

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.

**Цель.** Исследование прогностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции: стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ), фактора фон Виллебранда (ФФВ), эндотелина-1 (Э-1) и гомоцистеина (Гц) и тканевого активатора плазминогена (тПА) у больных гипертонической болезнью (ГБ), не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

**Материал и методы.** Обследовано 124 больных ГБ (45 мужчин и 79 женщин) (средний возраст  $51,4 \pm 6,5$  лет, средняя продолжительность АГ  $7,9 \pm 7,3$  лет). Концентрацию  $\text{NO}_x$  в плазме определяли методом спектрофотометрии, ФФВ, Гц, Э-1 и тПА — иммуноферментным анализом. Результаты исследования обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты.** По мере нарастания уровня риска по шкале SCORE, было выявлено достоверное увеличение концентраций  $\text{NO}_x$ , Э-1, Гц и ФФВ у больных ГБ ( $p < 0,05$ ), изменений уровня тПА выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Через 8 лет ( $8 \pm 1,1$  лет) после первоначального обследования повторно опрошено и осмотрено 115 (92,7%) больных ГБ. Из этих больных у 13 (11,3%) отмечены сердечно-сосудистые события (ССС) и 5 (4,3%) больных умерли. По результатам однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у больных ГБ на частоту развития ССС влияют: уровни Гц ( $p = 0,01$ ),  $\text{NO}_x$  ( $p = 0,001$ ) и ФФВ ( $p = 0,001$ ). По результатам последующего многофакторного анализа статистически значимо влияют на прогноз  $\text{NO}_x$  (относительный риск (ОР) = 3,8,  $p = 0,006$ ) и ФФВ (ОР = 3,5,  $p = 0,005$ ). При ROC-анализе были определены пороговые значения уровней  $\text{NO}_x$  ( $> 46,6$  мкмоль/л, AUC = 0,863) и ФФВ ( $> 1,68$  мг/дл, AUC = 0,738), превышение которых сопровождается увеличением риска развития ССС для уровня  $\text{NO}_x$   $> 46,6$  мкмоль/л в 3,8 раза (чувствительность 81,9% и специфичность 65,8%), ФФВ  $> 1,68$  мг/дл — в 3,5 раза (чувствительность 74,3% и специфичность 62,7%) При объединении этих показателей уровень риска возрастает до 6,5 раз ( $p = 0,00007$ ).

**Заключение.**  $\text{NO}_x$  с пороговым уровнем  $> 46,6$  мкмоль/л (ОР = 3,8) и ФФВ  $> 1,68$  мг/дл (ОР = 3,5) имеют независимое прогностическое значение для оценки 5-летнего риска развития ССС у больных ГБ, что может использоваться как дополнительный метод стратификации риска больных с целью выявления группы для более агрессивной терапии и профилактики развития ССС.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, гипертоническая болезнь, оксид азота, фактор фон Виллебранда, SCORE.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, Брагина А. Е.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, Дружинина Н. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[anna.bragina@mail.ru](mailto:anna.bragina@mail.ru)

АГ — артериальная гипертензия, Гц — гомоцистеин, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, тПА — тканевой активатор плазминогена, ФФВ — фактор фон Виллебранда, Э-1 — эндотелин-1, ЭД — эндотелиальная дисфункция,  $\text{NO}_x$  — стабильные метаболиты оксида азота.

Рукопись получена 21.03.2018

Рецензия получена 26.03.2018

Принята к публикации 02.04.2018

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.

**Aim.** Assessment of prognostic significance of endothelial dysfunction markers: stable metabolites of nitric oxide ( $\text{NO}_x$ ), von Willebrand factor (vWF), endothelin-1 (E1), homocysteine and tissue plasminogen activator (tPA) in essential hypertension (EAH) patients not taking antihypertension therapy systematically.

**Material and methods.** Totally, 124 EAH patients investigated (45 males, 79 females) (mean age  $51,4 \pm 6,5$  y.o., mean duration of AH  $7,9 \pm 7,3$  y.). Concentration of  $\text{NO}_x$  in plasma was measured by spectrophotometry, and of vWF, homocysteine, E1 and tPA — by immune enzyme assay.

