ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

www.gynecology.su

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

 Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.153

Изменение сосудистой жесткости и показателей центральной пульсовой волны у женщин климактерического периода

И.А. Салов, С.Н. Толстов, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Для контактов: *Сергей Николаевич Толстов, e-mail: tolstovsn@mail.ru*

Резюме

Цель исследования: оценка изменений показателей сосудистой жесткости, центрального аортального давления (ЦАД) и параметров отраженной пульсовой волны у женщин в разные фазы климактерического периода.

Материалы и методы. В открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование включены 384 женщины климактерического периода. В 1-ю группу вошли 168 женщин в периоде менопаузального перехода, во 2-ю группу – 216 женщин раннего постменопаузального периода. Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) с исследованием суточной динамики показателей артериальной ригидности, ЦАД и отраженной пульсовой волны. Оценивали аортальную скорость распространения пульсовой волны и локальную жесткость аорты.

Результаты. У женщин раннего постменопаузального периода по сравнению с женщинами периода менопаузального перехода установлены значимо более высокие величины ЦАД на протяжении суток, что сочеталось с более выраженными изменениями сосудистой жесткости. Для женщин в климактерическом периоде характерно уменьшение различий между центральным и периферическим АД в ночные часы (меньшая амплификация периферического АД в ночные часы, чем в дневной период), что связано с большей аугментацией ЦАД в этот период суток. Данная закономерность более выражена у женщин в постменопаузальном периоде.

Заключение. У женщин климактерического периода увеличение сосудистой жесткости, сочетающееся с повышением ЦАД, снижением амплификации пульсового давления и увеличением амплитуды отраженной пульсовой волны, может ассоциироваться с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Значимо более выраженные изменения отмечены у женщин раннего постменопаузального периода.

Ключевые слова: климактерический период, артериальная ригидность, центральное аортальное давление, аугментационный индекс, амплификация пульсового давления

Для цитирования: Салов И.А., Толстов С.Н., Ребров А.П. Изменение сосудистой жесткости и показателей центральной пульсовой волны у женщин климактерического периода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(4):479–489. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.153.

Altered vascular stiffness and central pulse wave parameters in climacteric women

Igor A. Salov, Sergey N. Tolstov, Andrey P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Health Ministry of Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov 410012, Russia

Corresponding author: *Sergey N. Tolstov, e-mail: tolstovsn@mail.ru*

Abstract

Aim: to assess changes in parameters of vascular stiffness, central aortic pressure (CAP) as well as reflected pulse wave in women in different phases of the climacteric period.

Materials and Methods. An open non-randomized single-center comparative study was conducted with 384 menopausal women subdivided into: Group 1 – 168 women at menopausal transition, Group 2 – 216 women at early postmenopause. A 24-hour blood pressure (BP) monitoring was performed with assessing daily dynamics of parameters of arterial stiffness, CAP and reflected pulse wave. The aortic pulse wave velocity and local aortic stiffness were estimated.

Results. It was found that women in early postmenopausal period vs. menopausal transition showed significantly higher values of daily central BP combined with more prominent changes in vascular stiffness. Menopausal women were characterized by lowered difference between nocturnal central and peripheral BP level (less amplified nocturnal vs. diurnal peripheral BP magnitude), which is associated with a greater augmented CAP at this time point. Such pattern was more pronounced in women at postmenopausal period.

Conclusion. Women in climacteric period were found to have increased vascular stiffness combined with elevated CAP, decreased amplification of pulse pressure and increased amplitude of the reflected pulse wave may be associated with increased risk of cardiovascular complications. Much more prominent changes were noted in women in early postmenopausal period.

Keywords: menopause, arterial stiffness, central aortic pressure, augmentation index, pulse pressure amplification

For citation: Salov I.A., Tolstov S.N., Rebrov A.P. Altered vascular stiffness and central pulse wave parameters in climacteric women. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):479–489. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.153.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Прогностическая роль повышенной жесткости артерий в развитии сердечно-сосудистых осложнений представляется важной.
- Оценка центрального аортального давления (ЦАД) значима для прогноза вероятности развития сердечно-сосудистых событий.

Что нового дает статья?

- Впервые освещен вопрос о суточной изменчивости сосудистой жесткости и ЦАД как важных маркеров ремоделирования сосудистой стенки у женщин климактерического периода.
- Выявлены закономерности в амплификации пульсового давления в течение суток у женщин периода климактерия.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Полученные данные указывают на целесообразность использования комплексного подхода в оценке сосудистой жесткости с определением показателей, характеризующих различные аспекты артериальной ригидности.
- Оценка показателей центральной пульсовой волны неинвазивным методом может иметь дополнительные преимущества для характеристики состояния сердечно-сосудистой системы перед определением жесткости сосудистой стенки.

Highlights

What is already known about this subject?

- The prognostic role of increased arterial stiffness in developing cardiovascular complications seems important.
- Assessing central aortic pressure (CAP) is of importance to predict probability of developing cardiovascular events.

What are the new findings?

