

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. В. Фендрикова^{1,*}, В. В. Скибицкий¹, Е. С. Гаркуша¹, А. И. Чесникова²,
М. Е. Стаценко³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Нахичеванский переулок, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эффективная фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии — одна из сложных проблем современной медицины. Точная распространенность резистентной артериальной гипертензии неизвестна, а патогенетические механизмы ее возникновения активно изучаются. Один из важных компонентов формирования — солечувствительность пациентов. Вместе с тем возможность применения комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности больных резистентной артериальной гипертензией недостаточно изучена.

Цель исследования — оценить возможность индивидуализированной фармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Методы. Исследование являлось нерандомизированным контролируемым. Длительность наблюдения составила 48 недель. Всем больным исходно и через 48 недель лечения проводилось суточное мониторирование артериального давления. До начала терапии определялась чувствительность пациентов к соли с использованием суточного мониторирования артериального давления на фоне проведения нагрузки солью (проба В.И. Харченко). На основании результатов пробы на солечувствительность были сформированы две группы пациентов: солечувствительные ($n = 67$) и солерезистентные ($n = 54$). Независимо от солечувствительности больным назначалась комбинированная терапия: эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, амлодипин 10 мг/сутки, гидрохлоротиазид 12,5 мг/сутки, алискирен 150 мг/сутки. Через три недели в случае отсутствия достижения целевого уровня артериального давления дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки. Через 48 недель оценивалась эффективность фармакотерапии на основании результатов суточного мониторирования артериального давления. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.10 (StatSoftInc, США), применялись методы непараметрической статистики.

Результаты. В исследование включен 121 пациент с резистентной артериальной гипертонией, медиана возраста — 63 [58; 67] года. На фоне терапии целевой уровень артериального давления регистрировался в 1-й группе у 29 (43,4%), во 2-й группе — у 38 (70,4%) больных ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении). Через 48 недель регистрировалось статистически значимое уменьшение всех изучаемых показателей суточного мониторирования артериального давления в обеих группах. Терапия сопровождалась нормализацией суточного профиля артериального давления у 62,1% пациентов 1-й группы и 68,4% — 2-й группы. При проведении сравнительного анализа выраженности динамики параметров суточного мониторирования артериального давления было выявлено более выраженное их снижение в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными.

Заключение. Определение чувствительности к соли у пациентов с резистентной артериальной гипертонией позволяет индивидуализировать антигипертензивную фармакотерапию с учетом возможных механизмов поддержания высокого артериального давления. Применение комбинированной терапии, включающей алискирен, обеспечивает статистически более выраженный антигипертензивный эффект в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная фармакотерапия, солечувствительность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Чесникова А.И., Стаценко М.Е. Резистентная артериальная гипертония: проблемы и возможности индивидуализированной фармакотерапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 60–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-60-73>

Поступила 23.07.2020

Принята после доработки 20.08.2020

Опубликована 27.10.2020

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: PROBLEMS AND OPPORTUNITIES FOR PERSONALISED DRUG THERAPY

Alexandra V. Fendrikova^{1,*}, Vitaliy V. Skibitskiy¹, Ekaterina S. Garkusha¹,
Anna I. Chesnikova², Mikhail E. Statsenko³

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

³Volgograd State Medical University,
Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. Effective drug therapy for resistant arterial hypertension is among major problems in modern medicine. The actual prevalence of resistant arterial hypertension is unknown, and its pathogenetic mechanisms are actively investigated. Among its important components is salt-sensitivity of the patient. At the same time, efficacy of combined antihypertensive therapy in relation to salt-sensitivity of patients with resistant arterial hypertension is not fully understood.

Objectives. Efficacy assessment of personalised drug therapy in salt-sensitive and salt-resistant patients with resistant arterial hypertension.

Methods. We conducted a non-randomised controlled study with the observation time of 48 weeks. All patients had ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in the onset and past 48 weeks of treatment. Prior to therapy, the patient's salt-sensitivity was determined with ABPM in salt loading (V.I. Kharchenko's test). Two cohorts were formed with respect to the test results to include salt-sensitive ($n = 67$) and salt-resistant ($n = 54$) patients. Both cohorts received a combined therapy: enalapril 10 mg twice a day, amlodipine 10 mg/day, hydrochlorothiazide 12.5 mg/day, aliskiren 150 mg/day. If a target blood pressure was not observed in 3 weeks, aliskiren was elevated to 300 mg/day. Therapeutic efficacy was assessed with ABPM after 48 weeks. Non-parametric statistical analysis was performed using Statistica 6.10 (StatSoftInc, USA).

Results. The study included 121 patients with resistant arterial hypertension, median age 63 [58;67]. With background therapy, the target blood pressure was observed in 29 (43.4%) patients in cohort 1 and in 38 (70.4%) — in cohort 2 (intergroup $p < 0.05$). Statistically significant lower ABPM values were registered in both cohorts after 48 weeks. Daily blood pressure normalised with therapy in 62.1% of patients in cohort 1 and in 68.4% — in cohort 2. The salt-resistant cohort exhibited a more pronounced reduction in ABPM values compared to salt-sensitive patients.

