

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ГБ

Ретинол-связывающий белок как маркер ССР у пациентов с АГ и ожирением

Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности

Особенности формирования АГ в условиях пенитенциарного стресса

Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа

Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной АГ у мужчин молодого возраста

Оптимизация контроля АД, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированных комбинации у пациентов с АГ

Снижение ССР при СД 2 типа – мандат для кардиолога и терапевта

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия



Рис. 4. Эхокардиограмма, парастеральное продольное сечение. Проплапс передней (3 мм) и задней (7 мм) створок митрального клапана.

Проплапс митрального клапана является распространенной клапанной патологией, а миксоматозная дегенерация митрального клапана — наиболее частой причиной тяжелой митральной недостаточности, требующей хирургической коррекции. Ряд последних исследований указывают на основную роль TGF- β в качестве медиатора миксоматозных изменений. См. на стр. 101.



**Виктоза® –
единственный агПП-1,
снижающий риск развития
больших сердечно-
сосудистых событий^{1-6*}**

НОВОЕ!



**Доказано: способность
снижать риск развития
сердечно-сосудистых
событий^{1-6*}**



**Непревзойденное
снижение HbA_{1c}⁷⁻¹³**



**Непревзойденное
снижение массы тела⁷⁻¹³**

**Предоставьте Вашим пациентам необходимые преимущества
самого назначаемого агПП-1 в России и в мире^{2,14}**

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1

*В исследовании LEADER терапия препаратом Виктоза® снижала риск развития больших сердечно-сосудистых событий (СС-смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа, находящихся в группе высокого СС-риска и на стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛСР-004405/10. **Торговое наименование:** Виктоза®. **МНН:** Лираглутид. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). **Код АТХ:** A10BJ02. **Показания к применению:** Препарат Виктоза® показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с одним или несколькими пероральными гипогликемическими препаратами (с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами) – у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии; комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформином. Препарат Виктоза® показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел **Фармакологические свойства**, подраздел **Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему**). *Большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз (см. **Особые указания**). **Противопоказано** применение препарата Виктоза® у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности: беременность и период грудного вскармливания (см. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**); терминальная стадия почечной недостаточности (КК<15 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)); воспалительные заболевания кишечника (см. **Особые указания**); диабетический гастропарез (см. **Особые указания**); детский возраст до 18 лет (см. **Способ применения и дозы**). Не рекомендуется к применению у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. **С осторожностью:** В связи с ограниченными данными применения препарата Виктоза® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность. Противопоказано применять препарат Виктоза® во время беременности, вместо него рекомендуется проводить лечение инсулином. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию препаратом Виктоза® необходимо прекратить. **Период грудного вскармливания.** Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. **Способ применения и дозы:** Препарат Виктоза® применяют подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, его можно вводить в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако, предпочтительнее

вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время. Препарат Виктоза® **нельзя вводить** внутривенно или внутримышечно. **Побочное действие.** Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время клинических исследований являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошноту и диарею регистрировали очень часто, а рвоту, запор, боль в животе и диспепсию – часто. В начале терапии препаратом Виктоза® эти нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта могут возникать чаще; эти реакции обычно ослабевают в течение нескольких дней или недель на фоне продолжения терапии. Головную боль и инфекции верхних дыхательных путей также регистрировали часто. Кроме того, гипогликемию регистрировали часто и очень часто при применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины. Тяжелую гипогликемию преимущественно отмечали при комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины. **Холелитиаз и холецистит:** В ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований IIIa фазы сообщалось о нескольких случаях развития холелитиаза (0,4%) и холецистита (0,1%) у пациентов, получавших препарат Виктоза®. В ходе исследования LEADER частота развития холелитиаза и холецистита составила 1,5% и 1,1% при применении лираглутида и 0,7% при применении плацебо. **Панкреатит:** Сообщалось о нескольких случаях развития острого панкреатита в ходе долгосрочных клинических исследований III фазы у пациентов, получавших препарат Виктоза®. Имеются сообщения о случаях развития панкреатита в пострегистрационном периоде. **Передозировка:** По данным клинических исследований и пострегистрационного применения лираглутида были зарегистрированы случаи передозировки с увеличением дозы до превышающей рекомендованную дозу в 40 раз (72 мг). В случае передозировки препарата Виктоза® рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания:** Препарат Виктоза® не заменяет инсулин. **Заболевания щитовидной железы:** в ходе клинических исследований препарата Виктоза® у отдельных пациентов (в частности, у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы) сообщалось о побочных явлениях со стороны щитовидной железы, включая повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови, зоб и новообразования щитовидной железы, в связи с этим препарат Виктоза® у таких пациентов следует применять с осторожностью. В постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших лираглутид, были отмечены случаи медуллярного рака щитовидной железы. Имеющихся данных недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения медуллярного рака щитовидной железы с применением лираглутида у человека. Необходимо проинформировать пациента о риске медуллярного рака щитовидной железы и о симптомах опухоли щитовидной железы (уплотнения в области шеи, дисфония, одышка, непроходящая охриплость голоса). При выявлении повышения концентрации кальцитонина в сыворотке крови необходимо провести дальнейшее обследование пациента. Пациенты с узлами щитовидной железы, выявленными при медосмотре или при УЗИ щитовидной железы, также должны быть дополнительно обследованы. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 6 мг/мл, шприц-ручки 3 мл №1, №2, №5. **Срок годности:** 30 месяцев. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.**