**Results.** By the increase of SCORE risk level, there was significant increase of concentrations of  $\text{NO}_x$ , E1, homocysteine and vWF in EAH patients ( $p < 0,05$ ), there were no changes in tPA levels ( $p > 0,05$ ). In 8 ( $8 \pm 1,1$ ) years after baseline assessment, 115 patients were assessed second time. Of those 13 (11,3%) had cardiovascular events (CVE) and 5 (4,3%) died. By single factorial regression, the rate of CVE in EAH patients relate to homocystein level ( $p = 0,01$ ),  $\text{NO}_x$  ( $p = 0,001$ ) and vWF ( $p = 0,001$ ). By multifactorial analysis, prognostic statistical significance is found for  $\text{NO}_x$  (relative risk (RR) = 3,8,  $p = 0,006$ ) and vWF (RR = 3,5,  $p = 0,005$ ). In ROC-analysis there were found threshold levels of  $\text{NO}_x$  ( $> 46,6$  mcM/L, AUC = 0,863) and vWF ( $> 1,68$  mg/dL, AUC = 0,738), the increase of which is followed by CVE development

risk for the levels of  $\text{NO}_x$   $> 46,6$  mcM/L 3,8 times (sensitivity 81,9% and specificity 65,8%), vWF  $> 1,68$  mg/dL — 3,5 times (sensitivity 74,3% and specificity 62,7%). Combination of the parameters point on the risk increase up to 6,5 times ( $p = 0,00007$ ).

**Conclusion.**  $\text{NO}_x$  with the threshold of  $> 46,6$  mcM/L (RR = 3,8) and vWF  $> 1,68$  mg/dL (RR = 3,5) do show independent prognostic value for 5-year CVE risk assessment in EAH patients that can be applied as an additional method for risk stratification to estimate a group for more aggressive therapy and CVE prevention.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>

**Key words:** endothelial dysfunction, essential hypertension, nitric oxide, von Willebrand factor, SCORE.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Трендом современной медицины является персонализированный подход к ведению пациентов с учетом множества факторов, в том числе, пола, возраста, расовой и этнической принадлежности, метаболических, гемодинамических, генетических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Разрабатываются подходы к таргетной терапии больных по широкому спектру заболеваний, к выделению групп высокого риска развития осложнений для ранней и агрессивной терапии, направленной на замедление прогрессирования патологических процессов. С этой целью происходит поиск новых дополнительных и пересмотр существующих факторов риска для усовершенствования профилактических и лечебных схем. Так, по данным последних рекомендаций Американской ассоциации сердца (АНА) 2017г пересмотрена традиционная классификация эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) — более низкие уровни артериального давления (АД) отнесены к АГ, рекомендуется более агрессивная тактика медикаментозного лечения. Новые целевые уровни АД для лечения АГ (130/80 мм рт.ст.); расширяются показания к гиполипидемической терапии [1].

В связи с этим, актуальной задачей представляется поиск новых биомаркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, и др.) у больных АГ, особенно, на субклиническом уровне, с целью отнесения их к группе повышенного риска и проведению у них более ранней и возможно таргетной терапии.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — ключевой компонент патогенеза АГ, которая в свою очередь является одним из основных факторов риска развития других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [2]. В основе развития ЭД лежит дисбаланс молекул, синтезируемых эндотелием, активация оксидативного и нитрозативного стресса,

приводящая к повреждению рецепторного аппарата сосудистой стенки и снижению биодоступности биологически активных молекул [3, 4]. Имеются данные о прогностической значимости фактора фон Виллебранда (ФФВ) у больных хронической болезнью почек [5], АГ [6, 7], стабильных метаболитов нитритов и нитратов оксида азота (NO<sub>x</sub>) у пациентов с ожирением и АГ [4], пороками сердца [8], циркулирующих эндотелиальных клеток предшественниц и других эндотелиальных маркеров у больных АГ [7, 9].

Однако место биомаркеров ЭД в оценке прогноза риска развития и неблагоприятных исходов субклинической АГ остается неизученным.

Целью нашего исследования являлась оценка прогностической значимости маркеров ЭД (NO<sub>x</sub>, ФФВ, гомоцистеина (Гц), эндотелина 1 (Э-1)) и тканевого активатора плазминогена (тАП) у больных гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии, не получавших систематически антигипертензивную терапию.

