

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста

Шальнова С. А.^{1*}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Метельская В. А.^{1,3}, Филичкина Е. М.¹, Капустина А. В.¹, Куценко В. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Муромцева Г. А.¹, Евстифеева С. Е.¹, Максимов С. А.¹, Кулакова Н. В.⁴, Калачикова О. Н.⁵, Черных Т. М.⁶, Белова О. А.⁷, Артамонова Г. В.⁸, Гринштейн Ю. И.⁹, Либис Р. А.¹⁰, Ротарь О. П.¹¹, Трубачева И. А.¹², Ефанов А. Ю.¹³, Якушин С. С.¹⁴, Редько А. Н.¹⁵, Викторова И. А.¹⁶, Прищепа Н. Н.¹⁷, Конради А. О.¹⁰, Бойцов С. А.¹⁸, Шляхто Е. В.¹⁰, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

⁴Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия

⁵Вологодский научный центр Российской академии наук, Вологда, Россия

⁶Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

⁷Кардиологический диспансер, Иваново, Россия

⁸Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минобрнауки России, Кемерово, Россия

⁹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

¹⁰Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

¹¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

¹³Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

¹⁴Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

¹⁵Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

¹⁶Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

¹⁷Государственная поликлиника № 1, Республиканский центр общественного здоровья, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

¹⁸Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучение вклада артериальной гипертензии (АГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и их сочетания в возникновение новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы. Анализ основан на данных наблюдательного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ), первое и второе обследования. В исследовании использовалась многоступенчатая кластерная случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Определялась информация о социально-демографических данных (пол, возраст, образование, достаток), статус курения и анамнез заболеваний. Артериальное давление (АД) измеряли автоматическим тонометром. Образцы крови и ее производных (сыворотка и плазма) хранились при температуре -70°C. В анализ включили результаты определения уровня ХС ЛНП, за повышенный уровень которого (ГиперЛНП) принимали уровень ≥ 3 ммоль/л. Проводилось проспективное наблюдение за возникновением новых случаев после удаления из исходной выборки пациентов с ишемической болезнью сердца, ИМ, ОНМК. Медианное время наблюдения – 7,5 лет. Размер выборки составил 19 794 человека. Было выявлено 356 нефатальных случаев ССЗ, в том числе 222 ИМ и 174 случаев ОНМК.

Результаты. Средний возраст выборки составил 44,7 лет, мужчин – 43,2 лет, женщин – 45,2 лет. Распространенность изолированных форм АГ, ГиперЛНП и сочетание этих состояний составила 12,7, 30,3 и 32%, соответственно. Выявлено, что возраст был наименьшим у здоровых и лиц с ГиперЛНП, пациенты

с АГ и сочетанием факторов были старше. При анализе риска нефатальных случаев ИМ и ОНМК в моделях Кокса была сделана поправка на пол, возраст и регион. Выявлено, что изолированная АГ увеличивает риск возникновения ССЗ в 2,2 раза, изолированная гиперЛНП в 1,9 раза, а сочетание этих нарушений сопровождается увеличением риска в 2,4 раза.

Заключение. Наличие у пациентов АГ, гиперЛНП или их сочетания удваивает риск возникновения новых случаев ИМ и ОНМК по сравнению с теми, у кого этих нарушений нет. В то же время, значимых различий между группами АГ, гиперЛНП и их сочетания выявлено не было.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гиперлипотеинемия низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, новые случаи, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.



Для цитирования: Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Метельская В.А., Филичкина Е.М., Капустина А.В., Куценко В.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Ефанов А.Ю., Якушин С.С., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Связь артериальной гипертонии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):183-193. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN IWKEIT

The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age

Shalnova S. A.^{1*}, Yarovaia E. B.^{1,2}, Metelskaya V. A.^{1,3}, Filichkina E. M.¹, Kapustina A. V.¹, Kutsenko V. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Muromtseva G. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Maksimov S. A.¹, Kulakova N. V.⁴, Kalachikova O. N.⁵, Chernykh T. M.⁶, Belova O. A.⁷, Artamonova G. V.⁸, Grinshtein Yu. I.⁹, Libis R. A.¹⁰, Rotar O. P.¹¹, Trubacheva I. A.¹², Efanov A. Yu.¹³, Yakushin S. S.¹⁴, Redko A. N.¹⁵, Viktorova I. A.¹⁶, Prishchepa N. N.¹⁷, Konradi A. O.¹⁰, Boytsov S. A.¹⁸, Shlyakhto E. V.¹⁰, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁵Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda, Russia

⁶N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

⁷Ivanovo Regional Cardiology Clinic, Ivanovo, Russia

⁸Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

⁹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

¹⁰Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

¹¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

¹²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

¹³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

¹⁴I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

¹⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

¹⁶Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹⁷State Polyclinic № 1, Republican Center for Public Health, Petrozavodsk, Karelia republic, Russia

¹⁸Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the contribution of arterial hypertension (AH), high lowdensity lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and their combination to the development of (myocardial infarction) MI and stroke.

Material and methods. The analysis is based on data from 1 and 2 observations of ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation)". A multi-stage cluster random sample was used, formed according to the territorial principle on the basis of medical and preventive institutions (health facilities). Socio-demographic data (gender, age, education, wealth), smoking status and medical history were determined. Blood pressure (BP) was measured twice, on the right arm, in a sitting position with an automatic blood pressure monitor. Blood samples and its derivatives (serum and plasma) were stored at a temperature of -70°C. LDL-C value was also included into analysis (LDL-C ≥ 3 mmol/l). Prospective monitoring of new cases was carried out in the initial sample without patients with coronary artery disease, MI, and stroke. The median follow-up time is 7.5 years. The sample size was 19 794. 356 non-fatal cases were identified, including 222 cases of MI and 174 cases of stroke.

Results. The average age was 44.7 years, in men – 43.2, and in women – 45.3. The prevalence of isolated forms of hypertension, high LDL-C level and its combination were 12.7%, 30.3% and 32%, respectively. It was revealed that the age was the lowest in healthy and those with an increased LDL-C, whereas those with hypertension and combined conditions were older. The risk of nonfatal cases of MI and stroke in the Cox models, was adjusted for gender, age and region. There was a significantly higher risk of new cases of nonfatal CVD in individuals with isolated hypertension compared with those with isolated LDL-C.