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. 2. Виктоза® [Summary of Product Characteristics]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2017. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Виктоза®, http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=baca9e58-4588-438b-aa92-0802ea02f9a8&t=56c1b941-925f-4e6e-9c81-55c947591352. 4. Bydureon EXCEL trial meets primary safety objective in type-2 diabetes patients at wide range of cardiovascular risk [news release]. AstraZeneca; May 23, 2017. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-excel-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>. Accessed May 24, 2017. 5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи, под редакцией И.И. Дедова, М.Б. Шестаковой, Москва, 2017. 6. Marc A, Pfeffer M, D, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-2257/December 3, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1509225. 7. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 8. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traber H, Madsen J, Carou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week, randomised controlled clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509. 9. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013;381(9861):117-124. 10. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicenter, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297. 11. Buse JB, Rosenstock I, Sesti G, et al; for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374(9683):39-47. 12. Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. 13. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al; for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456. 14. Internal calculations based on IMS MIDAS database, April 2017.

Только для специалистов здравоохранения



ООО «Ново Нордиск»

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 3,996
импакт-фактор (2016) 1,308

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosccardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjccardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (156) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галайчик А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Крюков Н. Н. (Самара)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Колпаков Е. В. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Резишвили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Недогода С. В. (Волгоград)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрин Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,996
Impact-factor (2016) 1,308

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 4 (156) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozioleva N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.
Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью

7 Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.
Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension

Васюк Ю. А., Садулаева И. А., Ющук Е. Н.,
Трофименко О. С., Иванова С. В.
Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

14 Vasyuk Yu. A., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Ivanova S. V.
Retinol binding protein as a marker of cardiovascular risk in arterial hypertension and obesity

Шахбазова Н. А.
Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности

19 Shakhbazova N. A.
Risk groups for pregnancy hypertensive disorders development

Дюжева Е. В., Пономарев С. Б.
Особенности формирования артериальной гипертензии в условиях пенитенциарного стресса

25 Dyuzheva E. V., Ponomarev S. B.
Specifics of arterial hypertension development in penitentiary stress circumstances

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.
Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа

32 Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.
The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes

Лямина Н. П., Косарева А. В., Царева О. Е., Сенчихин В. Н.,
Липчанская Т. П., Шкробова Н. В.
Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста

37 Lyamina N. P., Kosareva A. V., Tsareva O. E., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P., Shkrobova N. V.
Specifics of neurohumoral activity and clinical presentation of masked arterial hypertension in young males

Ефанов А. Ю., Петров И. М., Петрова Ю. А., Вялкина Ю. А.,
Починок Е. М., Шоломов И. Ф., Медведева И. В.,
Шалаев С. В.
Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области

43 Efanov A. Yu., Petrov I. M., Petrova Yu. A., Vyalkina Yu. A., Pochinok E. M., Sholomov I. F., Medvedeva I. V., Shalaev S. V.
Treatment adherence and efficacy of antihypertension treatment in hypertensives in Tyumenskaya oblast

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В.,
Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю.,
Палашкин Р. В., Попова Е. А.
Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией

49 Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyayeva A. A., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Hripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A.
Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В.
Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт

56 Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V.
Comparison of influence of various regimens of drug intake on 24 hour blood pressure, central aortic pressure and vascular wall stiffness in systemic hypertension patients with ischemic stroke

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В.,
Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю.,
Палашкин Р. В., Полова Е. А.