- For the first time, daily variability of vascular stiffness and CAP as important markers of vascular wall remodeling was examined in women in menopausal period.
- A regular pattern in amplification of daily pulse pressure was uncovered in women in menopause period.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The data obtained point at feasibility of using a comprehensive approach to assess vascular stiffness with evaluating parameters characterizing various aspects of arterial rigidity.
- Evaluation of the central pulse wave parameters by non-invasive method may provide additional advantages for characterizing state of the cardiovascular system before measuring vascular wall stiffness.

Введение / Introduction

Наряду с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в последнее время наибольшее внимание уделяется менопаузе как специфическому фактору риска ССЗ [1].

Снижение репродуктивного уровня женских половых гормонов после наступления менопаузы приводит к формированию широкого спектра взаимосвязанных метаболических и сосудистых нарушений, оказывающих неблагоприятное влияние на кардиоваскулярный риск [2].

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у женщин происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения, однако с наступлением менопаузы эти изменения существенно ускоряются, что во многом обусловлено утратой протективных эффектов женских половых гормонов на кардиоваскулярную систему [1, 3].

В настоящее время имеющиеся данные о механизмах влияния женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему свидетельствуют о сложности и разнонаправленности их биологического действия, что определяется не только их влиянием на метаболические факторы риска, но и другими механизмами, связанными с непосредственным воздействием на сосудистую систему: регуляцией тонуса сосудистой стенки, улучшением функциональной активности сосудистого эндотелия и повышением эластичности артерий [3, 4].

В настоящее время методы неинвазивной оценки ранних структурных и функциональных изменений сосудистой стенки продолжают активно изучаются, к которым также относится оценка показателей центрального аортального давления (ЦАД) [5].

Учитывая, что именно центральное давление в большей степени отражает кровоток в коронарных, мозговых артериях и по этой причине является более значимым по сравнению с периферическим артериальным давлением (АД) и жесткостью сосудистой стенки предиктором сердечно-сосудистых событий, можно предположить, что оценка показателей центральной пульсовой волны может иметь дополнительные преимущества для характеристики состояния кардиоваскулярной системы, нежели оценка показателей артериальной ригидности [6].

Вместе с тем особенности изменений этих показателей как важных маркеров ремоделирования сосудистой стенки у женщин в периоде климактерия (наиболее оптимальном периоде для начала проведения превентивных мероприятий, направленных на профилактику развития ССЗ) в настоящее время в литературе освещены недостаточно.

Цель исследования: оценка изменений показателей сосудистой жесткости, ЦАД и параметров отраженной пульсовой волны у женщин в разные фазы периода климактерия.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведено открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование, в которое были включены 384 женщины в периоде климактерия в возрасте 51,1 [48,0; 56,0] лет с проявлениями климактерического синдрома различной выраженности и продолжительности. У обследованных женщин основными проявлениями климактерического синдрома были нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, реже встречались обменно-эндокринные нарушения.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: женщины с нарушением менструальной функции и проявлениями климактерического синдрома, отнесенные согласно критериям старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 к позднему периоду менопаузального перехода и раннему постменопаузальному периоду.

Критерии исключения: женщины с клиническими проявлениями атеросклероза, артериальной гипертензией, диагностированной в репродуктивном периоде, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, курением, нарушениями функции щитовидной железы, гистеровариоэктомией, преждевременной менопаузой, ранней менопаузой, тяжелыми соматическими заболеваниями.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, протокол № 2 от 04.10.2016. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Группы сравнения / Comparison groups

После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании все обследуемые женщины согласно критериям старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 были отнесены в 2 группы: 1-ю группу составили 168 женщин позднего периода менопаузального перехода, во 2-ю группу вошли 216 женщин в раннем постменопаузальном периоде. Возраст женщин в 1-й группе составил 48,7 [48,0; 50,0] лет, во 2-й группе – 53,0 [50,0; 55,0] года.

Методы обследования / Study methods

Всем женщинам при включении в исследование проводили общеклиническое врачебное обследование, исследование основных биохимических показателей, в том числе параметров липидного обмена – общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина не-липопротеинов высокой плотности, который оценивали по разнице между уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности.

Для оценки выраженности ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) – масса тела/рост (кг/м^2). Выраженность абдоминального ожирения (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Для диагностики метаболического синдрома использовали критерии Международной федерации диабета (2005).

Измерение АД проводили на той же руке, на которой проводили суточное мониторирование АД, с использованием манжеты соответствующего размера трехкратно с интервалом в 3–5 мин в спокойном состоянии. Фиксировали среднее значение АД от 3 измерений.

Оценка показателей сосудистой жесткости и центральной пульсовой волны / Assessing parameters of vascular stiffness and central pulse wave

Суточное мониторирование АД и исследование показателей артериальной ригидности проводили осциллометрическим методом с использованием аппарата МнСДП-2 и программного обеспечения BPLab в расширенной редакции «Vasotens» (ООО «Пётр Телегин», Россия). Исследование проводили в течение 24 ч с регистрацией измерений с интервалом в 15 мин в дневное время (период бодрствования) и интервалом 30 мин в ночные часы (период сна). При проведении исследования использовали манжету соответствующего размера. Результаты исследования оценивались одним исследователем, периоды бодрствования и сна устанавливались в соответствии с дневниковыми записями обследуемых.

