное амбулаторное ДАД, мм рт. ст.	84,55 ± 3,95	79,62 ± 2,61	< 0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.
 Note: ДАД — diastolic blood pressure, САД — systolic blood pressure.

Таблица 3. Характеристика показателей артериальной жесткости у пациентов в зависимости от наличия МАГ (n = 92)
Table 3. Arterial stiffness values by MAH presence (n = 92)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	p
PWVcf, м/с	10,53 ± 3,36	11,15 ± 4,28	0,863
CAVI1	7,42 ± 0,75	6,95 ± 0,53	0,010
Повышение CAVI1 > 8, абс./%	21/36,21	5/14,71	0,049
PWVa, м/с	6,45 [5,30; 8,20]	6,60 [4,90; 7,90]	0,889
C-PWV, м/с	5,60 [3,60; 7,90]	3,80 [2,90; 5,20]	0,002
Повышение C-PWV > 7 м/с, абс./%	24/41,38	6/17,65	0,035
R-AI	0,99 [0,85; 1,14]	0,95 [0,85; 1,06]	0,264

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия, PWVcf — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, PWVa — скорость пульсовой волны в аорте, C-PWV — скорость пульсовой волны в сонной артерии, R-AI — индекс аугментации.
 Note: МАГ — masked arterial hypertension, PWVcf — carotid-femoral pulse wave velocity, CAVI1 — cardio-ankle vascular index, PWVa — aortic pulse wave velocity, C-PWV — carotid pulse wave velocity, R-AI — augmentation index.

1,08–10,49; для ОР = 1,05–6,02) соответственно. Развитие МАГ было связано и с повышением индекса CAVI1. В группе пациентов с МАГ среднее значение CAVI1 составило $7,42 \pm 0,75$, что было статистически значимо выше, чем среди пациентов с нормальными значениями АД — $6,95 \pm 0,53$ ($p = 0,010$). При этом группы также статистически значимо различались по частоте повышения индекса CAVI1 ($p = 0,049$). При наличии индекса CAVI1 > 8 шанс развития МАГ увеличивался более чем в 3 раза (ОШ = 3,29, 95% ДИ = 1,00–11,41), а ОР — более чем в 2 раза (ОР = 2,46, 95% ДИ = 1,00–7,10).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная взаимосвязь между частотой выявления МАГ и частотой встречаемости повышения C-PWV ($Q = 0,53$) и индекса CAVI1 > 8 ($Q = 0,53$).

Дополнительные результаты исследования

При сравнении групп больных и после проведения корреляционного анализа был выявлен дополнительный фактор риска развития МАГ — мужской пол. В группе пациентов с МАГ мужчин оказалось статистически значимо больше, чем женщин: 42 мужчины против 16 женщин ($p = 0,028$) (табл. 1). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная взаимосвязь между наличием МАГ и частотой ее выявления у мужчин ($Q = 0,48$). У мужчин в сравнении с женщинами ОШ развития МАГ увеличивался почти в 3 раза (ОШ = 2,95, 95% ДИ = 1,11–7,91), а ОР — более чем в 1,5 раза (ОР = 1,53, 95% ДИ = 1,04–2,37).

Нежелательные явления

Оценка нежелательных явлений не требуется с учетом дизайна исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты работы свидетельствуют о том, что у пациентов с факторами ССР без верифицированных ССЗ риск развития МАГ зависит не только от гендерных различий, но и от артериальной жесткости. Риск развития МАГ ассоциирован с повышением индекса CAVI1 и СПВ в сонной артерии и не зависит от СПВ в каротидно-феморальном сегменте и в аорте.

Обсуждение основного и дополнительного результатов исследования

В нашем исследовании было показано, что у лиц мужского пола чаще развивалась МАГ. Полученные данные соответствуют имеющимся

литературным данным, которые также описывают, что частота встречаемости МАГ статистически значимо выше у мужчин. [2]. Возможно, этот факт можно связать с тем, что среди мужчин также чаще встречаются и другие факторы риска развития МАГ, такие как курение и употребление алкоголя, хотя в нашем исследовании эти сведения не подтверждаются, вероятно, за счет небольшой численности больных в исследовании.

В литературе все чаще обсуждается вклад артериальной жесткости в повышение систолического АД и развитие АГ в общей популяции, независимо от традиционных факторов риска гипертонии [18]. Одним из наиболее достоверных и точных показателей жесткости артерий является индекс CAVI. Он связан как с факторами риска ССЗ, так и с самими ССЗ. Важные результаты были представлены в 2019 году японскими исследователями, которые показали, что CAVI предсказывает развитие гипертонии в общей нормотензивной популяции независимо от факторов риска [19, 20].