Возможности дополнительной ангиопротекции
и коррекция метаболических нарушений при лечении
фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид
пациентов с артериальной гипертензией, достигших
целевого артериального давления

Скотников А. С., Сизова Ж. М., Багликов А. Н.,
Рожнова О. Г., Новицкий Н. И.

Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов
оригинального препарата (плавикс) и его дженерика
(клапатакс): результаты наблюдательного исследования

Васильева И. С., Резван В. В.

Изучение влияния таурина на клиническое течение
стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным
кардиосклерозом

67 Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V.,
Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Khripaeva V. Yu.,
Palashkin R. V., Popova E. A.

Additional angioprotection and metabolic disorders correction
in treatment of arterial hypertension patients reached target
blood pressure levels, with fixed combination of perindopril
and indapamide

75 Skotnikov A. S., Sizova Zh. M., Baglikov A. N., Rozhnova O. G.,
Novitsky N. I.

Comparison of the original (plavix) and generic (clapitax)
clopidogrel on platelet aggregation: observational study

82 Vasilieva I. S., Rezvan V. V.

Taurin influence on clinical course of stable angina
in postinfarction cardiosclerosis patients

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Недогода С. В.

Снижение сердечно-сосудистого риска при сахарном
диабете 2 типа на фоне лечения лираглутидом и его
плейотропный эффект — мандат для кардиолога
и терапевта

89 Nedogoda S. V.
Liraglutide pleiotropic effect in cardiovascular risk reduction
in type 2 diabetes — a mandate for cardiologist and internist

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Гусева Е. С., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н.,
Степанов А. В., Файн И. В., Маген Е.

Роль дифференцировочного фактора роста 11 (GDF11)
в регуляции липидного обмена и кардиогемодинамических
функций у больных гипертонической болезнью
при умеренной физической нагрузке

93 Guseva E. S., Davydov S. O., Kuznik B. I., Smolyakov Yu. N.,
Stepanov A. V., Fine I. V., Magen E.
The role of growth differentiation factor 11 (GDF11)
in regulation of lipid metabolism and cardiohemodynamic
functions in essential hypertension patients in moderate effort
exercises

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Омельченко М. Ю., Малев Э. Г., Митрофанова Л. Б.,
Васина Л. В., Земцовский Э. В., Недошивин А. О.

Семейный случай пролапса митрального клапана —
вклад повышения уровня трансформирующего фактора
роста-β: клинический случай

99 Omelchenko M. Yu., Malev E. G., Mitrofanova L. B.,
Vasina L. V., Zemtsovsky E. V., Nedoshivin A. O.
Family case of mitral valve prolapse — impact of increased
level of transforming growth factor β

Лапочкина Н. Д., Мамедгусейинова С. С., Корсакова Л. В.,
Вечорко В. И., Отарова С. М., Гордеев И. Г.

Злокачественная артериальная гипертензия
с преимущественным поражением почек

102 Lapochkina N. D., Mamedguseyina S. S., Korsakova L. V.,
Vechorko V. I., Otarova S. M., Gordeev I. G.
Malignant hypertension with predominant kidney damage

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Пряхин А. С., Шипулин В. М.
Гибридная хирургическая реконструкция расслоения
аорты, развившегося во время беременности

106 Kozlov B. N., Panfilov D. S., Pryakhin A. S., Shipulin V. M.
Hybrid surgical reconstruction of aorta dissection manifested
during pregnancy

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.
Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого
риска у больных гипертонической болезнью

111 Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V.
Catestatin as a novel marker of cardiovascular risk in systemic
hypertension

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала посвящен важным вопросам патогенеза, диагностики и лечения артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний.