Проводили анализ среднесуточных показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД).

Оценивали показатели, характеризующие сосудистую жесткость: время распространения отраженной волны по аорте (англ. Reflected Wave Transit Time, RWTT), амбулаторный индекс жесткости артерий (англ. Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI), индекс артериальной ригидности (англ. Arterial Stiffness Index, ASI).

По усредненной форме пульсаций в восходящей аорте вычисляли показатели ЦАД: центральное аортальное систолическое давление (САДао), центральное аортальное диастолическое давление (ДАДао), центральное аортальное пульсовое давление (ПАДао), аортальный индекс аугментации (англ. aortic augmentation index, Aixao), амплификация пульсового давления (англ. pulse pressure amplification, PPA).

Для уменьшения зависимости показателей артериальной ригидности от АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) определяли их нормированные значения: расчет величин, приведенных к САД = 100 мм рт. ст. и ЧСС = 60 уд/мин для RWTT, ASI и ЧСС = 75 уд/мин – для Aix. Анализ изменчивости изучаемых показателей проводили в течение суток.

Исследование локальной и региональной жесткости аорты / Examining local and regional aortic stiffness

Измерение локальной и региональной жесткости аорты проводилось последовательно одним исследователем на одном аппарате в утренние часы после 15-минутного отдыха лежа на спине по стандартной методике в положениях лежа на левом боку и спине [5].

Для оценки локальной ригидности аорты рассчитывали индекс жесткости β восходящего отдела аорты на расстоянии 3 см от кольца аортального клапана на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Healthcare, США) с использованием М-режима и одновременной синхронизированной записью электрокардиограммы (ЭКГ). Диаметр в систолу оценивали во время полного раскрытия аортального клапана, диастолический диаметр вычисляли соответственно пику R на ЭКГ. Одним из преимуществ изучаемого показателя является его относительная независимость от уровня АД [5].

Для оценки региональной жесткости аорты исследовали аортальную скорость распространения пульсовой волны (аоСРПВ) ультразвуковым методом на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Healthcare, США) в режиме дуплексного сканирования с использованием секторного датчика с частотой 2–4 МГц. Проводили синхронизированную с ЭКГ запись доплеровского потока в нисходящей аорте из супрастернального доступа и брюшной аорте в области ее бифуркации. Исследования проводили в 10–15 сердечных циклах, для расчета отбирали не менее 7 качественных зарегистрированных сигналов.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Изучаемые признаки представлены в виде средней и ошибки средней арифметической (M ± σ) в случае нормального их распределения и в виде интерквартильного интервала (Me [Q_{25}; Q_{75}]), если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовали в случае нормальных распределений признаков t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для выявления существующих различий по качественным признакам были применены точный критерий Фишера, критерий χ^2. Для исследования связи между изучаемыми признаками рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости в исследовании принимали $p < 0{,}05$.

Результаты / Results

Основная клиническая характеристика включенных в исследование женщин представлена в **таблице 1**.

В проведённом исследовании у женщин в постменопаузе было установлено нарастание встречаемости основных кардиоваскулярных факторов риска (артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена,

Таблица 1. Технические параметры процедуры Ultra Femme 360°.

Table 1. Technical parameters of the Ultra Femme 360° procedure.

Показатель Parameter	**1-я группа** Group 1 **(n = 168)**	**2-я группа** Group 2 **(n = 216)**	p_{1-2}
Возраст больных, лет, Me [Q_{25}; Q_{75}] Age of patients, years, Me [Q_{25}; Q_{75}]	48,7 [48,0; 50,0]	53,0 [50,0; 55,0]	< 0,0001
Продолжительность менопаузы, лет, Me [Q_{25}; Q_{75}] Length of menopause, years, Me [Q_{25}; Q_{75}]	–	3,5 [2,0; 5,0]	–
Артериальная гипертония, n (%) Arterial hypertension, n (%)	72 (38,1)	117 (61,9)	0,02
Индекс массы тела, кг/м^2, Me [Q_{25}; Q_{75}] Body mass index, kg/m^2, Me [Q_{25}; Q_{75}]	25,6 [24,0; 26,5]	28,6 [25,9; 33,2]	< 0,0001
Индекс массы тела > 25 кг/м^2, n (%) Body mass index > 25 kg/m^2, n (%)	87 (51,8)	170 (78,7)	< 0,0001
Окружность талии, см, Me [Q_{25}; Q_{75}] Waist circumference, cm, Me [Q_{25}; Q_{75}]	87,0 [74,0; 94,0)	94,0 [87,0; 108,0]	< 0,0001
Окружность талии > 80 см, n (%) Waist circumference > 80 cm, n (%)	84 (50)	191 (88,4)	< 0,0001
Окружность талии/окружность бедер, усл. ед., Me [Q_{25}; Q_{75}] Waist circumference/hip circumference, a.u., Me [Q_{25}; Q_{75}]	0,81 [0,77; 0,86]	0,86 [0,82; 0,92]	< 0,0001
Нарушения липидного обмена, n (%) Altered lipid metabolism, n (%)	51 (30,4)	145 (67,1)	< 0,0001
Метаболический синдром, n (%) Metabolic syndrome, n (%)	39 (23,2)	116 (54)	< 0,0001

Примечание: *p_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами.*

Note: *p_{1-2} – significant difference between Group 1 and Group 2.*

избыточной массы тела и ожирения, метаболического синдрома) и их выраженности по сравнению с женщинами переходного периода.