Conclusion. Salt-sensitivity is a factor for personalising antihypertensive drug therapy in patients with resistant arterial hypertension due to specificity of mechanisms for maintaining high blood pressure. Combined antihypertensive therapy with aliskiren is statistically more effective in salt-resistant than in salt-sensitive patients.

Keywords: resistant arterial hypertension, combined antihypertensive drug therapy, salt-sensitivity

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

For citation: Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V., Garkusha E.S., Chesnikova A.I., Statsenko M.E. Resistant arterial hypertension: problems and opportunities for personalised drug therapy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(5): 60–73. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-60-73>

Submitted 23.07.2020

Revised 20.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы существенно изменились взгляды на диагностику и фармакотерапию резистентной артериальной гипертонии (РАГ). До недавнего времени термины «резистентная артериальная гипертония» и «рефрактерная артериальная гипертония» считались синонимами и подразумевали отсутствие контроля артериального давления (АД) у пациентов, получающих на фоне изменения образа жизни три антигипертензивных препарата в полных дозах, один из которых — диуретик [1]. В 2017 году эксперты Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, объединившись, опубликовали очередные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [2]. В данном документе было предложено выделять два клинических фенотипа неконтролируемой артериальной гипертонии: резистентная и рефрактерная артериальная гипертония. Согласно Американским рекомендациям артериальная гипертония считается резистентной в случае недостижения целевого уровня АД при назначении трех антигипертен-

зивных препаратов в максимальных или максимально переносимых дозах, включая диуретик или при условии, что АД контролируется применением четырех и более антигипертензивных средств (контролируемая резистентная АГ) [2, 3]. В случае если у больного уровни АД выше целевых на фоне приема пяти и более антигипертензивных препаратов, включая хлорталидон и спиронолактон, АГ расценивается как рефрактерная [2]. Несмотря на то что подобный взгляд на определение неконтролируемой АГ достаточно популярен среди экспертов, национальные Клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ у взрослых считают предпочтительным общий термин «резистентная артериальная гипертония» независимо от того, получает пациент четыре или более антигипертензивных средства [4].

Можно полагать, что подобные различия во взглядах экспертов свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости дальнейшего изучения как распространенности РАГ, так и механизмов ее возникновения, а также поиска новых подходов к ее эффективной терапии.

Точная распространенность РАГ неизвестна, имеющиеся данные достаточно противоречивы. Отчасти это связано с анализом разных категорий больных. Например, истинная РАГ в общей популяции пациентов с АГ составляет около 10% [5]. В крупном метаанализе, включавшем более 3 миллионов лиц с артериальной гипертонией, РАГ регистрировалась у 10,3% больных [6]. В то же время ее частота варьировала при различных коморбидных состояниях: 4,9% — при ожирении, 12,3% — у пожилых, 22,9% — при хронической болезни почек, 56% — у лиц с почечным трансплантатом [6]. Таким образом, распространенность РАГ мозаична и зависит от ряда факторов (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.).

Тем не менее не вызывает сомнения, что наличие РАГ существенно ухудшает прогноз пациентов. По сравнению с лицами, контролирующими АД, больные РАГ имеют значительно более высокий риск поражения органов-мишеней, развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, сердечной недостаточности и смерти [7–9].

Таким образом, поиск возможностей эффективного контроля АД у больных с истинной РАГ остается достаточно актуальным. Современные Российские и Европейские рекомендации предлагают в данной ситуации назначить пациенту спиронолактон или другой диуретик или бета-адреноблокатор/альфа-адреноблокатор/моксонидин [4, 5]. Вместе с тем представляется важным изучение эффективности при РАГ и других препаратов, в частности прямых ингибиторов ренина (ПИР). Данный класс препаратов, на наш взгляд, в реальной клинической практике незаслуженно «отодвинут» на задний план. В то же время интерес к нему не угас, и в настоящее время продолжается активное исследование возможностей применения прямого ингибитора ренина алискирена.

Кроме того, успешная терапия РАГ, вероятно, во многом определяется возможными патогенетическими механизмами, лежащими в основе рефрактерности к лечению. Хорошо известно, что РАГ достаточно часто регистрируется у лиц с ожирением, хроническими заболеваниями почек, синдромом обструктивного ночного апноэ, сахарным диабетом и т. д. [2]. Важное место в формировании рефрактерности играет солечувствительность [2, 10]. У солечувствительных пациентов, в отличие от солерезистентных, нарушается прессорный натрийурез, в результате чего повышается реабсорбция натрия в дистальных отделах нефрона [11]. При этом активность ренин-ангиотензиновой системы, как правило, не изменена или снижена.

Тем не менее эффективность многокомпонентной антигипертензивной терапии, включающей

ПИР, у больных РАГ с учетом солечувствительности практически не изучена.