Conclusion. The frequency of isolated AH and isolated LDL-C were 13% and 30%, respectively. The combined condition was detected in 30%. The presence of AH, isolated LDL-C and their combinations in the sample doubled the risk of new CVD events.

Keywords: arterial hypertension, low-density hyperlipoproteinemia, cardiovascular diseases, new cases, myocardial infarction, stroke.

For citation: Shalnova S. A., Yarovaia E. B., Metelskaya V. A., Filichkina E. M., Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Yakushin S. S., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Konradi A. O., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V., Drapkina O. M. The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):183-193. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN IWKEIT

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основном атеросклеротического генеза, до настоящего времени занимают первое место в структуре общей смертности. Согласно последнему отчету Всемирной федерации сердца, смертность от ССЗ во всем мире возросла с 12,1 млн в 1990 г. до 20,5 млн в 2021 г.¹. В Российской Федерации (РФ) ССЗ ежегодно уносят около 900 000 жизней².

В отчете Всемирной федерации сердца подчеркивается, что высокое артериальное давление (АД), загрязнение воздуха, употребление табака и повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ГиперЛНП) являются одними из основных факторов риска (ФР) смерти от ССЗ. В целом, ключевым выводом является то, что ФР различаются в разных регионах, что делает жизненно важной осведомленность разных стран о соответствующем профиле риска³. ГиперЛНП и артериальная гипертензия (АГ) давно известны как основные модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, которые уже много лет определяют портрет кардиологического больного [1, 2].

АГ в настоящее время страдает примерно треть населения в мире [2]. Имеющиеся различия в распространенности АГ между странами хорошо показаны в крупных мета-анализах и эпидемиологических исследованиях [3, 4]. Согласно данным С. А. Бойцова и соавт. и Ю. А. Балановой и соавт., в РФ в настоящее время почти половина взрослого населения имеет повышенное АД [5, 6]. При этом отмечается значимое преобладание этого показателя среди мужчин. В свою очередь, по данным исследования ЭССЕ-РФ, частота ГиперЛНП в нашей стране составляет около 60% [7, 8], что значительно превышает распространенность этого ФР в США [9].

В 2004 г. была опубликована работа М. L. Johnson и соавт., которая подчеркнула более высокий вклад сочетанного влияния этих двух факторов на распространенность ИБС по сравнению с влиянием изолированных АГ и ГиперЛНП, иными словами, АГ и ГиперЛНП действуют синергично, увеличивая сер-

дечно-сосудистый риск [10]. Авторы показали, что примерно у одной трети включенных в исследование было выявлено сочетание этих состояний. По нашему мнению, врачи-клиницисты должны знать о довольно существенной доле пациентов, страдающих АГ и дислипидемией, и иметь возможность одно-временного назначения липидснижающей и антигипертензивной терапии в одной таблетке [11]. В РФ имеются единичные работы, посвященные этой проблеме. Так, в 2022 г. были опубликованы данные эпидемиологического исследования, проведенного в Сибирском регионе [12], который впервые показал бремя распространенности двух ведущих ФР, каждый из которых и по отдельности является прогностически неблагоприятным.

Цель исследования — изучить вклад АГ, ГиперЛНП и их сочетания в развитие новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы

Проанализированы данные наблюдательного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)" [13]. В данной работе использовались результаты, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ первого и второго обследований, включающих республику Карелия, Приморский, Красноярский и Краснодарский края, Вологодскую, Ивановскую Омскую, Рязанскую и Тюменскую области, Оренбург, Санкт-Петербург и Томск. Исследование ЭССЕ-РФ было одобрено независимым этическим комитетом трех федеральных центров: Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) Минздрава России; НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России и НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России. Второе обследование исследования ЭССЕ-РФ проводилось под эгидой НМИЦ ТПМ. Каждый участник исследования подписал информированное согласие, включающее разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась много-ступенчатая кластерная случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Краткое описание формирования выборки: 1 шаг — случайно отбирались поликлиники; 2 шаг — в каждой поликлинике случайно отбирались врачебные участки; 3 шаг — на каждом участке случайно отбирали домохозяйство,

¹ World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023. Available at <https://world-heart-federation.org/> (27.02.2024)

² Демографический ежегодник России. 2023: Статистический справочник. М.: Росстат. 2023. [По состоянию на 27.02.2024]. Доступен по адресу: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.1429aaee-65ddac2f-11a48f7c-74722d776562/https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207

³ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Available at <http://vizhub.healthdata.org/gbdcompare>. (18 March 2023).]

Таблица 1. Исходы в изучаемой выборке после исключения ССЗ в анамнезе

	Все, n=19313	Мужчины, n=7728	Женщины, n=11585	р-значение
Нефатальные КТ, n (%)	356 (1,8)	186 (2,4)	170 (1,5)	<0,001
Только нефатальный ИМ, n (%)	182 (0,9)	107 (1,4)	75 (0,6)	<0,001
Только нефатальные ОНМК, n (%)	134 (0,7)	56 (0,7)	78 (0,7)	0,724
Нефатальные ИМ и ОНМК, n (%)	40 (0,2)	23 (0,3)	17 (0,1)	0,034
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ — конечные точки, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения				