#### Материал и методы

В наше исследование было включено 124 человека (45 мужчин и 79 женщин), с ГБ I-II стадии (средний возраст 51,4±6,5 лет, средняя продолжительность АГ 7,9±7,3 лет). Группу контроля составили 25 человек без АГ и других ССЗ (10 мужчин и 15 женщин) (табл. 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие ГБ I-II стадии без предшествующей систематической антигипертензивной терапии, возраст от 35 до 65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, систематическая

Таблица 1

#### Клиническая характеристика обследованных групп

	Основная группа (N=124)	Группа контроля (N=25)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен, %)	36/64	40/60	>0,05
Длительность АГ, лет	7,9±7,3	–	–
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	–	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Факторы риска:			
Курение, %	35,5	28	>0,05
Избыточная масса тела (25 кг/м <sup>2</sup> <ИМТ<29,9 кг/м <sup>2</sup> ), %	30	33	>0,05
Ожирение, %	54	–	–
Степень ожирения I/II/III ст., %	70/18/12	–	–

Таблица 2

Концентрации  $\text{NO}_x$ , Э-1, Гц, ФФВ и тПА в зависимости от уровня риска, рассчитанного по шкале SCORE

	Больные ГБ (N=124)			Контроль (N=25)
	SCORE 1-5 (N=52)	SCORE 5-10 (N=43)	SCORE $\geq$ 10 (N=29)	
$\text{NO}_x$ , мкмоль/л	41,08 $\pm$ 22,28*	44,9 $\pm$ 19,83*	50,35 $\pm$ 19,04* <sup>§</sup>	28,3 $\pm$ 9,55
Э-1, фмоль/л	0,8 $\pm$ 0,5	0,98 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,11* <sup>§</sup>	0,64 $\pm$ 0,54
Гц, мкмоль/л	16,5 $\pm$ 7,6*	18,9 $\pm$ 6,8*	22,4 $\pm$ 5,2* <sup>§</sup>	10,69 $\pm$ 5,76
ФФВ, мг/дл	1,03 $\pm$ 0,4	1,41 $\pm$ 0,53*	1,7 $\pm$ 0,49* <sup>§</sup>	1,01 $\pm$ 0,68
тПА, мкмоль/л	10,1 $\pm$ 6,5	13,1 $\pm$ 5,2*	12,7 $\pm$ 4,8*	6,6 $\pm$ 5,2

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой, <sup>§</sup> —  $p < 0,05$ , при сравнении 1 и 3 групп.

антигипертензивная терапия, клинические проявления атеросклероза, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин, протеинурия  $\geq 300$  мг/сут., сахарный диабет 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень стабильных метаболитов NO — суммарно нитритов и нитратов ( $\text{NO}_x$ ).

Степень АГ и ожирения определялись в соответствии с рекомендациями ESC, 2013 [10].

Для оценки уровня NO в плазме крови определялось содержание стабильных метаболитов — ионов  $\text{NO}_2$  и  $\text{NO}_3$  аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Vasman, США), при длине волны 520 нм. За 3 дня до исследования пациенту назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов (овощи, продукты, содержащие консерванты, копченые, колбасные мясные изделия).

Для оценки риска по шкале SCORE использовался калькулятор (<http://www.klinrek.ru/calcs/score.htm>). Полученные результаты интерпретировались следующим образом: низкий риск  $< 1\%$ , умеренный 1-5%, высокий — 5-10% и очень высокий  $> 10\%$  [11].

Для оценки прогностической значимости маркеров ЭД в отношении риска развития неблагоприятных ССО через 5-10 лет проводился сбор информации о состоянии пациентов основной группы и группы контроля в среднем  $8 \pm 1,1$  лет. В качестве конечных точек оценивались любые случаи смерти, манифестация любой формы ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Результаты описаны с указанием средней  $M \pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения количественных критериев использовался критерий Стьюдента и тест Манна-

Уитни, для качественных параметров —  $\chi^2$ . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Влияние количественных показателей на время до развития ССО оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Показатели с  $p < 0,05$  по результатам анализа множественной регрессии считались независимыми прогностическими факторами развития ССО. Для этих показателей рассчитывался относительный риск (ОР) и пороговые значения с помощью ROC-анализа с расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с доверительным интервалом (ДИ) 95%, чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя была статистически значима при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла более 0,5.

### Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Больные ГБ и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу и распространенности курения. Среди больных ГБ преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением. Частота курения, ожирения, нарушений обмена липидов в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [7]. Средний уровень АД у больных ГБ соответствовал 2 степени АГ и составлял  $160,3 \pm 24,4$  и  $100,5 \pm 7,5$  мм рт.ст. (табл. 1).

Для оценки взаимосвязи величины риска ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE, с уровнем эндотелиальных маркеров, больные ГБ были разделены на группы по уровню риска: группу с низким и умеренным риском (%SCORE 1-5), группы с высоким (%SCORE 5-10) и очень высоким риском (%SCORE 10-15). Пациенты с низким уровнем риска по шкале SCORE составляли менее 5% от общей группы больных, что не позволило использовать данную группу для выявления статистически достоверных результатов, в связи с чем пациенты с низким и умеренным уровнем риска по шкале SCORE были объединены.

По мере нарастания уровня риска по шкале SCORE, было выявлено статистически значимое нарастание средних концентраций  $\text{NO}_x$ , Э-1, Гц и ФфВ у больных ГБ ( $p < 0,05$ ). Достоверных изменений уровня тПА у больных ГБ выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Нами была обнаружена достоверная корреляционная зависимость в группе больных ГБ между концентрацией  $\text{NO}_x$  и уровнем риска по шкале SCORE ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Кроме того, были получены положительные корреляционные связи между средней концентрацией Гц, курением ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2)

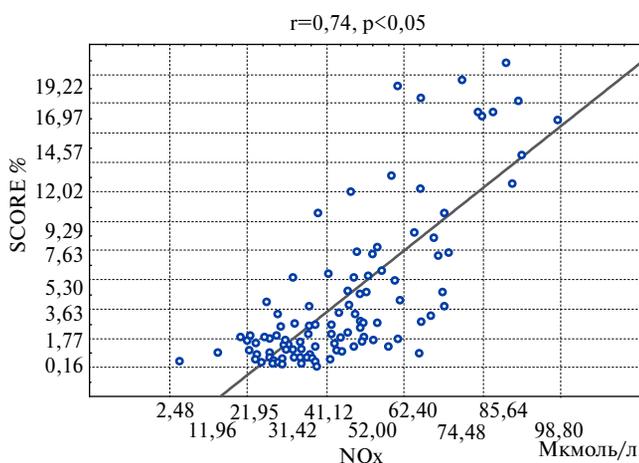


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня  $\text{NO}_x$  с уровнем риска по шкале SCORE у больных ГБ.

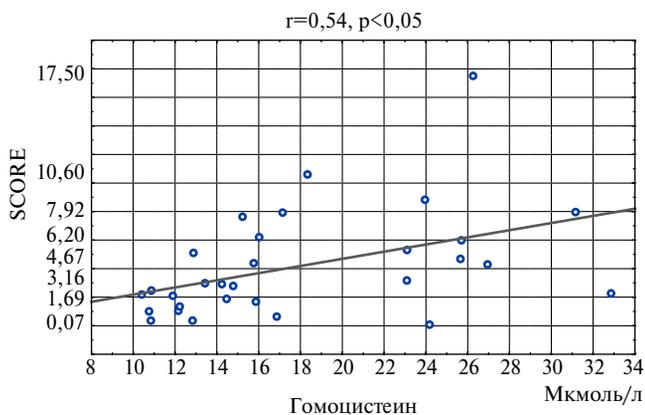


Рис. 2. Корреляционная зависимость концентрации гомоцистеина с уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE у больных ГБ.

в группе больных ГБ с уровнем SCORE  $\geq 10\%$ , а также между уровнем ФфВ и уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) в группе больных ГБ с уровнем SCORE 5-10% (рис.3).

Повторный визит и осмотр больных ГБ состоялся в среднем через  $8 \pm 1,1$  лет после первоначального обследования. Информация о прогнозе за 8 лет наблюдения была получена у 115 (92,7%) больных ГБ. Из этих больных у 13 (11,3%) отмечены сердечно-сосудистые события (ССС) и 5 (4,3%) больных умерли. У 1 пациента развился нефатальный ИМ, у 2 — ОНМК, у 10 (8,7%) — различные варианты ИБС: стенокардия напряжения различных функциональных классов (8 больных), фибрилляция предсердий (2 больных).