Цель исследования — оценить возможность индивидуализированной фармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе МУЗ «Городская больница № 2» (ныне — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар) (ГБУЗ «ККБ № 2») и являлось нерандомизированным контролируемым.

Пациенты последовательно включались в исследование после оценки соответствия их критериям включения и исключения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Следует отметить, что при формировании когорты больных с РАГ проводилось обследование (инструментальное), а также тщательный опрос для исключения факторов, способствующих плохому контролю АД: неприверженность антигипертензивной терапии, прием препаратов, повышающих АД, синдром обструктивного апноэ во сне, гипертония «белого халата».

Всем пациентам при включении в исследование дважды с промежутком в 7 дней проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс СМАД МнСДП-2, Россия) с оценкой показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в среднем за сутки (мм рт. ст.), в дневные и ночные часы (мм рт. ст.), вариабельности АД (мм рт. ст.), индекса времени (ИВ) АГ (%), скорости утреннего подъема (СУП) АД (мм рт. ст.), а также суточного индекса (%). На основании величины суточного индекса выделяли 4 типа суточного профиля АД (СМАД): «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «nightheaker».

Исходные результаты СМАД использовались в дальнейшем для оценки степени снижения изучаемых показателей на фоне антигипертензивной терапии. Повторное СМАД проводилось для определения солечувствительности больных после 7-дневной низкосолевой диеты (потребление в течение суток не более 2 граммов поваренной соли и 1,5 л жидкости). В день мониторингования пациенту предлагалось принять 150 мл дистиллированной воды с растворенным в ней 220 мг/кг хлорида натрия (методика В. И. Харченко). Больной расценивался как «солечувствительный», если при проведении повторного СМАД регистрировалось повышение

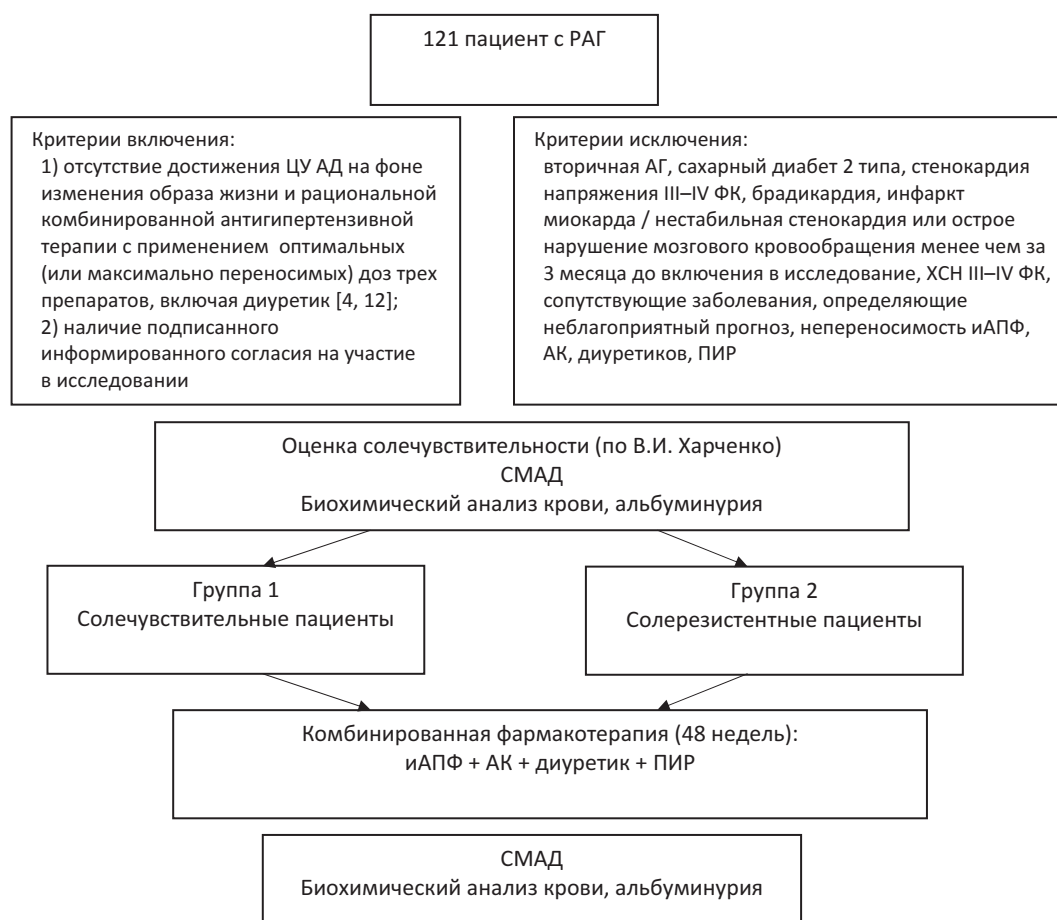


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: ЦУ — целевой уровень, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонист кальция, ПИР — прямой ингибитор ренина.