Одной из главных проблем, которая будет обсуждаться в течение нынешнего года, безусловно будет новый (130/80 мм рт.ст.) целевой уровень артериального давления (АД) при артериальной гипертензии. Это вполне объяснимо, потому что в значительной мере окажет влияние на стратегию ведения пациента с повышенным АД. Фактически начало активной антигипертензивной терапии смещается в зону высокого нормального АД (“пограничной” артериальной гипертензии) и при этом значительно раньше начинается использование комбинаций. В тоже время новый целевой уровень АД существенно расширит количество лиц, попадающих в категорию больных артериальной гипертензии, особенно в молодом и среднем возрасте.

Еще одной темой активных дискуссий последнего времени является возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании новых классов сахароснижающих препаратов у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Очевидно, что в этой связи роль кардиолога существенно возрастает, поскольку именно он должен обеспечить фармакотерапевтический плацдарм для максимальной реализа-



ции эффектов эмпаглифазина и лираглутида, поскольку в рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировавших мощное снижение общей смертности на этих препаратах исходно около 90% получали гипотензивную терапию и около 70% принимали статины, что позволило достичь хорошего контроля АД и липопротеидов низкой плотности.

Кроме этого, несомненный интерес вызывают особенности артериальной гипертензии в специфических клинических ситуациях (молодой возраст, беременность, пенитенциарный стресс, ожирение, хроническая болезнь почек), которые также рассматриваются в этом номере журнала.

д.м.н., профессор
Недогода Сергей Владимирович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Agarwal, et al. (2018) приводят данные мета-анализа обсервационных и рандомизированных исследований аспирина в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТ) у пациентов после операции коронарного шунтирования. Включены данные 11135 пациентов со средним временем наблюдения 23 месяца. В сравнении с ДАТ, на аспирине достоверно чаще случались большие нежелательные сердечно-сосудистые события (12,1% и 10,3%), была выше летальность от всех причин (7,0% и 5,7%), окклюзия графта (14,2% и 11,3%). По инфаркту миокарда, инсульту и большим кровотечениям разницы между группами не было.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2018)

Авторы из Великобритании (Naqvi, et al., 2018) провели исследование гипоксии эквивалентной таковой в салоне самолёта, у детей до 16 лет с пороками сердца. Включено 68 пациентов, средний возраст 3,3 года (от 10 недель до 14,5 лет). У тех, чья исходная SpO₂ была в норме, произошла десатурация до 91% (медиана), а 3 из 36 (8%) показали десатурацию >15%. При медиане SpO₂ 84% произошла десатурация до 76%, а 5 из 32 показали десатурацию >15%. У детей без право-левого шунтирования крови произошла десатурация с 99% до 93%, ни у кого не было >15%. Напротив, при право-левом шунтировании крови сатурация с 87% упала до 78%, а у 8 — более 15%. В состоянии гипоксии не было зафиксировано удлинения QT. Авторы отмечают, что перед полётами детям с пороками сердца желательно проводить гипоксическое “предполётное тестирование”.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

На влияние уровня холестерина и психического состояния указывают авторы из Эстонии по данным обзора литературы. Они указывают на то, что во многих исследованиях показана поведенческая взаимосвязь импульсивности, жестокости с низким уровнем холестерина. Кроме того, у больных тяжёлой депрессией, шизофренией, с наличием суицидальных намерений низкий уровень холестерина также играет роль. Авторы указывают, что такое влияние опосредуется изменениями микровязкости мембран нервных клеток, в частности, серотонинергических. У мужчин влияние низкого уровня холестерина на поведение более выражено.

(По данным: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018)

Авторы из Швеции, по данным проспективного исследования, предполагают, что потребление орехов может снижать риск фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Larsson, et al. (2018) пришли к такому выводу в результате 17-летнего наблюдения 61 тыс. жителей Швеции, которые заполнили опросник