Таблица 2. Исходные характеристики изучаемой выборки в зависимости от пола

Показатель	Все, n=19794	Мужчины, n=8010	Женщины, n=11784	р-значение
Возраст, лет	44,7±11,5	43,2±11,5	45,8±11,3	<0,001
АГ, n (%)	8845 (44,7)	3755 (46,9)	5090 (43,2)	<0,001
ГиперЛНП, n (%)	12321 (62,2)	4986 (62,2)	7335 (62,2)	1,000
Изолированная АГ, n (%)	2515 (12,7)	1200 (15,0)	1315 (11,2)	<0,001
Изолированная ГиперЛНП, n (%)	5991 (30,3)	2431 (30,3)	3560 (30,2)	0,838
Сочетание АГ и ГиперЛНП, n (%)	6330 (32,0)	2555 (31,9)	3775 (32,0)	0,840
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), n (%)	5912 (30,0)	2102 (26,4)	3810 (32,5)	<0,001
Курение в настоящее время, n (%)	4643 (23,5)	2975 (37,2)	1668 (14,2)	<0,001
Гипергликемия ≥7 ммоль/л или СД2Т, n (%)	1179 (6,0)	482 (6,0)	697 (5,9)	0,783
АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ИМТ — индекс массы тела, СД2Т — сахарный диабет 2 типа				

Таблица 3. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатальных ССЗ

Нефатальные ССЗ	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	ОР (ДИ)	р	ОР (ДИ)	р	ОР (ДИ)	р
Изолированная АГ	2,2 (1,32-3,66)	0,002	2,18 (1,08-4,39)	0,029	2,31 (1,09-4,89)	0,030
Изолированная ГиперЛНП	1,9 (1,19-3,04)	0,007	2,08 (1,08-4)	0,029	1,8 (0,91-3,55)	0,089
Сочетание АГ и ГиперЛНП	2,4 (1,51-3,81)	<0,001	2,34 (1,23-4,43)	0,009	2,59 (1,32-5,07)	0,006
АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал						

Таблица 4. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатального ИМ

Новые случаи ИМ	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	ОР (ДИ)	р	ОР (ДИ)	р	ОР (ДИ)	р
Изолированная АГ	1,83 (0,91-3,65)	0,089	1,71 (0,74-3,99)	0,212	1,98 (0,59-6,64)	0,267
Изолированная ГиперЛНП	2,23 (1,2-4,15)	0,011	2,19 (1,02-4,69)	0,044	2,23 (0,76-6,55)	0,143
Сочетание АГ и ГиперЛНП	2,43 (1,31-4,49)	0,005	2,15 (1,01-4,56)	0,047	2,8 (0,96-8,15)	0,059
АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал						

из которого приглашали подходящего по возрасту и полу потенциального участника обследования. Более подробно протокол представлен ранее [13].

Проведен опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование, достаток), статусе курения и анамнезе заболеваний, а также физические исследования, включая антропометрические

измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ). АД и частоту пульса измеряли дважды, на правой руке, в положении пациента сидя автоматическим тонометром. В анализ включали среднее из двух измерений.

Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови, проводили в лечебно-профилактических учреждениях региона сразу после взятия крови по