Fig. 1. Experimental design.

Note: ЦУ — target pressure, ФК — functional class, ХСН — chronic cardiac failure, иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitor, АК — calcium antagonist, ПИР — direct renin inhibitor.

среднесуточных показателей САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и более [12].

На основании результатов данной пробы были сформированы две группы пациентов: 1-я группа ($n = 67$) — солечувствительные, 2-я группа ($n = 54$) — солерезистентные.

Больным обеих групп была рекомендована комбинированная фармакотерапия: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл 10 мг 2 раза в сутки (Ренитек, MSD), дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) амлодипин 10 мг/сутки (Нормодипин, GedeonRichter), тиазидный диуретик гидрохлоротиазид 12,5 мг/сутки (Гипотиазид, GedeonRichter), ПИР алискирен 150 мг/сутки (Расилез, Novartis). Через 3 недели в случае отсутствия достижения целевого уровня (ЦУ) АД дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки. В случае если на фоне 3-недельной полноразовой терапии целевые

значения АД не регистрировались, проводилась коррекция лечения и пациенты исключались из данного фрагмента исследования.

Через 48 недель наблюдения лицам, достигшим ЦУ АД, выполнялось СМАД.

В течение всего периода наблюдения осуществлялись телефонные контакты с пациентами для своевременного выявления и коррекции недостаточной приверженности терапии.

Всем больным исходно и через 48 недель оценивались биохимические показатели: электролиты (натрий, калий; ммоль/л), креатинин сыворотки крови (мкмоль/л) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула СКД-EPI), суточная альбуминурия (мг/сут).

Учитывая то, что пациенты были отнесены к категории высокого/очень высокого риска, кроме антигипертензивной терапии им был реко-

мендован прием статинов в индивидуально подобранной дозе.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.10 (StatSoftInc, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Количественные признаки представлены медианами Me [25%; 75%]. Различия количественных показателей выборок оценивались с помощью *U*-критерия Манна — Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп); качественных показателей — с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона, а при недостаточном количестве пациентов в группе — критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 121 пациент с РАГ, медиана возраста составила 63 [58; 66] года.

На момент включения в исследование пациенты обеих групп оказались сопоставимы по оцениваемым анамнестическим, антропометрическим и клиническим параметрам (табл. 1).

Через 6 недель лечения в 1-й группе ЦУ АД был зарегистрирован у 29 (43,4%), во 2-й группе — у 38 (70,4%) больных ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении).

На фоне длительной четырехкомпонентной терапии у солечувствительных пациентов отмечалась статистически значимая позитивная динамика всех изучаемых параметров СМАД (табл. 2).

Кроме того, в 1-й группе через 48 недель лечения статистически значимо увеличилось количество пациентов с оптимальным снижением АД в ночные часы (профиль «dipper») и уменьшилось — с профилем АД «non-dipper» (рис. 2). Такой тип суточной кривой АД, как «nighth-peaker» исходно и на фоне терапии, не определялся.

Таблица 1. Клиническая характеристика солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ на момент включения в исследование

Table 1. Baseline clinical profile in salt-sensitive and salt-resistant patients with resistant arterial hypertension

Показатель	Группа 1 Солечувствительные пациенты (n = 67)	Группа 2 Солерезистентные пациенты (n = 54)
Возраст, лет	64 [58; 66]	63 [59; 67]
Длительность АГ, лет	11 [8; 13]	12 [7,5; 14]
Количество мужчин, n (%)	26 (38,8)	24 (44,4)
Количество женщин, n (%)	41 (61,2)	30 (55,6)
Офисное САД, мм рт. ст.	164 [160; 170]	162 [160; 168]
Офисное ДАД, мм рт. ст.	99 [97; 104]	98 [96; 102]
ЧСС, уд/мин	85 [83; 89]	82 [80; 88]
ИМТ, кг/м ²	33,1 [32,5; 36,1]	32,6 [31,8; 35,6]

Таблица 2. Изменение основных показателей СМАД в группе солечувствительных пациентов (группа 1), достигших ЦУ АД, на фоне четырехкомпонентной антигипертензивной терапии

Table 2. ABPM profile dynamics in salt-sensitive patients (cohort 1) reaching target BP under four-component antihypertensive therapy

Показатели	До лечения	Через 48 недель	Δ%
САД ₂₄ , мм рт. ст.	163 [160; 168]	131 [130; 134]	-19,2*
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	94 [93; 97]	84 [83; 85]	-10,6*
САДд, мм рт. ст.	167 [164; 174]	134,5 [133; 135]	-21,8*
ДАДд, мм рт. ст.	99 [96; 100]	85,5 [85; 87]	-10,9*
САДн, мм рт. ст.	148 [141; 149]	126,5 [122; 129]	-15,4*
ДАДн, мм рт. ст.	92 [86; 94]	74 [70; 79]	-17,2*
ИБ САД, %	53 [52; 56]	32 [24; 36]	-41,6*
ИБ ДАД, %	35 [34; 37]	23 [21; 25]	-32,9*
ВарСАД, мм рт. ст.	28 [27; 29]	15 [14; 16]	-45,1*
ВарДАД, мм рт. ст.	23 [22; 25]	11 [10; 13]	-51,1*
СУП САД, мм рт. ст.	31 [29; 32]	28 [24; 30]	-10,0*
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 [22; 25]	23 [20; 26]	-4,1*