пищевых предпочтений. Потребление орехов было, кроме указанных состояний, отрицательно связано с риском инфаркта миокарда и абдоминальной аневризмы аорты. После многофакторной регрессии связь с фибрилляцией предсердий сохранялась, с сердечной недостаточностью связь была нелинейной. Связи с ишемическим или геморрагическим инсультом не было.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Приводится анализ уровня мозгового натрий-уретического пептида (BNP) у пациентов, которым выполняется реваскуляризация ствола левой коронарной артерии. Redfors, et al. (2018) включили данные 1037 участников исследования EXCEL, из них у 410 имелись данные по BNP. У лиц с повышенным BNP были достоверно чаще первичные 3-летние конечные точки (комбинированная, включая смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт). При этом, значимых различий не было в риске инфаркта миокарда, инсульта, связанной с ишемией реваскуляризации, тромбоза стента, окклюзии графта, большого кровотечения. Авторы отмечают также, что пациенты с более высоким BNP были старше.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Как влияет курение на ряд патологических процессов в сердце, помимо ишемической болезни, изучали Kamimura, et al. (2018) в США. Они проанализировали данные 4129 афроамериканцев, среди которых никогда не куривших было 2884, курящих — 503 и бросивших — 742. Выполнялась магнитно-резонансная томография сердца, анализировался уровень мозгового натрий-уретического пептида, а также собирались данные по госпитализациям. Обнаружено, что курение является серьёзным фактором риска гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, даже после поправок на наличие ишемической болезни сердца.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Немецкие авторы рассмотрели вопрос о двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после вмешательства по окклюзии ушка левого предсердия. Пациенты (n=298) принимали 100 мг аспирина и 75 мг клопидогрела в течение 6 недель. Частота развития больших кровотечений оценивалась наряду с тромбэмболическим риском. Исходно у пациентов оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc была 4,3, по HAS-BLED 3,5. Авторы заключают, что шестинедельная краткосрочная ДАТ после успешной окклюзии ушка левого предсердия является возможной альтернативой. Возраст старше 75 лет и почечная недостаточность повышают риск больших кровотечений в три раза.

(По данным: *EuroIntervention*, 2018)

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 (NO_x), фактора фон Виллебранда (ФФВ), эндотелина-1 (Э-1) и гомоцистеина (Гц) и тканевого активатора плазминогена (тАП) 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 NO_x в плазме определяли методом спектрофотометрии, ФФВ, Гц, Э-1 и тАП — 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 NO_x , Э-1, Гц и ФФВ у больных ГБ ($p < 0,05$), изменений уровня тАП 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 СССР влияют: уровни Гц ($p = 0,01$), NO_x ($p = 0,001$) и ФФВ ($p = 0,001$). По результатам последующего многофакторного анализа статистически значимо влияют на прогноз 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 NO_x ($> 46,6$ мкмоль/л, AUC = 0,863) и ФФВ ($> 1,68$ мг/дл, AUC = 0,738), превышение которых сопровождается увеличением риска развития СССР для уровня 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. 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 СССР у больных ГБ, что может использоваться как дополнительный метод стратификации риска больных с целью выявления группы для более агрессивной терапии и профилактики развития СССР.

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

АГ — артериальная гипертензия, Гц — гомоцистеин, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, СССР — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СССР — сердечно-сосудистые события, тАП — тканевой активатор плазминогена, ФФВ — фактор фон Виллебранда, Э-1 — эндотелин-1, ЭД — эндотелиальная дисфункция, 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 (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 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 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 ($p = 0,01$), NO_x ($p = 0,001$) and vWF ($p = 0,001$). By multifactorial analysis, prognostic statistical significance is found for 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 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 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. 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_x) 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_x , 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 $51,4 \pm 6,5$ лет, средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ 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	$51,4 \pm 6,5$	$47,2 \pm 7,8$	$>0,05$
Пол (муж/жен, %)	36/64	40/60	$>0,05$
Длительность АГ, лет	$7,9 \pm 7,3$	—	—
Систолическое АД, мм рт.ст.	$160,3 \pm 24,4$	$125,2 \pm 7,8$	$<0,05$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$100,5 \pm 7,5$	$70,6 \pm 10,9$	$<0,05$
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	—	—
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$30,9 \pm 6,2$	$24,1 \pm 3,2$	$<0,05$
Факторы риска:			
Курение, %	35,5	28	$>0,05$
Избыточная масса тела ($25 \text{ кг}/\text{м}^2 < \text{ИМТ} < 29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), %	30	33	$>0,05$
Ожирение, %	54	—	—
Степень ожирения I/II/III ст., %	70/18/12	—	—