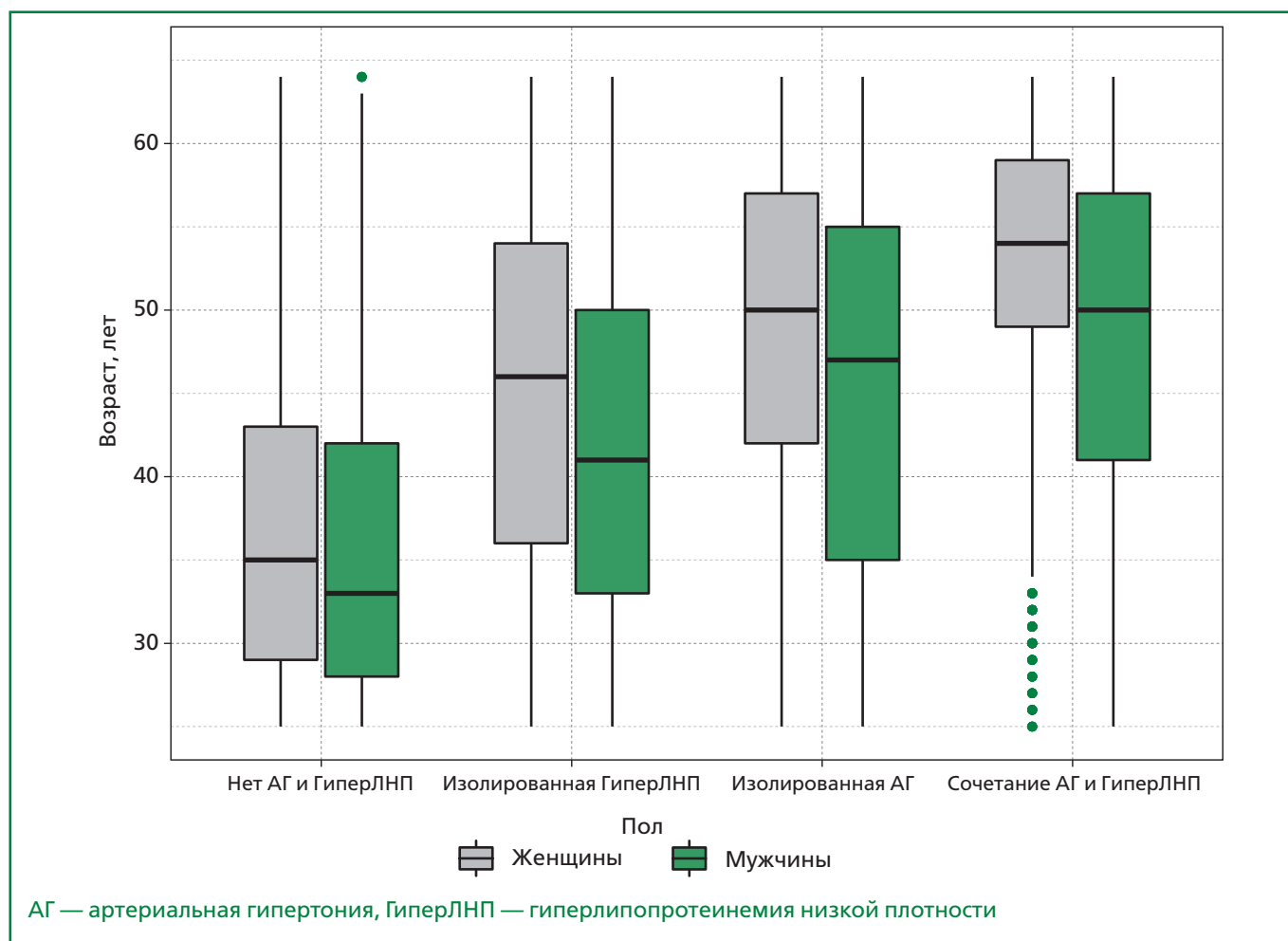


Рисунок 1. Возрастные характеристики выборки

Таблица 5. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатального ОНМК

Новые случаи ОНМК	Все		Мужчины		Женщины	
	ОР (ДИ)	p	ОР (ДИ)	p	ОР (ДИ)	p
Изолированная АГ	2,92 (1,44-5,92)	0,003	4,46 (1,29-15,37)	0,018	2,43 (0,98-6,04)	0,057
Изолированная ГиперЛНП	1,58 (0,8-3,12)	0,189	1,92 (0,55-6,76)	0,310	1,61 (0,71-3,66)	0,257
Сочетание АГ и ГиперЛНП	2,56 (1,33-4,95)	0,005	3,9 (1,19-12,8)	0,025	2,28 (1-5,2)	0,050

АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал

стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре -25°C в пробирках типа эппендорф по 500-1000 мкл. Из региона не более, чем через 2 нед, образцы доставляли в НМИЦ ТПМ на сухом льду при температуре -50°C . Хранились образцы при температуре -70°C . В анализ включили результаты определения уровня ХС ЛНП.

Для каждого участника устанавливался статус курения: никогда не курил, курит в настоящее время, бросил более года назад. Ожирение определя-

лось как $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, и/или $\text{ОТ} \geq 102 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ женщин (абдоминальное ожирение). АГ диагностировалась при уровне систолического АД (САД) $\geq 140 \text{ мм рт.ст.}$ и/или диастолического АД (ДАД) $\geq 90 \text{ мм рт.ст.}$, или при приеме антигипертензивных препаратов. Использование диаграммы Венна позволило выделить две группы пациентов — с изолированной АГ (без ГиперЛНП) и с изолированной ГиперЛНП (без АГ).

В проспективное когортное наблюдение, в котором собирались конечные точки (КТ — новые слу-

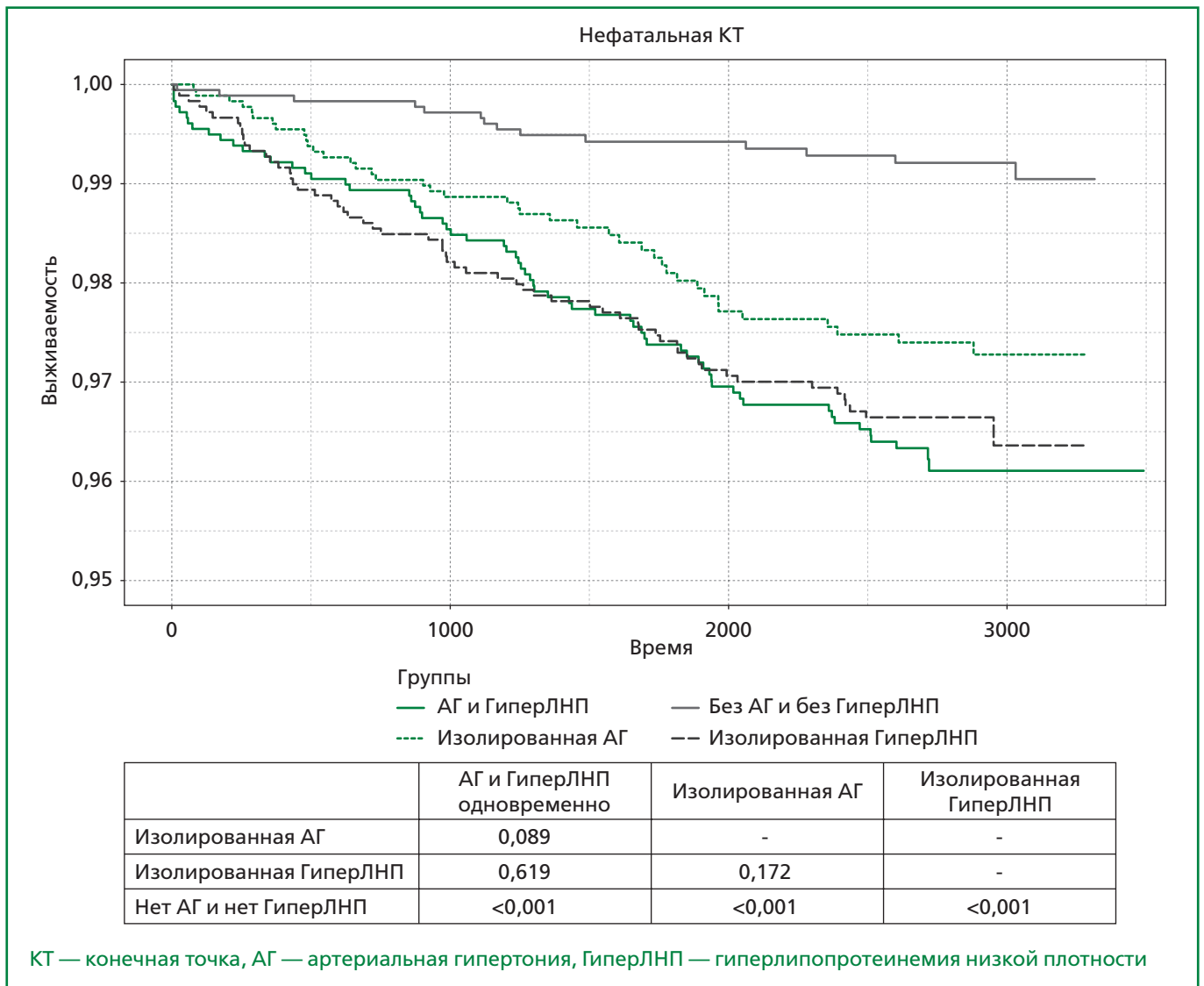


Рисунок 2А. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение общей КТ — нефатальные сердечно-сосудистые события в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетанием в популяции ЭССЕ-РФ

чаи возникновения ИМ и или ОНМК), включены выборки из населения указанных выше регионов. Сбор КТ осуществлялся один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые случаи ССЗ. Данные по смертности получали из регионального регистра с закодированными причинами смерти по международной классификации болезней (МКБ-10). Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в фонде обязательного медицинского страхования. Регистрировали первое нефатальное заболевание: ИМ и/или ОНМК. Пациенты с первичной КТ "сердечно-сосудистая смерть" исключались из анализа.