Примечание: Δ% — разница между показателями до и через 48 недель лечения в %; * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons

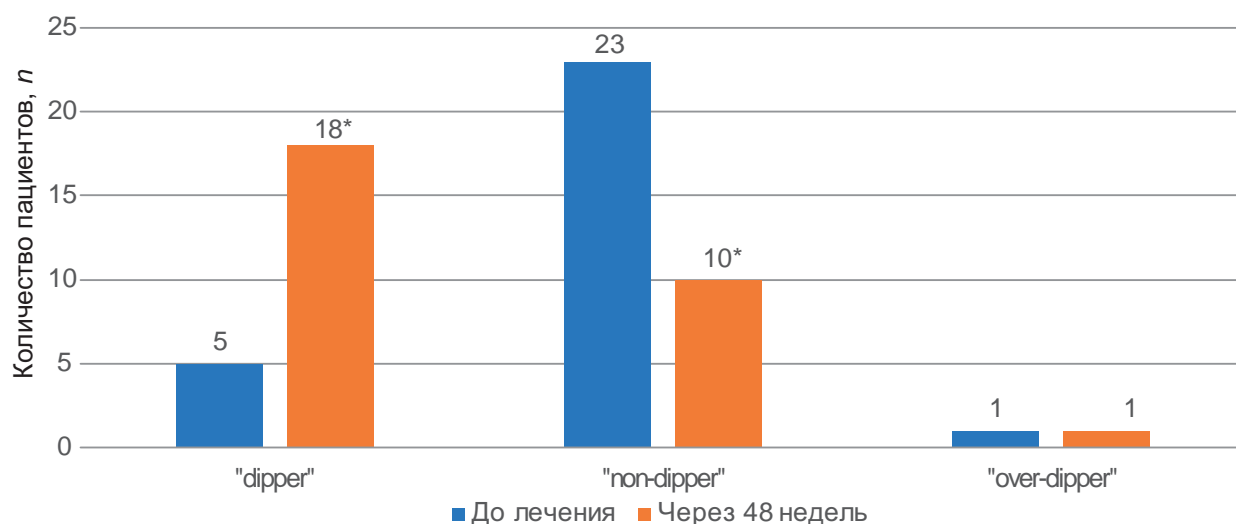


Рис. 2. Количество солечувствительных пациентов с различными типами СМАД до и через 48 недель лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Fig. 2. Number of salt-sensitive patients with different daily BP profiles prior to and after 48 weeks of treatment.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

Таблица 3. Изменение основных показателей СМАД в группе солерезистентных пациентов (группа 2), достигших ЦУ АД, на фоне четырехкомпонентной антигипертензивной терапии

Table 3. ABPM profile dynamics in salt-resistant patients (cohort 2) reaching target BP under four-component antihypertensive therapy

Показатели	До лечения	Через 48 недель	Δ%
САД ₂₄ , мм рт. ст.	166 [164; 168]	128 [127; 130]	-21*
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	96 [94; 97]	83 [82; 85]	-12,5*
САДд, мм рт. ст.	171 [168; 177]	134 [132; 137]	-20,5*
ДАДд, мм рт. ст.	98 [96; 100]	86 [85; 87]	-13,1*
САДн, мм рт. ст.	148 [145; 155]	121 [119; 123]	-21,6*
ДАДн, мм рт. ст.	92 [86; 94]	72 [68; 73]	-20,4*
ИБ САД, %	53 [52; 56]	19 [19; 21]	-64,1*
ИБ ДАД, %	36 [34; 37]	17 [16; 19]	-51,3*
ВарСАД, мм рт. ст.	28 [27; 29]	13 [12; 13]	-53,5*
ВарДАД, мм рт. ст.	24 [22; 26]	11 [9; 12]	-54,5*
СУП САД, мм рт. ст.	31 [29; 32]	17 [14; 19]	-44,4*
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 [23; 25]	12 [11; 15]	-45,4*

Примечание: Δ% — разница между показателями до и через 48 недель лечения в %; * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

В группе солерезистентных больных через 48 недель фармакотерапии также имела место значимая позитивная динамика всех параметров СМАД (табл. 3).

Через 48 недель лечения во 2-й группе регистрировалось статистически значимое увеличение количества больных с физиологическим профилем «dipper» (рис. 3).

При сравнении эффективности четырехкомпонентной терапии, включающей алискирен, было

обнаружено более выраженное уменьшение показателей СМАД в группе солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными (табл. 4).