Таблица 2

Концентрации 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 ≥ 10 (N=29)	
NO_x , мкмоль/л	41,08 $\pm$ 22,28*	44,9 $\pm$ 19,83*	50,35 $\pm$ 19,04* [§]	28,3 $\pm$ 9,55
Э-1, фмоль/л	0,8 $\pm$ 0,5	0,98 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,11* [§]	0,64 $\pm$ 0,54
Гц, мкмоль/л	16,5 $\pm$ 7,6*	18,9 $\pm$ 6,8*	22,4 $\pm$ 5,2* [§]	10,69 $\pm$ 5,76
ФФВ, мг/дл	1,03 $\pm$ 0,4	1,41 $\pm$ 0,53*	1,7 $\pm$ 0,49* [§]	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, [§] — $p < 0,05$, 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 ≥ 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 (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 NO^2 и NO^3 аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Basmann, 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 (σ). Для сравнения количественных критериев использовался критерий Стьюдента и тест Манна-

Уитни, для качественных параметров — χ^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 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 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)

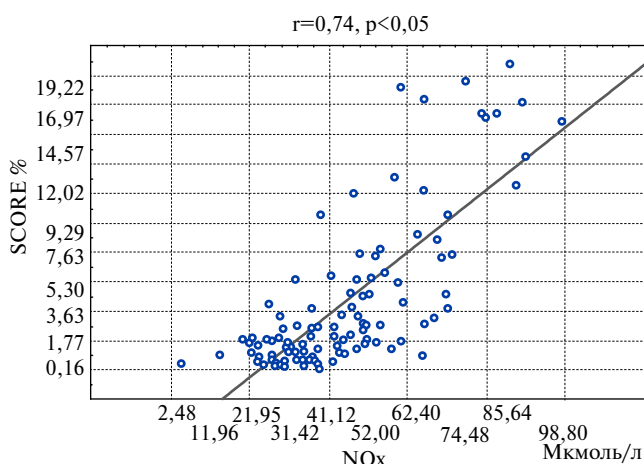


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня NO_x с уровнем риска по шкале SCORE у больных ГБ.

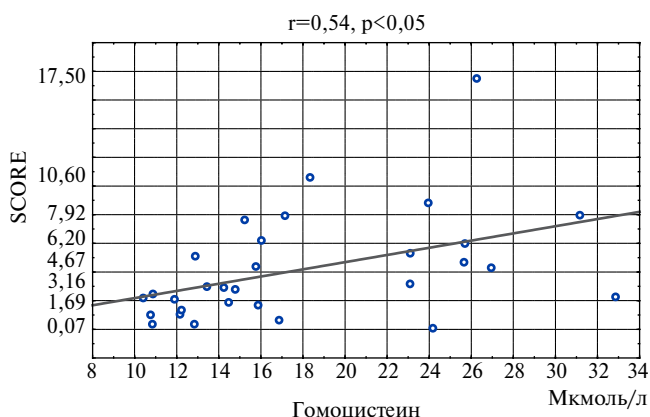


Рис. 2. Корреляционная зависимость концентрации гомоцистеина с уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE у больных ГБ.

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 ($p < 0,05$), 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 NO_x (ОР = 3,8, $p = 0,006$) и ФфВ (ОР = 3,5, $p = 0,005$) (табл. 4).

Для определения пограничных значений уровней 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.

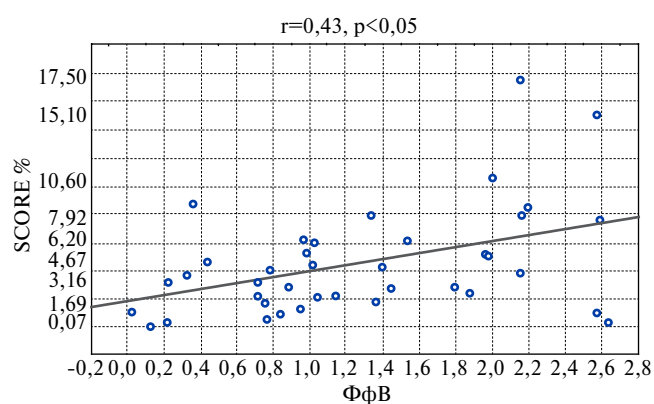


Рис. 3. Корреляционная зависимость концентрации ФфВ с уровнем риска, рассчитанного по шкале SCORE у больных ГБ.