Поэтому мы предположили, что индекс CAVI также может стать фактором риска развития и МАГ. В нашем исследовании были получены такие данные. Пациенты с МАГ имели более высокие уровни индекса CAVI1 и статистически значимо чаще имели повышение данного показателя выше референсных значений, что позволяет судить об индексе CAVI не только как о маркере артериальной жесткости, но и возможном факторе риска развития МАГ.

В литературе также имеются данные о связи индекса CAVI1 с показателями СМАД и вообще с АД, измеренным в амбулаторных условиях [21, 22]. И если учитывать тот факт, что МАГ — это повышение АД именно в амбулаторных условиях, мы можем рассматривать индекс CAVI1 как сосудистый маркер развития МАГ.

Полученные данные о связи артериальной жесткости с развитием МАГ можно обосновать и с физиологической точки зрения [23]. Жесткость артерий постепенно увеличивается от сердца к периферии. В норме проксимальный отдел аорты более растяжим, чем дистальный, что приводит к градиенту жесткости артерии, а это значит, что СПВ в аорте меньше СПВ дистальной аорты и периферической СПВ. Этот градиент вызывает отраженную волну. Частичные отражения пульсовой волны возникают от периферических артерий на уровне микроциркуляторного русла и в норме возвращаются при нормальной СПВ в аорту во время диастолы. Поскольку отраженная волна прибывает

в конце систолы, наложение отраженных волн достаточно мало и САД при этом не увеличивается. Центральное-периферическое усиление сохраняется. Частичные отражения ограничивают передачу энергии пульсирующего давления к периферии и защищают микроциркуляторное русло. При исчезновении или инверсии градиента жесткости, когда аортальная СПВ становится больше периферической СПВ, пульсирующее давление недостаточно демпфируется и передается в исходном виде, тем самым нарушая микроциркуляцию. Кроме того, отраженные волны движутся назад с высокой скоростью из-за повышенной артериальной жесткости, они достигают центральной аорты в ранней систоле и тем самым повышают САД.

В нашем исследовании не было установлено связи развития МАГ со СПВ в аорте и индексом аугментации. Возможно, этот факт можно объяснить тем, что механизмы развития артериальной жесткости остаются недостаточно изученными [23]. До конца неясно, какие артерии повреждаются первыми, а какие последними; что лежит в основе артериальной жесткости: изменение стенки крупных артерий или ремоделирование мелких сосудов. Возможно, эти изменения происходят параллельно и взаимодействуют друг с другом, что в конечном итоге приводит к повышению АД. Поэтому эти данные требуют дальнейшего изучения.

В нашем исследовании пациенты в зависимости от наличия МАГ статистически значимо отличались по СПВ в сонной артерии. Это объясняется с помощью так называемой теории «стрессовой усталости», которая утверждает, что усиленная пульсовая волна у пациентов с повышенной артериальной жесткостью вызывает ухудшение эластического компонента артериальной стенки [24]. При этом сонные артерии более восприимчивы к данным пульсационным повреждениям. Поэтому у пациентов с повышением артериальной жесткости может наблюдаться увеличение СПВ и в сонной артерии.

Другим из значимых показателей жесткости артерий по данным литературы является показатель PWVcf [2]. В нашем исследовании не было выявлено различий по PWVcf среди пациентов с МАГ и без нее. Вероятно, это связано с тем, что большая часть таких исследований касается пациентов с гипертонией «белого халата», а не с МАГ [25]. Кроме того, повышение PWVcf является в основном предиктором повышенного риска ССЗ у пациентов с уже имеющейся АГ. Поэтому данный показатель рассматривается больше как признак поражения органов-мише-

ней у пациентов с установленной АГ, чем фактор риска ее развития.

Ограничения исследования

Ограничениями проведенного исследования являются следующие: в исследовании, согласно дизайну, не изучалась взаимосвязь риска развития МАГ с дисбалансом системы коллагенообразования, перестройка которой, может быть одним из важнейших механизмов развития МАГ. Данные взаимосвязи также требуют дальнейшего изучения и обсуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы свидетельствуют о том, что у пациентов с факторами ССР риск развития МАГ зависит не только от гендерных различий, но и от артериальной жесткости. Развитие МАГ ассоциировано с повышением индекса САВИ1 и СПВ в сонной артерии.