Для оценки прогностической значимости маркеров ЭД выбранные параметры (конечные точки) были включены в регрессионную модель Кокса. По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у больных ГБ на частоту развития неблагоприятных ССС за все время наблюдения влияют: уровни Гц ( $p < 0,05$ ),  $\text{NO}_x$  ( $p < 0,05$ ) и ФфВ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Полученные результаты были включены в многофакторный анализ, по результатам которого статистически значимым влиянием на прогноз обладали только  $\text{NO}_x$  (ОР = 3,8,  $p = 0,006$ ) и ФфВ (ОР = 3,5,  $p = 0,005$ ) (табл. 4).

Для определения пограничных значений уровней  $\text{NO}_x$  и ФфВ, выявленных в многофакторном анализе как прогностически значимых, был выполнен ROC-анализ, результаты которого представлены в таблице 5 и на рисунках 4 и 5.

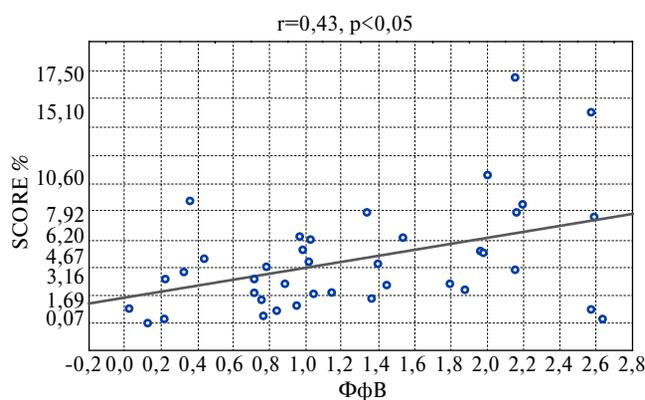


Рис. 3. Корреляционная зависимость концентрации ФфВ с уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE у больных ГБ.

Таблица 3

Результаты регрессионной модели Кокса. Однофакторный анализ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	T-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	p
Гц	1,43	0,52	2,8	4,7	8,1	0,01
$\text{NO}_x$	2,52	0,78	4,1	9,8	11,3	0,001
ФфВ	2,2	0,6	3,8	8,2	10,6	0,001

Таблица 4

Результаты регрессионной модели Кокса. Многофакторный анализ для NO<sub>x</sub> и ФФВ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	T-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	p	ОР
NO <sub>x</sub>	1,5	0,7	3,1	5,6	8,1	0,006	3,8
ФФВ	1,4	0,4	2,6	4,1	6,9	0,005	3,5

Таблица 5

## Результаты ROC-анализа

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность, (ДИ) %	Специфичность, (ДИ) %	ППЗ	НПЗ
NO <sub>x</sub>	0,863	>46,6 мкмоль/л	81,9 (60,7-93,4)	65,8 (46,6-79,3)	0,24	2,3
ФФВ	0,738	>1,68 мг/дл	74,3 (51,9-89,9)	62,7 (41,5-74,8)	0,21	2,45

Примечание: ППЗ — позитивная прогностическая значимость, НПЗ — негативная прогностическая значимость.

Таблица 6

Результаты регрессионной модели Кокса. Многофакторный анализ для NO<sub>x</sub> и ФФВ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	T-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	P	ОР
NO <sub>x</sub> + ФФВ	2,1	0,5	4,8	7,2	18,9	0,00007	6,5

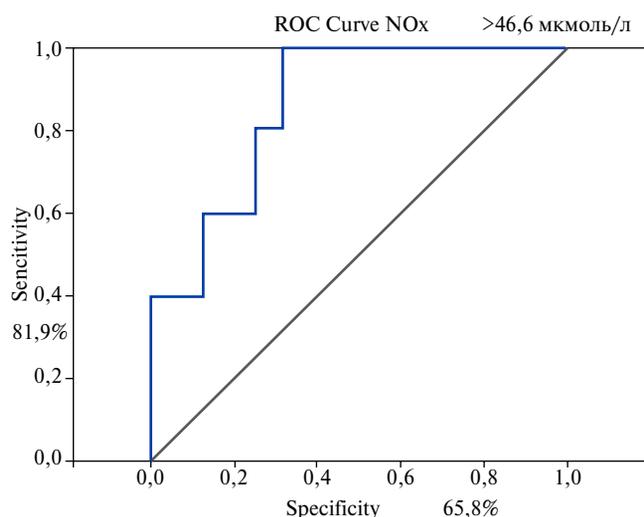


Рис. 4. AUC-кривая концентрации NO<sub>x</sub>, пороговое значение, его чувствительность и специфичность у больных ГБ.