Медиана периода наблюдения для всей выборки составила 7,5 [3,9; 8,7] лет. Для исследования ЭССЕ-РФ первое обследование — 8,5 [7,4; 8,7] лет, для исследования ЭССЕ-РФ2 — 3,8 [3,7; 3,9] лет.

Для оценки влияния изолированных АГ и ГиперЛНП или их сочетания на возникновение ИМ и ОНМК из выборки исключили всех пациентов с ИБС или ИМ и/или ОНМК, после чего размер выборки сократился до 19 794 человек. Было выявлено 356 нефатальных случаев (табл. 1).

При этом ИМ в анамнезе чаще регистрировался у мужчин (1,4 против 0,6%, $p < 0,001$), а частота ОНМК не различалась по полу.

Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Возраст описан при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Сравнение непрерывных показателей между двумя независимыми группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни, дискретных — при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Оценка вклада ФР в возникновение новых случаев ИМ и ОНМК про-

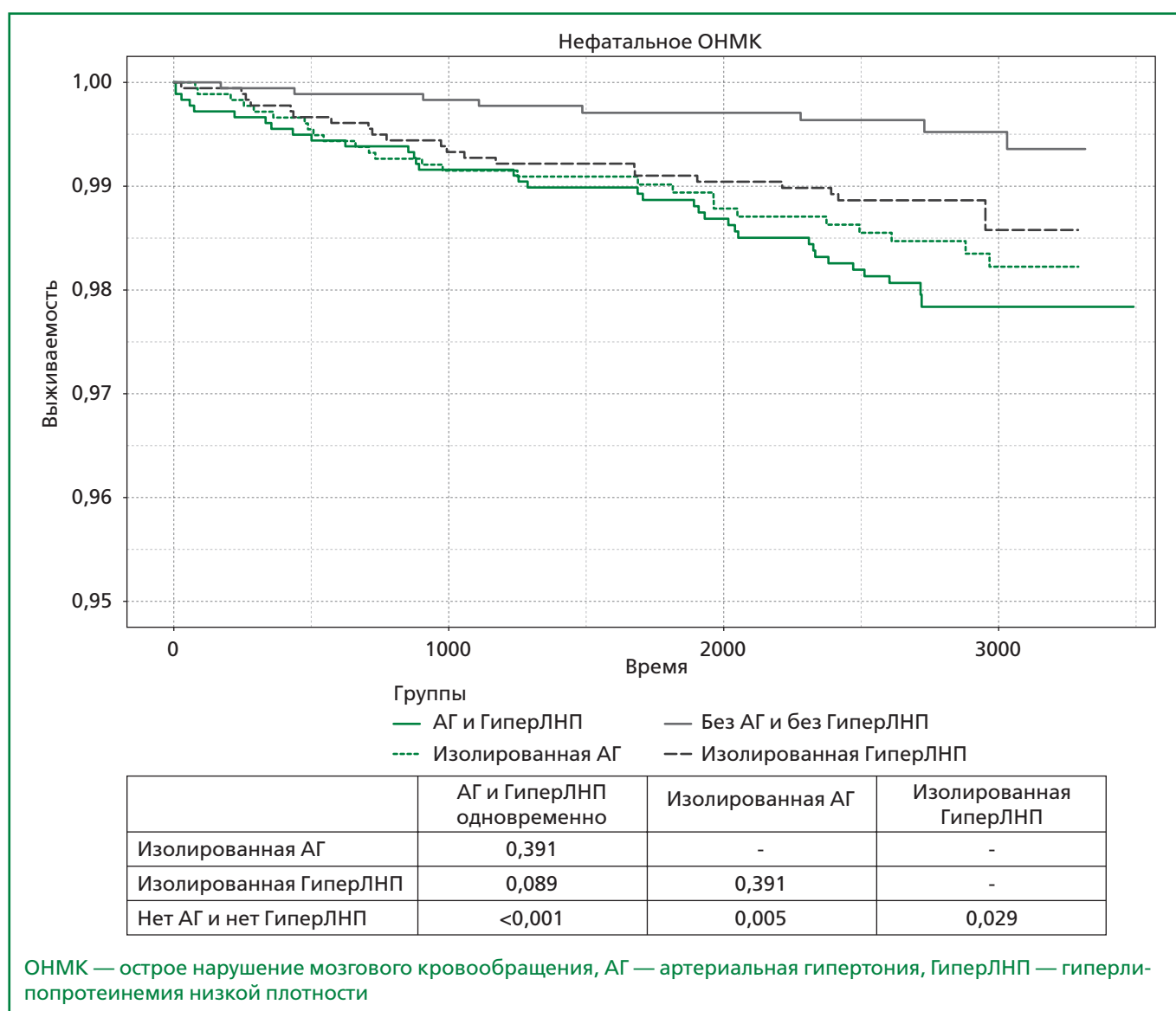


Рисунок 2Б. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение нефатального ОНМК в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетании в популяции ЭССЕ-РФ

водилась с использованием многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса с поправкой на пол, возраст и регион. Для изучаемых ФР приведены отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось при помощи лог-рангового критерия с поправкой Холма-Бонферрони для множественных сравнений. Для более точного анализа выживаемости проведено сопоставление групп по полу и возрасту по пятилетиям. Сопоставление групп было проведено с помощью пакета matchIt в среде R. Каждому участнику одной из исследуемых групп подбирались в соответствии участники из других групп того же пола и в той же возрастной категории. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

В табл. 2 представлена исходная характеристика параметров выборки в отсутствие ИБС, ИМ и ОНМК. Женщины были значительно старше мужчин, но мужчины имели большую распространенность АГ (43,2% против 46,9%, $p < 0,001$). Частота ГиперЛНП у мужчин и женщин практически идентична. Всего 11,2% у женщин составила изолированная АГ, и 15,0% у мужчин. По частоте изолированной ГиперЛНП, а также сочетания ГиперЛНП и АГ мужчины и женщины не различались.