Таблица 3

Результаты регрессионной модели Кокса. Однофакторный анализ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	Т-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	p
Гц	1,43	0,52	2,8	4,7	8,1	0,01
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_x и ФфВ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	T-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	p	ОР
NO _x	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 _x	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_x и ФфВ

Показатель	Бета	Стандартная ошибка	T-значение	Экспонента Бета	Вальда статистика	P	ОР
NO _x + ФфВ	2,1	0,5	4,8	7,2	18,9	0,00007	6,5

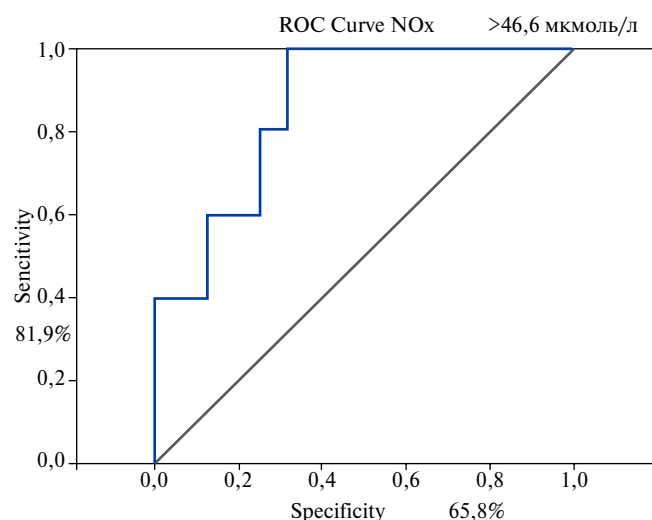


Рис. 4. AUC-кривая концентрации NO_x, пороговое значение, его чувствительность и специфичность у больных ГБ.

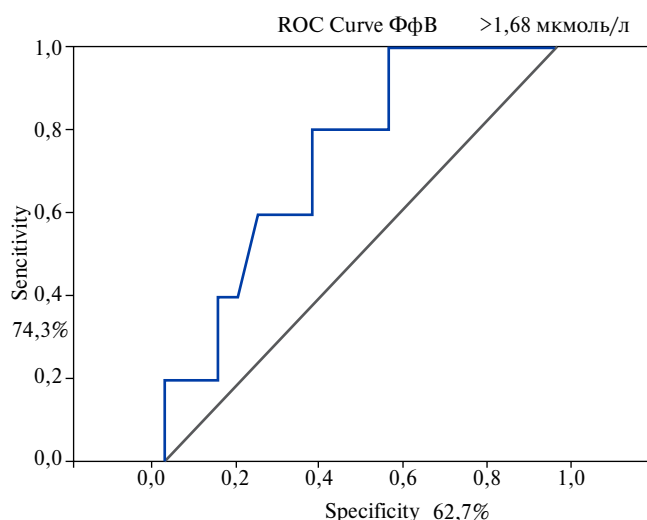


Рис. 5. AUC-кривая для концентрации ФфВ, пороговое значение, его чувствительность и специфичность у больных ГБ.

Таким образом, у больных ГБ с уровнем NO_x >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_x >46,6 мкмоль/л вероятность развития ССС за 5 лет в 3,8 раза больше, чем у больных ГБ с уровнем NO_x ≤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_x >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_x ≤46,6 мкмоль/л и ФфВ ≤1,68 мг/дл (табл. 6).

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты по увеличению уровней Э-1, Пз 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 NO_x при различных ССЗ [7-9], что объясняется различными механизмами синтеза, запасаения и изменения биодоступности, определяющими как повышение, так и снижение уровня NO на разных патофизиологических этапах формирования заболевания.

Нарастание уровня 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 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 (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 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 NO. Влияние NO_x на прогноз может быть опосредовано ролью оксидативного стресса. Стабильные метаболиты NO (нитриты и нитраты) представляют собой продукты окисления NO посредством ряда коферментов. Нарастание концентрации 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 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 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 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 NO ($r=0,74$, $p<0,05$), Э-1, Гц и ФфВ.

2. Метаболиты 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 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. Тарзимова 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, фотокорроров 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), “Фармвестник-ТВ”. Главным спонсором “Благотворительной арт-галереи” стала компания “Материя Медика”.

РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Васюк Ю. А., Садулаева И. А., Ющук Е. Н., Трофименко О. С., Иванова С. В.