Изменения сосудистой жесткости у женщин в разные фазы климактерического периода / Altered vascular stiffness in women at different phases of climacteric period

Результаты оценки динамики показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки у женщин в разные периоды климактерия, представлены в **таблице 2.**

Наиболее выраженные изменения сосудистой жесткости были отмечены у женщин раннего постменопаузального периода по сравнению с женщинами в периоде менопаузального перехода, а именно, повышение аортальной скорости пульсовой волны и уменьшение сопряженного с этим показателем времени распространения отраженной аортальной пульсовой волны, более выраженное увеличение локальной жесткости аорты, оцениваемой по изменению индекса жесткости β восходящего отдела аорты, более высокие значения ASI и отчетливая тенденция к увеличению AASI.

Исходное повышение аортальной скорости пульсовой волны было отмечено у 30 (17,8 %) женщин переходного периода и у 76 (35,1 %) женщин в постменопаузе (χ^2 = 14,2; p < 0,001). В случае использования диапазона артериального индекса ригидности в пределах 210–309 усл. ед., оцениваемый как высокий сердечно-сосудистый риск, превышение выше установленного диапазона изучаемого показателя не наблюдалось ни у одной женщины периода менопаузального перехода, однако было выявлено у 23 (10,6 %) женщин раннего постменопаузального периода (χ^2 = 17,1; p < 0,0001). Увеличение показателя AASI ≥ 0,7 усл. ед. было обнаружено у 15 (6,9 %) женщин раннего постменопаузального периода и не наблюдалось у женщин периода менопаузального перехода (χ^2 = 10,3; p = 0,001).

У женщин в постменопаузе в отличие от женщин переходного периода выявлялись меньшие величины показателя RWTT как в течение суток, так и в дневной и ночной периоды мониторирования. При анализе суточной изменчивости изучаемого показателя у женщин раннего постменопаузального периода было выявлено уменьшение RWTT в ночные часы по сравнению с дневным периодом и отсутствие значимых различий изучаемого показателя на протяжении мониторирования у женщин периода менопаузального перехода.

Аналогичная динамика отмечена при оценке ASI – более высокие его значения у женщин в постменопаузальном периоде на протяжении всего периода мониторирования по сравнению с женщинами переходного периода. Значимых изменений изучаемого показателя в сравнении с дневным и ночным перио-

Таблица 2. Показатели сосудистой жесткости у женщин в разные фазы климактерического периода.

Table 2. Parameters of vascular stiffness in women at different phases of climacteric period.

Показатель Parameter	Сутки 24 hours			День Day			Ночь Night		
	24 hours	2-я группа Group 2 (n = 216)	p_{1-2}	1-я группа Group 1 (n = 168)	2-я группа Group 2 (n = 216)	p_{1-2}	1-я группа Group 1 (n = 168)	2-я группа Group 2 (n = 216)	p_{1-2}
Время распространения отраженной волны по аорте, мс, Me [Q_{25}; Q_{75}] Aortic reflected wave transit time, ms, Me [Q_{25}; Q_{75}]	125 [116; 138]	103 [98; 116]	< 0,0001	125 [108; 141]	106 [96; 127]	0,02	120 [103; 132]	95 [86; 118]*	< 0,0001
Индекс ригидности артерий, усл. ед., Me [Q_{25}; Q_{75}] Arterial stiffness index, a.u., Me [Q_{25}; Q_{75}]	114 [105; 134]	132,5 [114,0; 151,5]	0,001	119 [95; 122]	131 [119; 166]	< 0,0001	113 [103; 135]	134 [122; 155,5]	< 0,0001
Амбулаторный индекс жесткости артерий, усл. ед., Me [Q_{25}; Q_{75}] Ambulatory arterial stiffness index, a.u., Me [Q_{25}; Q_{75}]	0,346 [0,210; 0,454]	0,379 [0,294; 0,471]	0,08	–	–	–	–	–	–
Аортальная скорость распространения пульсовой волны, м/с, M ± σ Aortic pulse wave velocity, m/s, M ± σ	6,1 ± 1,2	7,2 ± 1,7	0,001	–	–	–	–	–	–
Индекс жесткости β аорты, M ± σ Aortic stiffness index β, M ± σ	8,4 ± 6,3	10,3 ± 7,2	0,01	–	–	–	–	–	–

Примечание: *p_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами; *p < 0,001 – значимость различий между дневным и ночным периодами мониторирования.*

Note: *p_{1-2} – significant differences between Group 1 and Group 2; *p < 0.001 – significant differences between diurnal and nocturnal monitoring data.*

дами мониторирования у женщин обеих групп отмечено не было (**табл. 2**).