Несмотря на выявленные преимущества влияния комбинированной фармакотерапии на большинство параметров СМАД у солерезистентных пациентов, статистически значимых различий по количеству пациентов с различными типами суточной кривой между группами на фоне лечения не отмечалось.

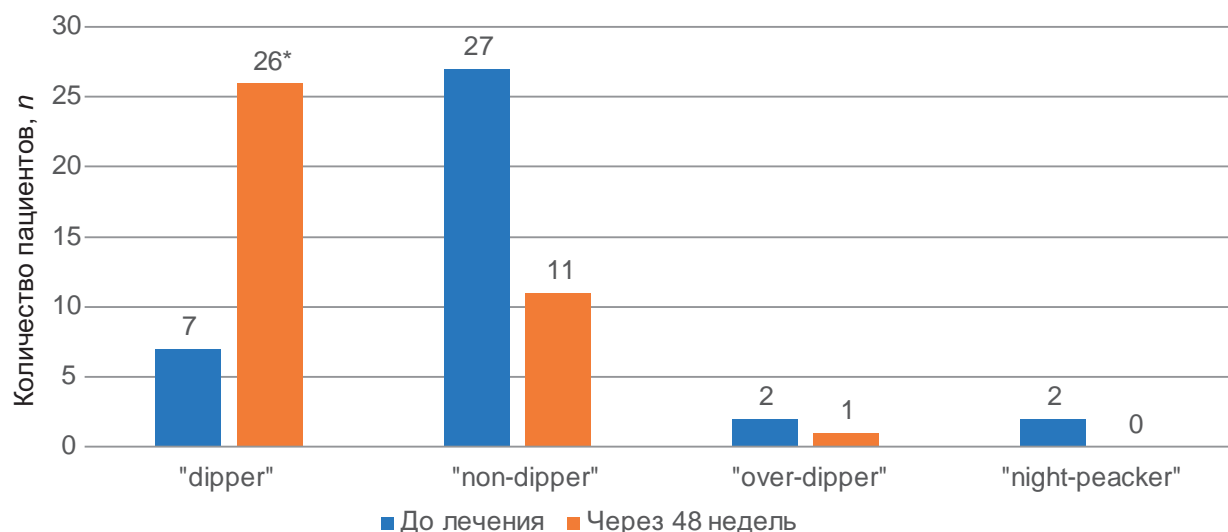


Рис. 3. Количество солерезистентных пациентов с различными типами СМАД до и через 48 недель лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Fig. 3. Number of salt-resistant patients with different daily BP profiles prior to and after 48 weeks of treatment.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. treatment value comparisons.

Таблица 4. Сравнительная антигипертензивная эффективность четырехкомпонентной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов

Table 4. Comparative efficacy of four-component antihypertensive therapy in salt-sensitive and salt-resistant patients

Показатели	Группа 1 Солечувствительные пациенты (n = 29) Δ%	Группа 2 Солерезистентные пациенты (n = 38) Δ%	$p\Delta\%_{1-2}$
САД ₂₄ , мм рт. ст.	-19,2	-20,99	0,045
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	-10,6	-12,5	0,045
САДд, мм рт. ст.	-21,8	-20,5	нд
ДАДд, мм рт. ст.	-10,9	-13,1	нд
САДн, мм рт. ст.	-15,4	-21,6	0,001
ДАДн, мм рт. ст.	-17,2	-20,4	нд
ИБ САД, %	-41,6	-64,1	0,001
ИБ ДАД, %	-32,9	-51,3	0,001
ВарСАД, мм рт. ст.	-45,1	-53,5	0,001
ВарДАД, мм рт. ст.	-51,1	-54,5	нд
СУП САД, мм рт. ст.	-10,0	-44,4	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	-4,1	-45,4	0,001

Примечание: Δ% — разница (в %) показателей через 48 недель лечения по сравнению с исходными; $p\Delta\%_{1-2}$ — для различий степени изменения показателей СМАД через 48 недель применения четырехкомпонентной терапии в группах солечувствительных и солерезистентных пациентов; нд — недостоверно.

Note: Δ% — difference between values prior to and after 48 weeks of treatment, %; $p\Delta\%_{1-2}$ — significance for ABPM values after 48-weeks four-component therapy in salt-sensitive vs. salt-resistant patients; нд — not significant.

Таблица 5. Изменение скорости клубочковой фильтрации, уровней калия и натрия на фоне терапии у соле-чувствительных и солерезистентных пациентов**Table 5.** Therapeutic dynamics of glomerular filtration rate, potassium and sodium levels in salt-sensitive and salt-resistant patients

Показатели	Группа 1 Солечувствительные пациенты		Группа 2 Солерезистентные пациенты	
	до лечения	через 48 недель	до лечения	через 48 недель
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,0 [57,0; 63,0]	82,0 [72,0; 90,3]*	63,0 [55,0; 66,0]	78,0 [73,0; 88,7]*
K ⁺ , ммоль/л	4,6 [4,2; 4,8]	4,7 [4,3; 4,9]	4,4 [4,0; 4,7]	4,7 [4,3; 4,8]
Na ⁺ , ммоль/л	142,0 [141,2; 143,1]	138,0 [140,1; 140,2]	140,6 [139,3; 142,2]	141,4 [138,0; 144,0]

Примечание: * — $p < 0,01$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.01$ for baseline vs. treatment value comparisons.