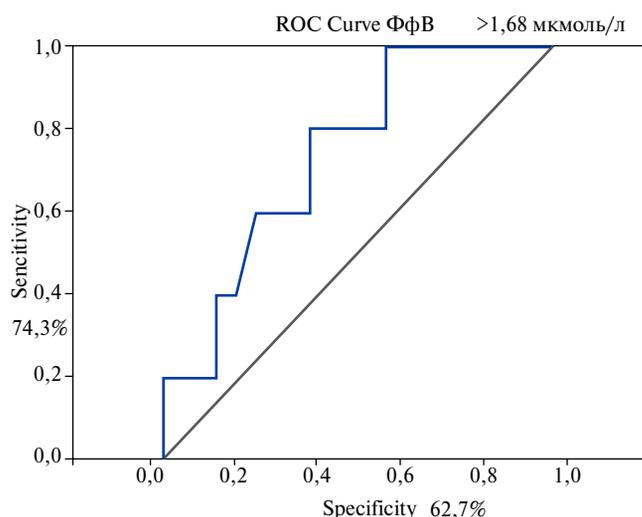


Рис. 5. AUC-кривая для концентрации ФФВ, пороговое значение, его чувствительность и специфичность у больных ГБ.

Таким образом, у больных ГБ с уровнем NO<sub>x</sub> >46,6 мкмоль/л можно с чувствительностью 81,9% и специфичностью 65,8% прогнозировать развитие ССС: смерти, ИМ, ОНМК, ИБС (рис. 4).

У больных ГБ с плазменной концентрацией ФФВ >1,68 мг/дл можно с чувствительностью 74,3% и специфичностью 62,7% прогнозировать развитие ССС (рис. 5).

Таким образом, по результатам проведенного статистического анализа, у больных ГБ с уровнем NO<sub>x</sub> >46,6 мкмоль/л вероятность развития ССС за 5 лет в 3,8 раза больше, чем у больных ГБ с уровнем NO<sub>x</sub> ≤46,6 мкмоль/л. У больных ГБ с концентрацией ФФВ >1,68 мг/дл вероятность развития ССС за 5 лет в 3,5

раза больше, чем у больных с концентрацией ФФВ ≤1,68 мг/дл.

При объединении этих показателей в одной модели ОР увеличилось до 6,5. То есть, у больных ГБ с уровнем NO<sub>x</sub> >46,6 мкмоль/л и ФФВ >1,68 мг/дл вероятность развития ССС за 5 лет в 6,5 раза больше, чем у больных с уровнем NO<sub>x</sub> ≤46,6 мкмоль/л и ФФВ ≤1,68 мг/дл (табл. 6).

## Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты по увеличению уровней Э-1, Пц и ФФВ согласуются с концепцией развития ЭД при ГБ и других ССЗ [5, 12].

Нарастание средних концентраций маркеров ЭД с увеличением степени и длительности АГ, а также с присоединением факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение, отображает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [4, 13]. Примером этого служит нарастание уровня Гц у курящих больных ГБ по результатам нашего исследования.

В литературе существуют противоречивые данные об уровнях  $\text{NO}_x$  при различных ССЗ [7-9], что объясняется различными механизмами синтеза, запасания и изменения биодоступности, определяющими как повышение, так и снижение уровня  $\text{NO}$  на разных патофизиологических этапах формирования заболевания.

Нарастание уровня  $\text{NO}_x$  у больных ГБ при увеличении риска, рассчитанного по шкале SCORE отчасти связано с тем, что три из пяти параметров для расчета риска по данной методике (пол, возраст, уровень систолического АД, общего холестерина, курение) находятся по нашим результатам и данным литературы в прямой корреляционной зависимости с концентрацией  $\text{NO}_x$  в плазме (возраст, АГ и курение) [4, 13, 14].

Помимо этого, в нашем исследовании были выявлены достоверно более высокие средние концентрации Э-1, Гц и ФфВ у больных АГ с высоким риском, рассчитанным по шкале SCORE, чем в группе пациентов низкого риска, что согласуется с данными литературы [5, 9].