Ожирение значительно чаще выявлялось у женщин, курили чаще мужчины, а различий по полу по частоте СД2Т не было.

Отмечена тенденция последовательного увеличения возраста, начиная с нормальных значений АД и ХС ЛНП (рис. 1). Однако выявлены значимые разли-

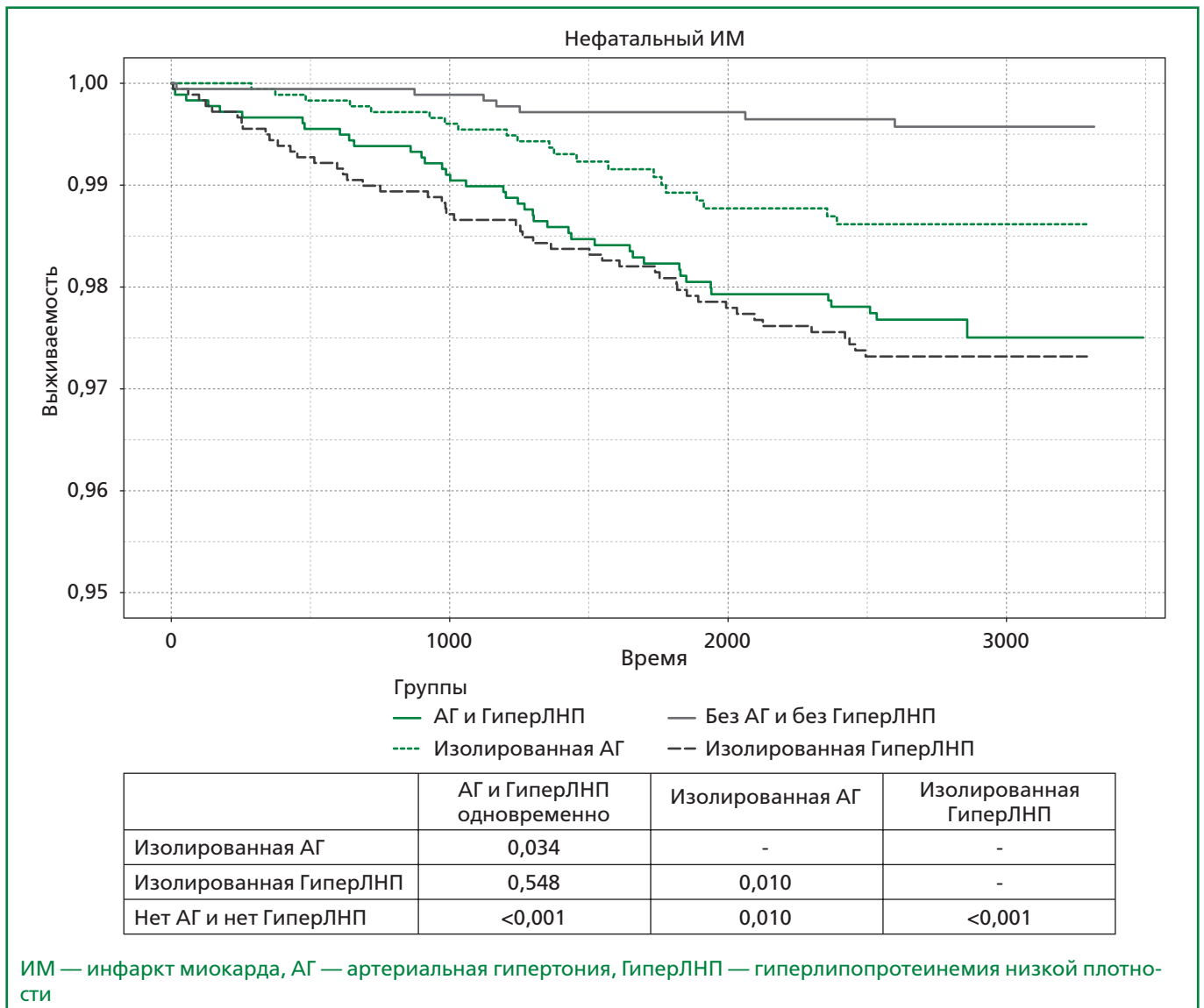


Рисунок 2В. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение нефатального ИМ в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетанием в популяции ЭССЕ-РФ

чия между группами с АГ и сочетанием ее с ГиперЛНП, и с группой лиц, не имеющих ФР.

Использование моделей пропорциональных рисков Кокса позволило выявить вклад АГ, ГиперЛНП и их сочетания в возникновение новых случаев нефатальных КТ. Во всех моделях введена поправка на пол, возраст и регион. Прежде всего обращает на себя внимание значимо более высокий риск возникновения новых случаев нефатальных КТ у лиц с изолированной АГ по сравнению с теми, у кого выявлена изолированная ГиперЛНП (табл. 3). Это значимо для всех категорий, кроме женщин с изолированной ГиперЛНП. При сочетании АГ и ГиперЛНП риск возникновения новых случаев был самым высоким. Так, если изолированная АГ увеличивает риск возникновения ССЗ в 2,2 раза, а изолированная ГиперЛНП в 1,9 раза, то сочетание этих нарушений сопровождается более выраженным увеличением риска

(в 2,4 раза), однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Вместе с тем, новые случаи ИМ возникали чаще у мужчин, имеющих ГиперЛНП или сочетание этого нарушения с АГ, и практически не выявлялись у женщин (табл. 4). У лиц с АГ риск развития ИМ оказался наименьшим.