На фоне проводимого лечения в обеих группах регистрировалось существенное увеличение СКФ, плазменные уровни натрия и калия значительно не менялись (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинически значимой антигипертензивной эффективности четырехкомпонентной фармакотерапии, включающей ПИР алискирена, как у солечувствительных, так и солерезистентных пациентов с РАГ. В целом это согласуется с данными о возможности алискирена в максимальной дозе снижать САД на 16–55 мм рт. ст., а ДАД — на 11 мм рт. ст. [13].

Вместе с тем в группе солерезистентных больных достижение целевых значений АД наблюдалось существенно чаще (70,4% против 43,4%), а позитивные изменения показателей СМАД были более выраженными по сравнению с группой лиц, чувствительных к солевой нагрузке. Можно полагать, что формирование рефрактерности к терапии у пациентов с АГ — сложный с патогенетической точки зрения процесс, требующий индивидуализированного подхода к лечению.

Как известно, солечувствительность ассоциирована с низкой активностью ренина плазмы крови [14]. Вместе с тем у этих больных регистрируется высокая активность симпатно-адреналовой системы (САС) [15, 16]. Возникает вопрос: каким образом включение в схему антигипертензивной терапии ПИР сопровождается снижением АД у данной категории пациентов? В последние годы появились данные, свидетельствующие об опосредованном снижении активности САС на фоне длительного применения алискирена за счет влияния на центральные рецепторы первого типа к ангиотензину II [17, 18]. В качестве подтверждения данного факта можно привести

результаты экспериментальной работы, в которой интрацеребральное введение алискирена солечувствительным мышам линии *Dahl* сопровождалось предупреждением соль-индуцированной гиперсимпатикотонии [19]. Кроме того, все пациенты, включенные в исследование, получали иАПФ. Применение этого класса препаратов сопровождается повышением уровня и активности ренина плазмы [20]. Можно полагать, что дополнительное назначение ПИР в данной ситуации способствует нивелированию «ренинового» компонента повышения АД.

В то же время у солерезистентных пациентов активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе ренина плазмы, достаточно высока [21, 22]. Следовательно, применение алискирена обеспечивает значимый антигипертензивный эффект, объяснимый патогенетическими особенностями повышения АД при солерезистентности. Известно, что ПИР снижают плазменную активность ренина за счет связывания с активным центром его молекулы и последующим предотвращением реализации каскада образования ангиотензина II [23]. Следовательно, алискирен способствует более полной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в полной мере реализуется у солерезистентных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с РАГ целесообразно проведение индивидуализированной антигипертензивной фармакотерапии, учитывающей возможные механизмы поддержания высокого АД. Один из возможных механизмов — солечувствительность больных, что определяет целесообразность оценки чувствительности к соли в данной клинической ситуации. Включение в состав комбинации антигипертензивных препаратов при РАГ прямого

ингибитора ренина алискирена обеспечивает дополнительное снижение АД независимо от солечувствительности. Тем не менее наиболее эффективна подобная комбинация у солерезистентных больных по сравнению с солечувствительными, поскольку позволяет достичь целевого АД у большего количества лиц, а также способствует более выраженному уменьшению ключевых параметров суточного мониторирования АД и нормализации суточного профиля АД у 68% пациентов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом МУЗ «Городская больница № 2»

(ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, Россия), протокол № 40 от 18.05.2011 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Ethics of City Hospital No. 2 (Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia), Protocol No. 40 of 18 May, 2011.

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. 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
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., et al.; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5):e53–e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti-Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al.; 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
6. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Sime P.S., Francis I., Bigna J.J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313599
7. Sarafidis P.A., Georgianos P., Bakris G.L. Resistant hypertension — its identification and epidemiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9(1): 51–58. DOI: 10.1038/nrneph.2012.260
8. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125(13): 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
9. Romano S., Idolazzi C., Fava C., Fondrieschi L., Celebrano M., Delva P., et al. Prevalence and Comorbidities of Resistant Hypertension: A Collaborative Population-Based Observational Study. *High. Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(3): 295–301. DOI: 10.1007/s40292-018-0268-x
10. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 61–84. DOI: 10.1007/5584_2016_147
11. Hall J.E. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
12. Скибицкий В.В., Опольская С.В., Фендрикова А.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 10–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19