Изменения центрального аортального давления и параметров отраженной пульсовой волны у женщин в разные фазы климактерического периода / Altered central aortic pressure and reflected pulse wave parameters in women at various phases of climacteric period

Проведено сопоставление абсолютных величин периферического и центрального АД и ПАД как наиболее воспроизводимых показателей и проанализированы отличия центрального и периферического ПАД (феномен амплификации ПАД) отдельно в дневное и ночное время у женщин периода менопаузального перехода и раннего постменопаузального периода. Сопоставление показателей суточного профиля периферического и центрального АД при проведении суточного мониторирования АД у женщин в разные фазы климактерического периода представлено в **таблице 3**.

Динамика показателей ЦАД на протяжении всего периода мониторирования у всех обследованных женщин повторяла динамику аналогичных показателей, измеренных на плечевой артерии. У женщин раннего постменопаузального периода в отличие от женщин периода менопаузального перехода были установлены более высокие величины САД и ДАД, ПАД на плечевой артерии и аорте на протяжении всего периода мониторирования.

Повышение ПАД было отмечено у 20 (11,9 %) женщин переходного периода и у 71 (32,8 %) пациентки раннего постменопаузального периода (χ^2 = 22,9; p < 0,0001). Установлены корреляционные взаимосвязи между величиной центрального ПАД и показателями, отражающими артериальную ригидность – аоСРПВ (r = 0,26; p < 0,05), ASI (r = 0,47; p < 0,001), AASI (r = 0,54; p < 0,001).

Установлено, что у женщин обеих групп ПАДао в ночные часы снижалось меньше, чем периферическое ПАД на плечевой артерии, при этом у женщин раннего постменопаузального периода степень

Таблица 3. Показатели суточного мониторирования артериального давления на плечевой артерии и аорте у женщин в разные фазы климактерического периода.

Table 3. 24-hour brachial artery and aortic pressure monitoring data in women at various phases of climacteric period.

Показатель Parameter	Плечевая артерия Brachial artery M ± σ		p_{1-2}	Аорта Aorta M ± σ		p_{1-2}
	1-я группа Group 1 (n = 168)	2-я группа Group 2 (n = 216)		1-я группа Group 1 (n = 168)	2-я группа Group 2 (n = 216)	
Систолическое артериальное давление / Systolic blood pressure						
Сутки, мм рт. ст. 24 hours, mm Hg	115,7 ± 11,3	126,2 ± 13,3	< 0,0001	108,4 ± 10,8	118,2 ± 12,0	< 0,0001
День, мм рт. ст. Day time, mm Hg	118,5 ± 11,8	130,7 ± 13,9	< 0,0001	109,7 ± 10,7	119,6 ± 12,3	0,001
Протромбин по Квику, % Quick's test, %	106,5 ± 12,1	116,8 ± 14,9	0,001	99,3 ± 10,1	110,5 ± 15,6	0,01
Пульсовое артериальное давление / Pulse blood pressure						
Сутки, мм рт. ст. 24 hours, mm Hg	43,7 ± 6,2	49,3 ± 9,5	0,01	34,1 ± 5,8	39,9 ± 8,0	< 0,0001
День, мм рт. ст. Day time, mm Hg	45,6 ± 6,5	52,0 ± 10,0	0,03	34,4 ± 6,0	40,6 ± 8,4	0,002
Ночь, мм рт. ст. Night time, mm Hg	40,9 ± 6,2	47,4 ± 9,6	0,01	32,3 ± 5,4	39,4 ± 11,9	0,001

Примечание: *p_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами.*

Note: *p_{1-2} – significant differences between Group 1 and Group 2.*

снижения ПАДао в ночные часы была меньшей. Снижение периферического ПАД в ночной период мониторирования у женщин переходного периода составило 4,7 ±1,4 мм рт. ст., у женщин в постменопаузе – 4,6 ± 1,2 мм рт. ст. (p = 0,45); при этом снижение ПАДао в ночные часы составило у женщин периода менопаузального перехода 2,1 ± 1,1 мм рт. ст., а у женщин раннего постменопаузального периода – 1,2 ± 1,0 мм рт. ст. (p < 0,001).

Разница между уровнем периферического и центрального ПАД у женщин периода менопаузального перехода в период бодрствования (дневные часы) составила 11,2 ± 2,2 мм рт. ст., что было значимо больше, чем в ночной период – 8,6 ± 1,9 мм рт. ст. (p < 0,001). Более выраженные изменения отмечены у женщин раннего постменопаузального периода – при сопоставимой разнице между уровнем периферического и центрального ПАД в период бодрствования (11,4 ± 2,2 мм рт. ст.) у женщин раннего постменопаузального периода выявлена более значимая разница между уровнем ПАД на плечевой артерии и аорте в период сна – 8,0 ± 1,7 мм рт. ст. (p < 0,0001). Эти различия были более выражены по сравнению с женщинами переходного периода (p < 0,01).

Суточная изменчивость амплификации и аугментации пульсового давления у женщин в разные фазы климактерического периода / Daily change in amplified and augmented pulse pressure in women at various phases of climacteric period

При схожих изменениях суточного профиля АД у женщин обеих групп меньшее снижение ПАДао в ночной период мониторирования может указывать на большую аугментацию центрального САДао в этот период времени.

В связи с выявленной диспропорциональностью в степени снижения периферического и центрального АД в ночные часы был проведен анализ суточной изменчивости показателей PPA и Aixao у женщин климактерического периода (**табл. 4**).