В табл. 5 представлены данные о рисках возникновения ОНМК в выборке ЭССЕ-РФ. У женщин значимых ассоциаций между АГ, ГиперЛНП и их сочетанием, с одной стороны, и возникновением новых случаев ОНМК, с другой, выявлено не было. Риск возникновения ОНМК, как можно было ожидать, был значимо выше при наличии АГ или ее сочетании с ГиперЛНП, причем самый высокий риск обнаружился у мужчин с изолированной АГ.

Для трех КТ: общая нефатальная КТ, нефатальный ИМ и нефатальное ОНМК были рассчитаны кривые

Каплана-Мейера (рис. 2). Был проведен сравнительный анализ КТ в зависимости от нарушений: изолированная АГ, изолированная ГиперЛНП, их сочетание и группа без факторов риска, так называемые "здоровые" (см. рис. 2). Группа без нарушений значительно дольше остается "здоровой", то есть ССЗ не возникают. Наиболее быстро КТ возникали в группе сочетанных нарушений. Рис. 2 демонстрирует результаты сравнения кривых в группах после процедуры "matching" ($n=7300$) для тех же КТ. Возникновение ИМ отмечается значительно чаще в группе с ГиперЛНП и сочетании с АГ (см. рис. 2В). Примечательно, что несмотря на жесткий отбор при формировании групп (matching), отмечено значимое увеличение частоты новых случаев ИМ при ГиперЛНП. Иначе говоря, продолжительность жизни без ИМ и/или ОНМК зависит от наличия и сочетания АГ и ГиперЛНП (см. рис. 2А и 2Б).

Обсуждение

В настоящем исследовании распространенность изолированных АГ, ГиперЛНП и их сочетания в общей выборке ЭССЕ-РФ составила 12,7, 30,3 и 32%, соответственно. При этом мужчины имели значительно чаще изолированную АГ — 15%, по сравнению с женщинами (11,2%) ($p<0,001$). Сочетание АГ с ГиперЛНП было схожим в нашем исследовании и в Красноярском крае, который входит в исследование ЭССЕ-РФ [12]. Сравнение с данными зарубежных исследователей показало, что частота сочетанной патологии в выборке ЭССЕ-РФ оказалась выше, чем в США (18%), но ниже, чем в Литве (46%) [14, 15]. Как показано в исследовании ветеранов администрации США, общая распространенность АГ, гиперхолестеринемии и сочетания АГ с гиперхолестеринемией составила 30, 47 и 18%, соответственно. Частота этих двух ФР ССЗ в совокупности составила 20% у женщин против 16% у мужчин ($p<0,05$), варьируя от 1,9% у лиц в возрасте от 20 до 29 лет до 56% у лиц в возрасте >80 лет ($p<0,001$) [10]. В этом исследовании частота АГ практически не отличалась от полученной в нашей работе. Однако лиц с сочетанием АГ и ГиперЛНП, по нашим данным, оказалось несколько больше (в нашем исследовании 30,2 против 18% в работе американских авторов). Высокая распространенность ГиперЛНП (60 против 34% в США) а также высокая частота сочетанных нарушений тоже достаточно интересны [8, 9], что позволяет надеяться, что правильное использование такого резерва профилактики ССЗ может привести к существенному улучшению эпидемиологической ситуации в стране.

Анализ возрастных показателей в каждом из изучаемых сочетаний показал, что наиболее ранним признаком развития будущих сердечно-сосудистых событий является появление повышенного ХС ЛНП (средний возраст $43,6\pm 10,7$ года), немного позднее развивается АГ ($47,3\pm 11,0$ лет), т.е., наруше-

ние липидного профиля возникает у пациента раньше, чем АГ, и, медленно воздействуя на сосудистую стенку, способствует развитию АГ, которая таким образом возникает позднее, но частота ее быстро растет по сравнению с ГиперЛНП.

Несмотря на то, что АГ и ГиперЛНП рассматриваются как два важнейших нарушения, определяющих уровень смертности населения в большинстве развитых стран мира, мы все еще недостаточно знаем, какое из них является первопричиной возникновения ССЗ [16].

В последние годы внимание исследователей привлекают результаты изучения сочетанного влияния АГ и нарушений липидного обмена на возникновение сердечно-сосудистых событий. Более того был предложен термин "липипензия" [17]. Нам представляется, что правильнее говорить о сочетании этих нарушений, поскольку необходимо их более глубокое изучение.

Согласно полученным результатам, и АГ, и ГиперЛНП по отдельности и в сочетании значительно увеличивали риск возникновения ИМ и ОНМК. У мужчин все три вида нарушений (АГ, ГиперЛНП и их сочетание) значительно увеличивают риск новых случаев заболеваний, у женщин это влияние выражено слабее, что, скорее всего, связано с недостаточным числом случаев КТ при небольшом сроке наблюдения. Можно видеть и некоторое увеличение риска при одновременном воздействии обоих нарушений, хотя и не столь значительное. Тем не менее, отсюда вытекает возможность профилактического действия политаблетки с целью предотвращения фатальных осложнений. Одновременное использование препаратов с различным механизмом действия, скорее подавляет синергизм по сравнению с одним лекарственным средством [11]. Вместе с тем необходимо отметить менее выраженное влияние ГиперЛНП на возникновение новых случаев ССЗ и отсутствие значимых различий между тремя изучаемыми нарушениями. Тем не менее риск возникновения ИМ был выше у мужчин с ГиперЛНП, а риск ОНМК выше у лиц с повышенным АД. Полученные данные согласуются с данными исследований INTERHEART и INTERSTROKE. Так, INTERHEART — исследование типа случай-контроль острого ИМ в 52 странах, с изучением 15152 случаев заболевания и 14820 контрольных случаев. Цель исследования состояла в оценке важности ФР для ИМ в мире. Риск ИМ был максимальным при повышенном отношении апоВ/апоАI. Исследование INTERSTROKE, схожее по дизайну с исследованием INTERHEART, показало, что ведущим фактором риска инсульта является АГ [18, 19].