Тем не менее вопрос о причинно-следственной связи между артериальной жесткостью и МАГ остается открытым: неясно, вызывает жесткость артерий развитие МАГ или наоборот? В проведенном исследовании предпринята попытка оценить истинную артериальную жесткость с позиций взаимосвязи ее с риском развития МАГ у больных с факторами ССР без ССЗ. Возможно, проведение будущих исследований поможет ответить на эти сложные вопросы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, Россия), протокол № 142 от 19.02.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Study complies with the standards of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Independent Committee for Ethics of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation (Petropavlovskaya str., 26, Perm, Russia), Minutes No. 142 of 19.02.2019. All persons in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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., 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., Небиеридзе Д.В., Недошин 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. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 9:92–98. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
3. Aung K., Htay T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21(5): 28. DOI: 10.1007/s11886-019-1114-z
4. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 4: 7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12
5. Anstey D.E., Booth J.N. 3rd, Abdalla M., Spruill T.M., Min Y.I., Muntner P., Shimbo D. Predicted Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Masked Hypertension Among Blacks in the Jackson Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2017; 10(7): e003421. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003421
6. Aronow W.S. Masked hypertension. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(23): 456. DOI: 10.21037/atm.2017.09.24
7. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Вклад полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARα в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. *Альманах клинической медицины*. 2021; 49(2): 142–148. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-027
8. Lattanzi S., Brigo F., Silvestrini M. Hypertension and arterial stiffness. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(10): 1481–1483. DOI: 10.1111/jch.13690
9. Liu H., Liu J., Zhao H., Li L., Shang G., Zhou Y., Wang H. The design and rationale of the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST study). *Contemp. Clin. Trials. Commun.* 2017; 7: 18–22. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.05.004
10. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rossi E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; Authors/Task Force Members: 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. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
11. Lee J.G., Joo S.J. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean. J. Intern. Med.* 2019; 34(3): 504–506. DOI: 10.3904/kjim.2019.110
12. Karmali K.N., Persell S.D., Perel P., Lloyd-Jones D.M., Berendsen M.A., Huffman M.D. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD006887. DOI: 10.1002/14651858.CD006887
13. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
14. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr. Blood. Press. Control.* 2013; 6: 27–38. DOI: 10.2147/IBPC.S34423
15. Zhong Q., Hu M.J., Cui Y.J., Liang L., Zhou M.M., Yang Y.W., Huang F. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018; 69(7): 617–629. DOI: 10.1177/0003319717742544
16. Pierce G.L., Casey D.P., Fiedorowicz J.G., Seals D.R., Curry T.B., Barnes J.N., Wilson D.R., Stauss H.M. Aortic pulse wave velocity and reflecting distance estimation from peripheral waveforms in humans: detection of age- and exercise training-related differences. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2013; 305(1): H135–H142. DOI: 10.1152/ajpheart.00916.2012
17. Enkhmaa D., Wall D., Mehta P.K., Stuart J.J., Rich-Edwards J.W., Merz C.N., Shufelt C. Preeclampsia and Vascular Function: A Window to Future Cardiovascu-

- lar Disease Risk. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2016; 25(3): 284–291. DOI: 10.1089/jwh.2015.5414
18. Kanegae H., Suzuki K., Fukatani K., Ito T., Harada N., Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(3): 445–450. DOI: 10.1111/jch.13759
19. Shirai K., Suzuki K., Tsuda S., Shimizu K., Takata M., Yamamoto T., Maruyama M., Takahashi K. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVIO in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26(7): 603–615. DOI: 10.5551/jat.48314
20. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *European Heart Journal Supplements*. 2017; 19 (suppl_B): B4–B10. DOI: 10.1093/eurheartj/suw058
21. Grillo A., Lonati L.M., Guida V., Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24 h blood pressure profiles. *European Heart Journal Supplements*. 2017; 19(suppl_B): B17–B23. DOI: 10.1093/eurheartj/suw060
22. Matsushita K., Ding N., Kim E.D., Budoff M., Chirinos J.A., Fernhall B., Hamburg N.M., Kario K., Miyoshi T., Tanaka H., Townsend R. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(1): 16–24. DOI: 10.1111/jch.13425
23. Safar M.E., Asmar R., Benetos A., Blacher J., Boutouyrie P., Lacolley P., Laurent S., London G., Pannier B., Protogerou A., Regnault V.; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018; 72(4): 796–805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212
24. Zhou T.L., Henry R.M.A., Stehouwer C.D.A., van Sloten T.T., Reesink K.D., Kroon A.A. Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling. *Hypertension*. 2018; 72(4): 1002–1010. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325
25. Cai P., Peng Y., Wang Y., Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(42): e12888. DOI: 10.1097/MD.00000000000012888