У женщин в постменопаузе в отличие от женщин переходного периода были выявлены более низкие величины PPA на протяжении всего периода мониторирования.

Несмотря на схожий профиль изменений показателя PPA на протяжении суток у женщин обеих групп, у пациенток раннего постменопаузального периода отмечена более выраженная разница в амплификации ПАД в ночные часы по сравнению с дневным периодом.

Выявленные изменения у женщин раннего постменопаузального периода ассоциировались с более высокими величинами Aixao на протяжении всего периода мониторирования – в течение суток, дневные и ночные часы.

Анализ суточной изменчивости Aixao выявил его более высокие ночные значения по сравнению с дневным периодом мониторирования, при этом более выраженные изменения были установлены у женщин в ранней постменопаузе.

Обсуждение / Discussion

Характер и выраженность сердечно-сосудистого ремоделирования представляют несомненный инте-

Таблица 4. Суточный профиль амплификации пульсового давления и аортального индекса аугментации у женщин в разные фазы климактерического периода (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Table 4. Daily profile of amplified pulse pressure and aortic augmentation index in women at various phases of climacteric period (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Показатель Parameter	1-я группа Group 1 (n = 168)	2-я группа Group 2 (n = 216)	p_{1-2}
Амплификация пульсового давления / Pulse pressure amplification			
Сутки, % 24 hours, %	128 [122; 132]	124 [120; 129]	0,04
День, % Day time, %	130 [126; 134]	127 [122; 133]	0,07
Ночь, % Night time, %	124 [118; 128]*	119 [114; 123]**	0,02
Аортальный индекс аугментации / Aortic augmentation index			
Сутки, % 24 hours, %	22 [15; 28]	28 [20; 35]	0,004
День, % Day time, %	20 [12; 25]	27,5 [22; 35]	0,01
Ночь, % Night time, %	23,5 [17; 28]*	32 [22; 38]*	0,001

Примечание: *p_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами; *$p < 0,05$; **$p < 0,01$ – значимость различий между дневным и ночным периодами мониторирования.*

Note: *p_{1-2} – significant differences between Group 1 and Group 2; *$p < 0.05$; **$p < 0.01$ – significant differences between diurnal and nocturnal monitoring data.*

рес в оценке сердечно-сосудистого риска у женщин периода климактерия [1, 5]. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на важную роль оценки сосудистой жесткости как показателя выраженности ремоделирования сосудистой стенки [5, 6]. Вместе с тем характер изменений показателей сосудистой жесткости в разные периоды суток у женщин периода климактерия изучены недостаточно [6–8].

Изменение сосудистой жесткости и центрального давления у женщин климактерического периода / Altered vascular stiffness and central pressure in climacteric women

Артериальная жесткость является предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от традиционных факторов риска, и в ряде исследований была показана прогностическая значимость повышенной артериальной жесткости в оценке риска развития сердечно-сосудистых событий на доклинической стадии заболевания у бессимптомных лиц без явных ССЗ, что особенно важно для женщин климактерического периода, у которых сердечно-сосудистый риск при использовании традиционных оценочных шкал, как правило, низкий [4, 6].

В проведенном исследовании у женщин раннего постменопаузального периода в отличие от женщин в периоде менопаузального перехода выявлены более выраженные изменения показателей центрального АД и сосудистой жесткости – более высокие величины центрального АД на протяжении всего периода мониторирования, что сочеталось с повышением аортальной скорости пульсовой волны, уменьшением сопряженного с этим показателем временем распространения отраженной аортальной пульсовой волны, более выраженными изменениями локальной жесткости аорты, артериального индекса ригидности и амбулаторного индекса жесткости.

В проведенном исследовании у женщин раннего постменопаузального периода в отличие от женщин в периоде менопаузального перехода установлены более высокие величины показателей ЦАД на протяжении всего периода мониторирования, что сочеталось и с более выраженными изменениями сосудистой жесткости.

В настоящее время аортальная скорость пульсовой волны – признанный показатель, характеризующий артериальную ригидность, является наиболее значимым маркером сосудистого ремоделирования как у мужчин, так и у женщин в разных возрастных группах [5].

В нашем исследовании повышение аоСРПВ значимо чаще встречалось у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами переходного периода – у 76 (35,1 %) и 30 (17,8 %) женщин соответственно ($\chi^2 = 14,2$; $p < 0,001$), что сочеталось с более высокими абсолютными величинами изучаемого показателя у женщин 2-й группы.

Также для женщин раннего постменопаузального периода в отличие от женщин периода менопаузального перехода были характерны более выраженные изменения других показателей, отражающих артериальную ригидность: большее уменьшение времени распространения отраженной аортальной пульсовой волны, более выраженные изменения локальной жесткости аорты, более высокие значения ASI и AASI.

Амбулаторный индекс артериальной жесткости является одним из маркеров артериальной ригидности и отражает суточную системную жесткость артерий, имеет тесную ассоциацию с сердечно-сосудистой смертностью [5]. Несмотря на отсутствие значимых отличий по величине AASI, у женщин в постменопаузе отмечена отчетливая тенденция к его более высоким значениям – 0,346 [0,210; 0,454] усл. ед. и 0,379 [0,294; 0,471] усл. ед. у женщин 1-й и 2-й групп соответственно (p = 0,08).