13. Musini V.M., Lawrence K.A., Fortin P.M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3
14. Athimulam S., Lazik N., Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019; 48(4): 701–715. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.08.003
15. Rassler B. The Renin-Angiotensin System in the Development of Salt-Sensitive Hypertension in Animal Models and Humans. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(4): 940–960. DOI: 10.3390/ph3040940
16. Frame A.A., Puleo F., Kim K., Walsh K.R., Faudoa E., Hoover R.S., Wainford R.D. Sympathetic regulation of NCC in norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019; 317(6): F1623–F1636. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2019
17. Siddiqi L., Oey P.L., Blankestijn P.J. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(9): 2930–2934. DOI: 10.1093/ndt/gfq857
18. Okada Y., Jarvis S.S., Best S.A., Bivens T.B., Adams-Huet B., Levine B.D., Fu Q. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J. Physiol.* 2013; 591(23): 5913–5922. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261362
19. Huang B.S., White R.A., Bi L., Leenen F.H. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302(7): R825–832. DOI: 10.1152/ajp-regu.00368.2011
20. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., Poltronieri C., Garofoli M., Ramundo E., et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Curr. Drug. Saf.* 2012; 7(1): 76–85. DOI: 10.2174/157488612800492771
21. Yatabe M.S., Yatabe J., Yoneda M., Watanabe T., Otsuki M., Felder R.A., et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(1): 77–82. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29028
22. Danser A.H. The Role of the (Pro)renin Receptor in Hypertensive Disease. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(10): 1187–1196. DOI: 10.1093/ajh/hpv045
23. Sen S., Sabirli S., Ozyigit T., Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013; 4(5): 232–241. DOI: 10.1177/2040622313495288

REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(1): 6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., et al.; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5): e53–e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
4. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. 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
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al.; 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
6. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Sime P.S., Francis I., Bigna J.J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313599
7. Sarafidis P.A., Georgianos P., Bakris G.L. Resistant hypertension — its identification and epidemiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9(1): 51–58. DOI: 10.1038/nrneph.2012.260
8. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125(13): 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
9. Romano S., Idolazzi C., Fava C., Fondrieschi L., Celibrano M., Delva P., et al. Prevalence and Comorbidities of Resistant Hypertension: A Collaborative Population-Based Observational Study. *High Blood*

- Press Cardiovasc. Prev.* 2018; 25(3): 295–301. DOI: 10.1007/s40292-018-0268-x
10. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 61–84. DOI: 10.1007/5584_2016_147
 11. Hall J.E. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation.* 2016; 133(9): 894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
 12. Skibitsky V.V., Opolskaya S.V., Fendrikova A.V. Anti-hypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutical approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17(1): 10–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19
 13. Musini V.M., Lawrence K.A., Fortin P.M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3
 14. Athimulam S., Lazik N., Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019; 48(4): 701–715. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.08.003
 15. Rassler B. The Renin-Angiotensin System in the Development of Salt-Sensitive Hypertension in Animal Models and Humans. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010; 3(4): 940–960. DOI: 10.3390/ph3040940
 16. Frame A.A., Puleo F., Kim K., Walsh K.R., Faudoa E., Hoover R.S., Wainford R.D. Sympathetic regulation of NCC in norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019; 317(6): F1623–F1636. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2019
 17. Siddiqi L., Oey P.L., Blankestijn P.J. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(9): 2930–2934. DOI: 10.1093/ndt/gfq857
 18. Okada Y., Jarvis S.S., Best S.A., Bivens T.B., Adams-Huet B., Levine B.D., Fu Q. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J. Physiol.* 2013; 591(23): 5913–5922. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261362
 19. Huang B.S., White R.A., Bi L., Leenen F.H. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 302(7): R825–R832. DOI: 10.1152/ajp-regu.00368.2011
 20. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., Poltronieri C., Garofoli M., Ramundo E., et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Curr. Drug. Saf.* 2012; 7(1): 76–85. DOI: 10.2174/157488612800492771
 21. Yatabe M.S., Yatabe J., Yoneda M., Watanabe T., Otsuki M., Felder R.A., et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(1): 77–82. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29028
 22. Danser A.H. The Role of the (Pro)renin Receptor in Hypertensive Disease. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(10): 1187–1196. DOI: 10.1093/ajh/hpv045
 23. Sen S., Sabırlı S., Ozyiğit T., Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013; 4(5): 232–241. DOI: 10.1177/2040622313495288

ВКЛАД АВТОРОВ

Фендрикова А.В.

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

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, 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 или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

Скибицкий В.В.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Гаркуша Е.С.

Разработка концепции — формирование идеи; 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, 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 или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Чесникова А.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

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

Стаценко М.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр 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.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Fendrikova A.V.

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

Conducting research — 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.

Methodology development — methodology development and design.

Skibitskiy V.V.

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

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

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.

Methodology development — methodology development and design.

Garkusha E.S.

Conceptualisation — concept statement; 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.

Chesnikova A.I.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

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.

Statsenko M.E.

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

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фендрикова Александра Вадимовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Контактная информация: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; тел.: +7 (960) 493-59-11;

им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Гаркуша Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9088-9525>

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Alexandra V. Fendrikova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Contact information: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; tel.: +7(960)493-59-11;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Ekaterina S. Garkusha — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9088-9525>

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics, Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author