Интересной представляется публикация китайских исследователей о возникновении новых случаев АГ [20]. Было обследовано 2116 пациентов без АГ с целью изучения влияния интегрированных липидных индексов, объединенных термином "липидный комплекс", на прогнозирование риска впервые воз-

никшей АГ. Новые случаи АГ регистрировались в течение 10 лет. Липидный комплекс положительно коррелировал с АГ ($p < 0,001$). Среди лиц моложе 55 лет при каждом увеличении показателя липидного риска на 0,94 риск АГ увеличивался на 37%. Эта связь не зависела от избыточного веса или ожирения.

В нашем исследовании АГ и ГиперЛНП, а также их сочетание способствуют возникновению новых случаев ИМ и ОНМК у населения трудоспособного возраста.

Ограничения исследования

В качестве диагностических критериев в работе использовали утверждение пациента о наличии у него сердечно-сосудистого анамнеза, что могло повлиять на точность выявления заболеваний. Кроме того, использовался ограниченный возрастной диапазон — 25-64 лет.

Заключение

Частота изолированных АГ и ГиперЛНП в общей выборке составила 13 и 30%, соответственно.

Сочетанные нарушения были выявлены у 32% обследованных. При исключении из выборки случаев ИБС, ИМ и ОНМК (в анамнезе), средний возраст существенно снизился. Несмотря на это, наличие у пациентов АГ, ГиперЛНП или их сочетания удваивает риск возникновения новых случаев ИМ и ОНМК по сравнению с теми, у кого этих нарушений нет. В то же время, значимых различий между группами АГ, ГиперЛНП и их сочетание выявлено не было. Таким образом, отечественными данными подтверждена необходимость профилактики, в том числе первичной: профилактическое направление в медицине остаётся ведущим.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России.

Funding. This study was supported by National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. J Clin Med. 2022;11(21):6377. DOI:10.3390/jcm11216377.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959-68. DOI:10.1001/jama.2013.1841.
4. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370(9602):1829-39. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
5. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. 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;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
6. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al on behalf of the participants in the ESSAY-RF study. Contribution of arterial hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3003.
7. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina. 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
8. Metelskaya VA, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein Profile in Populations from Regions of the Russian Federation: ESSE-RF Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2):931. DOI:10.3390/ijerph19020931.
9. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621. DOI:10.1161/CIR.0000000000001123.
10. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. Am J Manag Care. 2004;10(12):926-32.
11. Kobalava ZD, Kokhan EV. Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-"Lipitensive" Therapy? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):842-851 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-"липотензивной" терапии? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):842-851]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01.
12. Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2865 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2865.
13. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. The Russian Journal of Preventive Medicine. 013;16(6):25-34 (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34].
14. Wong ND, Lopeza V, Tang S, Williams GR. Prevalence, Treatment, and Control of Combined Hypertension and Hypercholesterolemia in the United States. Am J Cardiol. 2006;98(2):204-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.01.079.
15. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, et al. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic middle-aged adults without overt cardiovascular disease over the period of 2009-2016 in Lithuania. Lipids Health Dis. 2018;17(1):233. DOI:10.1186/s12944-018-0883-5.
16. Dzizinsky AA. Etiological and clinical pathogenetic interrelations of atherosclerosis and arterial hypertension. Siberian Medical Journal (Irkutsk). (In Russ.) [Дзизинский А.А. Этиологические и клинико-патогенетические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;105(6):5-8].
17. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):240-5. DOI:10.4103/2230-8210.93742.

18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.2.
19. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
20. Xie H, Zhuang Q, Mu J, et al The relationship between lipid risk score and new-onset hypertension in a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:916951. DOI:10.3389/fendo.2022.916951.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0003-2087-6483

Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN: 2764-8620 ORCID 0000-0001-8665-9129

Филичкина Елена Михайловна [Elena M. Filichkina]

eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]

eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]

eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]

eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941

Евстифеева Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Evstifeeva]

eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667

Максимов Сергей Алексеевич [Sergey A. Maximov]

eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586

Кулакова Наталья Валентиновна [Natalia V. Kulakova]

eLibrary SPIN 1837-2650, ORCID 0000-0001-6473-5653

Калачикова Ольга Николаевна [Olga N. Kalachikova]

eLibrary SPIN 4087-8120, ORCID 0000-0003-4681-4344

Черных Татьяна Михайловна [Tatiana M. Chernykh]

eLibrary SPIN 1490-7813, ORCID 0000-0003-2673-091X

Белова Ольга Анатольевна [Olga A. Belova]

ORCID 0000-0002-7164-0086

Артамонова Галина Владимировна [Galina V. Artamonova]
eLibrary SPIN 3972-2791, ORCID 0000-0003-2279-3307

Гринштейн Юрий Исаевич [Yurii I. Grinshtein]

eLibrary SPIN 1219-3804, ORCID 0000-0001-8847-235X

Либис Роман Аронович [Roman A. Libis]

eLibrary SPIN 8292-0051, ORCID 0000-0003-0130-990X

Ротарь Ротарь Оксана Петровна [Oxana P. Rotar]

eLibrary SPIN 2416-5178, ORCID 0000-0002-5530-9772

Трубачева Ирина Анатольевна [Irina A. Trubacheva]

eLibrary SPIN 8605-2140, ORCID 0000-0003-1063-7382

Ефанов Алексей Юрьевич [Alexey Yu. Efanov]

eLibrary SPIN 6423-3149, ORCID 0000-0002-3770-3725

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0001-7202-742X

Редько Андрей Николаевич [Andrey N. Redko]

eLibrary SPIN 5517-3692, ORCID 0000-0002-3454-1599

Викторова Инна Анатольевна [Inna A. Viktorova]

eLibrary SPIN 5171-5592, ORCID 0000-0001-8728-2722

Прищепа Наталья Николаевна [Natalia N. Prishchepa]

ORCID 0000-0001-8066-228X

Конради Александра Олеговна [Aleksandra O. Konradi]

eLibrary SPIN 2298-826, ORCID 0000-0001-8169-7812

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]

eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406

Шляхто Евгений Владимирович [Evgeniy V. Shlyakhto]

eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430