Выявленные изменения указывают, с одной стороны, на высокую распространенность сосудистых нарушений у женщин перименопаузального периода, а с другой стороны, на появление этих изменений у женщин в пременопаузальном периоде, что подтверждает важную роль эстрогенового дефицита в сосудистом ремоделировании [3, 9].

При анализе суточной изменчивости показателя RWTT отмечено уменьшение времени распространения пульсовой волны в ночной период мониторирования по сравнению с дневными часами у женщин в ранней постменопаузе и отсутствие значимых различий изучаемого показателя на протяжении мониторирования у женщин переходного периода.

Аналогичная динамика отмечена при оценке показателя ASI – более высокие его значения у женщин в постменопаузальном периоде на протяжении всего периода мониторирования по сравнению с женщинами переходного периода, при этом значимых различий указанного показателя между дневным и ночным периодом мониторирования у женщин обследованных групп обнаружено не было.

В отличие от аоСРПВ как показателя в наибольшей степени отражающего аортальную жесткость, другие изучаемые показатели (амбулаторный индекс жесткости и артериальный индекс ригидности) являются косвенными показателями, характеризующими артериальную ригидность. По нашему мнению, целесообразен комплексный анализ этих показателей, поскольку они отражают различные аспекты артериальной ригидности. Кроме того, оценка указанных показателей во время суточного мониторирования АД является доступным неинвазивным методом измерения артериальной жесткости и может представлять значительный интерес в оценке кардиоваскулярного риска [5, 6].

Феномен амплификации ПАД между центральными и периферическими артериями делает некорректным использование ПАД, измеренного на плечевой артерии, в качестве суррогата центрального ПАД. Показано, что ЦАД, в особенности ПАДао, и аугментационный индекс тесно взаимосвязаны со степенью ремоделирования крупных артерий и аортальной скоростью пульсовой волны как классического показателя сосудистой жесткости [10].

Суточная изменчивость амплификации и аугментации пульсового давления у женщин климактерического периода / 24-hour variability of amplified and augmented pulse pressure in climacteric women

Учитывая важное клиническое и прогностическое значение суточного профиля периферического АД, представляют несомненный интерес данные о сопоставимости показателей, регистрируемых при суточном мониторировании АД на плечевой артерии и аорте в разные периоды суток.

В настоящее время недостаточно освещен вопрос о суточной изменчивости ЦАД и параметров отраженной пульсовой волны при параллельном неинвазивном мониторировании АД на плечевой артерии и аорте у женщин периода климактерия, что послужило поводом для проведения данного исследования.

В ранее проведенных исследованиях была показана сопоставимость циркадных ритмов ЦАД и периферического АД, но отмечено менее выраженное снижение САДао по сравнению с периферическим САД в ночные часы у женщин менопаузального периода; однако остаются недостаточно изучены механизмы, объясняющие этот феномен [11].

В проведенном нами исследовании было установлено, что у женщин климактерического периода при сопоставлении уровней ПАД в плечевой артерии и ПАДао выявлена меньшая его амплификация в ночные часы по сравнению с дневным периодом мониторирования, что отражает диспропорционально более высокий уровень ЦАД в ночные часы относительно дневных. Суточный профиль аортального аугментационного индекса характеризуется более высокими его значениями в ночные часы по сравнению с дневным периодом. Данная закономерность более выражена у женщин постменопаузального периода.

Учитывая, что именно величина ПАДао определяет повреждающее действие пульсовой волны на сосудистую стенку [10, 11], можно предполагать, что более высокие величины ПАДао в сочетании со снижением амплификации пульсового давления и увеличением амплитуды отраженной пульсовой волны определяют повреждающее действие пульсовой волны на сосуды органов-мишеней и могут ассоциироваться с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Величина аугментационного индекса потенциально может рассматриваться в качестве критерия величины сердечно-сосудистого риска. Увеличение амплитуды отраженной центральной пульсовой волны приводит к значительному повышению постнагрузки на миокард левого желудочка, способствует развитию его гипертрофии и увеличению потребности в кислороде, снижению эффективности субэндокардиального кровотока [12].

Полученные в работе данные указывают на целесообразность использования у женщин климактерического периода комплексного подхода при оценке жесткости сосудистой стенки с определением показателей, характеризующих различные аспекты артериальной ригидности. Наряду с определением показателей сосудистой жесткости, дополнительные преимущества в оценке сердечно-сосудистого риска может иметь определение показателей центральной пульсовой волны.

Однако несмотря на простоту и доступность технологий по оценке суточного мониторирования показателей центральной гемодинамики в амбулаторных условиях, безусловно, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем такие методы будут введены в рутинную клиническую практику.

Ограничения исследования / Study limitations

Одним из ограничений нашего исследования является тот факт, что анализ пульсовых волн в определенной степени зависит от качества получаемых сигналов, которые могут быть изменены при амбулаторных измерениях, ограничивая точность оценки. Кроме того, выявленные различия в суточных колебаниях амплификации и аугментации ПАД у женщин климактерического периода могут быть связаны с возрастом пациенток (закономерное снижение РРА с увеличением возраста), различиями в частоте встречаемости артериальной гипертензии и выраженности метаболических нарушений у женщин обеих групп и с различиями положения тела в течение суток.