На основании наличия связи ряда маркеров ЭД ( $\text{NO}_x$ , Гц, ФфВ) с уровнем риска по шкале SCORE, была выдвинута гипотеза о наличии прогностической значимости данных молекул в отношении риска развития неблагоприятных ССС у больных ГБ. Однако прогностическая ценность таких маркеров, как Гц и Э-1 в нашем исследовании не нашла подтверждения. В противоположность этому было доказано влияние на прогноз больных ГБ таких факторов, как  $\text{NO}_x$  и ФфВ. Ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество сердечно-сосудистых исходов в обследованной группе больных ГБ, что обусловлено исходно невысоким риском, отсутствием клинически значимых поражений органов-мишеней, что определялось целью нашего исследования.

Среди маркеров ЭД наиболее полно описана прогностическая значимость ФфВ, который по данным

ряда исследователей является предиктором сосудистого поражения, риска развития ССО у больных АГ [6], другими ССЗ [5] и сосудистых осложнений некоторых не-ССЗ, например, цирроза печени [15]. По результатам исследования ASCOT, ФфВ также оказался независимым предиктором поражения органов мишеней у больных АГ [7].

В литературе отсутствуют данные о прогностической значимости молекулы  $\text{NO}$ . Влияние  $\text{NO}_x$  на прогноз может быть опосредовано ролью оксидативного стресса. Стабильные метаболиты  $\text{NO}$  (нитриты и нитраты) представляют собой продукты окисления  $\text{NO}$  посредством ряда коферментов. Нарастание концентрации  $\text{NO}_x$  может свидетельствовать, в том числе, об усилении окислительных процессов и оксидативного стресса, что имеет безусловно важную роль в прогрессировании ССЗ [7].

В нашем исследовании по данным статистического анализа независимой прогностической ценностью в отношении 5-летнего риска развития ССС (летальных исходов, ИМ, ОНМК, ИБС) обладали повышенные уровни  $\text{NO}_x$  (ОР=3,8) и ФфВ (ОР=3,5), что согласуется с данными литературы в отношении ФфВ [5-7]. Причем максимальная предсказательная способность наблюдалась при комбинации повышенных уровней  $\text{NO}_x$  и ФфВ (ОР=6,5).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о возможности использования в клинической практике таких маркеров ЭД, как стабильные метаболиты  $\text{NO}$  и ФфВ для улучшения раннего прогнозирования и возможного предотвращения ССО у больных ГБ.

### Заключение

1. У больных ГБ I-II стадии при увеличении уровня риска, рассчитанного по шкале SCORE, выявлены более высокие концентрации стабильных метаболитов  $\text{NO}$  ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ), Э-1, Гц и ФфВ.

2. Метаболиты  $\text{NO}$  с пороговым уровнем  $>46,6$  мкмоль/л (ОР=3,8) и ФфВ  $>1,68$  мг/дл (ОР=3,5) имеют прогностическое значение для оценки 5-летнего риска развития неблагоприятных ССС у больных ГБ I-II стадии.

3. Комбинация уровней метаболитов  $\text{NO}$   $>46,6$  мкмоль/л и ФфВ  $>1,68$  мг/дл обладает максимальной прогностической значимостью (ОР=6,5) в отношении 5-летнего риска развития ССС у больных ГБ I-II стадии.

## Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. High Blood Pressure Clinical Practice Guideline 2017 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org/Hypertension.2017;00:e000-e000>.
- Podzolkov VI Arterial hypertension Moscow MIA 2016, p.426 (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия Москва МИА 2016, с. 426.
- Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Current Medicinal Chemistry*, 2012; 19, 2504-20.
- Podzolkov VI, Bragin AE, Murashko NA. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. *Cardiology*, 2016; 7 (56): 14-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептеинемией. *Кардиология*, 2016; 7 (56): 14-9.
- Dong J, Li Y-J, Yang Zh-K, et al. Prognostic value of serum von Willebrand factor, but not soluble ICAM and VCAM, for mortality and cardiovascular events is independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2014; 34: 706-13. DOI:10.3747/pdi.2012.00004
- Iida M, Nihei M, Yamazaki M et al. Predictive value of von Willebrand factor for adverse clinical outcome in hypertensive patients with mild-to-moderate aortic regurgitation. *J Hum Hypertens*. 2008; 22: 275-81.
- Igari K, Kudo T, Toyofuku T, et al. The relationship between endothelial dysfunction and endothelial cell markers in peripheral arterial disease *PLoS One*. 2016; 18; 11 (11): e0166840. DOI: 10.1371/journal.pone.0166840
- Dudchak AP. Nitric oxide as a marker of risk of formation of arterial hypertension in children *Clinical pediatrics* 2008; 4: 59-62. (In Russ.) Дудчак А.П. Оксид азота как маркер риска формирования артериальной гипертензии у детей *Клиническая педиатрия* 2008; 4: 59-62.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17 (11): 85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3.
- Guidelines Committee ESH-ESC. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Mohammadi LN, et al. Changes in endothelial function in patients with arterial hypertension with various forms of atrial fibrillation. *Clinical medicine*. 2014; 92, 3: 42-6. (In Russ.) Подзолков В.И. Тарзиманова А.И. Мохаммади Л.Н. и др. Изменение функции эндотелия у больных артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий *Клиническая медицина*. 2014; 92, 3: 42-6.
- Ghasemi A. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sci*. 2008; 29: 326-31.
- Podzolkov VI, Bragin AE, Murashko NA. The state of the endothelial nitric oxide-producing function and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension *Cardiovascular therapy and prevention*, 2017; 16 (4): 11-7. (In Russ) Подзолков В.И. Брагина А.Е. Мурашко Н.А. Состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16 (4): 11-7. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-11-17.
- La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut*. 2011; 60 (8): 1133-8. DOI: 10.1136/gut.2010.235689

### “Платиновая Унция XVIII” определила лидеров фармацевтической отрасли

Каждую весну в стране проходит значимое для фармацевтической индустрии событие — проведение Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

В течение почти четырёх месяцев Экспертный совет и Организационный комитет рассматривали и обсуждали заявки претендентов на конкурс. И до самого последнего момента — вскрытия конвертов — организаторы конкурса сохраняли интригу относительно программы самой Церемонии награждения, да и гости праздника не знали — кто станет лауреатом Премии “Платиновая Унция XVIII”. И вот 12 апреля отечественный приз “Фарм-Оскар” по номинациям вручен 23-м победителям.

Важная составляющая конкурса — это чистота и контроль подсчета голосов экспертов. Ей традиционно занимается компания “Эрнст и Янг”. В процессе проверки были выявлены 6 голосов экспертов с некорректным голосованием за “родную” компанию, препарат или проект. Данные голоса аннулированы и не учитывались при подведении итогов голосования, так как контроль и качество — базис как фарминдустрии, так и Всероссийского конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

Отдельные слова благодарности от Организаторов конкурса представителям прессы. Это генеральным информационным спонсорам — “Европейская Медиа-группа” и “Бионика Медиа”, которые приняли актив-

ное участие в информационной подготовке и освещении Церемонии награждения. Хочется отметить, что количество видеокамер, фотокорргов и корреспондентов на празднике было не меньше чем на Каннском фестивале, причем прямую трансляцию праздника впервые показали на “Фармвестник-ТВ”. А тот кто не желал общаться с прессой смог поразвлекаться в специальной фотозоне, спонсором которой выступил препарат “Фосфоглив”.

“Платиновая Унция” — это не только яркий праздник профессионалов фарминдустрии, но и благотворительная акция. Организаторы подготовили для гостей “Благотворительную арт-галерею” и аукцион картин, средства от продажи которых направлены в благотворительный фонд “Подсолнух” **Тимура Бекмамбетова**. Высоко оценены меценаты: компания “Неофарм”, основатель компании **Евгений Олегович Нифантьев**, компания “ААРОН ЛЛОЙД”, генеральный директор **Юрий Витальевич Уляшев**, “Школа Искусств Перотти”, основатели школы **Светлана и Федерико Перотти** (Москва — Верона). Отмечены и индивидуальные благотворители: **Владислав Николаевич Шестаков**, директор ФБУ “Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик”, художник **Владислав Штельц**, а также **Герман Иноземцев**, главный редактор газеты “Фармацевтический вестник” ([www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)), “Фармвестник-ТВ”. Главным спонсором “Благотворительной арт-галереи” стала компания “Материя Медика”.