REFERENCES

1. 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., Koziolova 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 149–218 (In Russ., English abstract.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Vetrova O.O., Karpov R.S. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 9: 92–98 (In Russ., English abstract.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
3. Aung K., Htay T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21(5): 28. DOI: 10.1007/s11886-019-1114-z
4. Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 4: 7–12 (In Russ., English abstract.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12
5. Anstey D.E., Booth J.N. 3rd, Abdalla M., Spruill T.M., Min Y.I., Muntner P., Shimbo D. Predicted Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Masked Hypertension Among Blacks in the Jackson Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2017; 10(7): e003421. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003421
6. Aronow W.S. Masked hypertension. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(23): 456. DOI: 10.21037/atm.2017.09.24
7. Koziolova N.A., Chernyavina A.I. The contribution of the AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, and PPAR α polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in patients with low and moderate cardiovascular risk. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021; 49(2): 142–148 (In Russ., English abstract.). DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-027
8. Lattanzi S., Brigo F., Silvestrini M. Hypertension and arterial stiffness. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(10): 1481–1483. DOI: 10.1111/jch.13690
9. Liu H., Liu J., Zhao H., Li L., Shang G., Zhou Y., Wang H. The design and rationale of the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST study). *Contemp. Clin. Trials. Commun.* 2017; 7: 18–22. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.05.004
10. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti-Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; Authors/Task Force Members. 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 Hyperten-

- sion: 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. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
11. Lee J.G., Joo S.J. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean. J. Intern Med.* 2019; 34(3): 504–506. DOI: 10.3904/kjim.2019.110
 12. Karmali K.N., Persell S.D., Perel P., Lloyd-Jones D.M., Berendsen M.A., Huffman M.D. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD006887. DOI: 10.1002/14651858.CD006887
 13. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 6: 7–122 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 14. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr. Blood. Press. Control.* 2013; 6: 27–38. DOI: 10.2147/IBPC.S34423
 15. Zhong Q., Hu M.J., Cui Y.J., Liang L., Zhou M.M., Yang Y.W., Huang F. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2018; 69(7): 617–629. DOI: 10.1177/0003319717742544
 16. Pierce G.L., Casey D.P., Fiedorowicz J.G., Seals D.R., Curry T.B., Barnes J.N., Wilson D.R., Stauss H.M. Aortic pulse wave velocity and reflecting distance estimation from peripheral waveforms in humans: detection of age- and exercise training-related differences. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2013; 305(1): H135–H142. DOI: 10.1152/ajpheart.00916.2012
 17. Enkhmaa D., Wall D., Mehta P.K., Stuart J.J., Rich-Edwards J.W., Merz C.N., Shufelt C. Preeclampsia and Vascular Function: A Window to Future Cardiovascular Disease Risk. *J. Womens Health (Larchmt).* 2016; 25(3): 284–291. DOI: 10.1089/jwh.2015.5414 Kane-gae H., Suzuki K., Fukatani K., Ito T., Harada N., Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(3): 445–450. DOI: 10.1111/jch.13759
 18. Shirai K., Suzuki K., Tsuda S., Shimizu K., Takata M., Yamamoto T., Maruyama M., Takahashi K. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVIO in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26(7): 603–615. DOI: 10.5551/jat.48314
 19. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *European Heart Journal Supplements.* 2017; 19 (suppl_B): B4–B10. DOI: 10.1093/eurheartj/suw058
 20. Grillo A., Lonati L.M., Guida V., Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24h blood pressure profiles. *European Heart Journal Supplements.* 2017; 19(suppl_B): B17–B23. DOI: 10.1093/eurheartj/suw060
 21. Matsushita K., Ding N., Kim E.D., Budoff M., Chirinos J.A., Fernhall B., Hamburg N.M., Kario K., Miyoshi T., Tanaka H., Townsend R. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2019; 21(1): 16–24. DOI: 10.1111/jch.13425
 22. Safar M.E., Asmar R., Benetos A., Blacher J., Boutouyrie P., Lacolley P., Laurent S., London G., Pannier B., Protogerou A., Regnault V.; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018; 72(4): 796–805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212
 23. Zhou T.L., Henry R.M.A., Stehouwer C.D.A., van Sloten T.T., Reesink K.D., Kroon A.A. Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling. *Hypertension.* 2018; 72(4): 1002–1010. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325
 24. Cai P., Peng Y., Wang Y., Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(42): e12888. DOI: 10.1097/MD.00000000000012888

ВКЛАД АВТОРОВ

Козиолова Н.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Чернявина А.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Koziolova N.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Chernyavina A.I.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера».

<https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Чернявина Анна Ивановна* — кандидат медицинских наук; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера».

<https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Контактная информация: e-mail: anna_chernyavina@list.ru; тел.: +7 (342) 222-71-13;

ул. Подлесная, д. 6, г. Пермь, 614097, Россия.

Natalya A. Koziolova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Internal Medicine Propaedeutics No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

<https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Anna I. Chernyavina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

<https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Contact information: e-mail: anna_chernyavina@list.ru; tel.: +7 (342) 222-71-13;

Podlesnaya str., 6, Perm, 614097, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author