Заключение / Conclusion

Для женщин периода климактерия характерно уменьшение различий между центральным и периферическим АД в ночные часы (меньшая амплификация периферического АД в ночные часы по сравнению с дневным периодом), что связано с большей аугментацией САДао в этот период суток. Выявленная закономерность была более выражена у женщин раннего постменопаузального периода. У женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в периоде менопаузального перехода установлены значимо более высокие величины ЦАД в течение суток, дневной и ночной периоды мониторирования, что сочеталось с более выраженными изменениями сосудистой жесткости.

Оценка показателей центральной гемодинамики и сосудистой жесткости может иметь важное значение при оценке сердечно-сосудистого риска у женщин периода климактерия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 19.05.2020. **В доработанном виде:** 16.07.2020.	**Received:** 19.05.2020. **Revision received:** 16.07.2020.
Принята к печати: 07.09.2020. **Опубликована:** 20.09.2020.	**Accepted:** 07.09.2020. **Published:** 20.09.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.	No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, протокол № 2 от 04.10.2016.	Study protocol was approved by the Ethics Committee at Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, protocol № 2 dated 04.10.2016.
Политика раскрытия данных клинических исследований	**Clinical Trials Disclosure Policy**
Данные об отдельных участниках исследования раскрываться не будут.	Data on individual study participants will not be disclosed.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):44–9. https://doi.org/10.1177/2053369117749675.
2. Stefanska A., Bergmann K., Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1–75. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001.
3. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2014;(4):17–24.
4. Baber R.J., Panay N. Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus

document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–605. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254.
6. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V. et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241:507–32. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
7. Regnault V., Thomas F., Safar M.E. et al. Sex difference in cardiovascular risk: role of pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol.* 2012;15;59(20):1771–7. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.044.
8. Bordin Pelazza B., Filho S.R.F. Comparison between central and brachial blood pressure in hypertensive elderly women and men. Int J Hypertens. 2017;2017:6265823. https://doi.org/10.1155/2017/6265823.
9. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Структурно-функциональные изменения сосудов у женщин в ранней постменопаузе, возможности коррекции выявленных нарушений. *Кардиология.* 2018;58(S1):56–64. https://doi.org/10.18087/cardio.2425.
10. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G. et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left lentricular structure and function: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002693. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002693.
11. Williams B., Lacy P.S., Baschiera F. et al. Clinical trial: the ambulatory central aortic pressure (AmCAP) study blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic. *Hypertension.* 2013;61(6):1168–76. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00763.
12. Sarafidis P.A., Loutradis C., Karpetas A. et al. Ambulatory pulse wave velocity is a stronger pedictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2017;70(1):148–57. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09023.

References:

1. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018;24(1):44–9. https://doi.org/10.1177/2053369117749675.
2. Stefanska A., Bergmann K., Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem.* 2015;72:1–75. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001.
3. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Female reproductive system aging: From theory to clinical practice. Part 2. Role of hormone therapy in solving the problems of transition stage and early postmenopause. [Starenie reproduktivnoj sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoj praktike. Chast' II. Rol' gormonal'noj terapii v reshenii problem perekhodnogo perioda i rannej postmenopauzy]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;(4):17–24. (In Russ.).
4. Baber R.J., Panay N. Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–605. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254.
6. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V. et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241:507–32. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
7. Regnault V., Thomas F., Safar M.E. et al. Sex difference in cardiovascular risk: role of pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol.* 2012;15;59(20):1771–7. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.044.
8. Bordin Pelazza B., Filho S.R.F. Comparison between central and brachial blood pressure in hypertensive elderly women and men. *Int J Hypertens.* 2017;2017:6265823. https://doi.org/10.1155/2017/6265823.
9. Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Structural and functional changes of blood vessels in women in early postmenopause, the possibility of correction of the revealed violations. [Strukturno-funkcional'nye izmeneniya sosudov u zhenshchin v rannej postmenopauze, vozmozhnosti korrekcii vyyavlennyh narushenij]. *Kardiologiya.* 2018;58(S1):56–64. https://doi.org/10.18087/cardio.2425.
10. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G. et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left lentricular structure and function: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002693. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002693.
11. Williams B., Lacy P.S., Baschiera F. et al. Clinical trial: the ambulatory central aortic pressure (AmCAP) study blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic. *Hypertension.* 2013;61(6):1168–76. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00763.
12. Sarafidis P.A., Loutradis C., Karpetas A. et al. Ambulatory pulse wave velocity is a stronger pedictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2017;70(1):148–57. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09023.

Сведения об авторах:

Салов Игорь Аркадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1926-5418.

Толстов Сергей Николаевич – д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия. E-mail: tolstovsn@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4546-9449.

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3463-7734.

About the authors:

Igor A. Salov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1926-5418.

Sergey N. Tolstov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: tolstovsn@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4546-9449.

Andrey P. Rebrov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3463-7734.