Цель. Изучение влияния ретинол-связывающего белка, синтезируемого жировой тканью, на клиническое течение и прогноз при артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследовано 168 пациентов с АГ 1-3 степени. Протокол обследования включал общее клиническое обследование (при включении, а также через 1, 4 и 9 мес.) с анализом жалоб, данных анамнеза, объективного и дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. У 78 пациентов из числа включенных в исследование был определен уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови.

Результаты. Повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 имел достоверную прямую связь с возрастом, индексом массы тела, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны, эндогенным нитритом. Только в группе с повышенным уровнем RBP4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и ожирение III ст.

Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в процессе 9-месячного лечения в зависимости от кардиометаболического риска имела некоторые особенности: при включении в исследование в группе пациентов с высоким кардиометаболическим риском был отмечен достоверно повышенный уровень RBP4 в сравнении с группами пациентов с низким и средним кардиометаболическим риском.

Заключение. Показано, что повышение показателя ретинол-связывающего белка ассоциировалось с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, ретинол-связывающий белок RBP4, кардиометаболический риск.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Садулаева И. А.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Трофименко О. С. — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Иванова С. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sadvas@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ИМ — инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа, NO — оксид азота, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОХС общий холестерин, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЭТ-1 — эндотелин 1, КМР — кардиометаболический риск.

Рукопись получена 08.12.2017

Рецензия получена 11.01.2018

Принята к публикации 15.02.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 14–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18>

RETINOL BINDING PROTEIN AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK IN ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Vasyuk Yu. A., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Ivanova S. V.

Aim. To assess the influence of retinol-binding protein synthesized by adipose tissue, on clinical course and prognosis of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally, 168 patients included, with AH of 1-3 grade. Study protocol included general clinical investigation (at inclusion, in 1, 4 and 9 months) with analysis of complaints, anamnesis, physical examination, additional laboratory and instrumental methods. In 78 patients among the included, the level of retinol-binding protein RBP4 was measured in blood serum.

Results. Increased level of RBP4 correlated significantly with the age, body mass index, duration of AH, raised level of uric acid, pulse wave velocity signs, endogenous nitrite. Only in the group with raised RBP4 there was stroke anamnesis noted, and obesity of III grade.

Dynamics of the level of RBP4 during 9 months treatment, depending on cardiometabolic risk, showed some specifics: at inclusion, in the group with high

cardiometabolic risk there was significantly increased RBP4 comparing to the groups of patients with low and moderate cardiometabolic risk.

Conclusion. Increased level of retinol-binding protein is associated with higher cardiometabolic risk and adverse prognosis.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 14–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18>

Key words: arterial hypertension, obesity, retinol-binding protein RBP4, cardiometabolic risk.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Ожирение, по экспертным оценкам, приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [1, 2].

Накопление в организме жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и повышают секрецию инсулина,

что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангио-

тензиногена с последующим образованием ангиотензина I и его конверсией в ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, способствующий развитию АГ [3].

В настоящее время известно, что жировая ткань является не просто пассивным хранилищем энергетического материала, а представляет собой активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [4]. Ретинол-связывающий белок (RBP4) — один из пептидов, синтезирующийся в жировой ткани, единственный циркулирующий в кровотоке специфический транспортный белок, функцией которого является доставка витамина А к тканям-мишеням. Он играет ключевую роль в развитии описанной выше инсулинорезистентности, модулирует гомеостаз глюкозы и ослабляет чувствительность к инсулину. Повышение уровня RBP4 в сыворотке крови приводит к системной инсулинорезистентности, тогда как его снижение усиливает действие инсулина. Ретинол-связывающий белок RBP4 вносит свой вклад в патогенез сахарного диабета 2 типа (СД2), а его снижение может быть новой стратегией в комплексной терапии этого заболевания. Таким образом, определение уровня RBP4 в сыворотке может быть полезным для понимания нарушений метаболизма при артериальной гипертензии (АГ) и ожирении [5].

Американские ученые из медицинской школы Гарварда пришли к выводу, что по уровню ретинол-связывающего белка RBP4, продуцируемого адипоцитами, можно определить риск и оценить возможность прогрессирования инсулинорезистентности, СД2 и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Изучение дополнительных факторов риска и маркеров неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов представляется чрезвычайно важным для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и их адекватной медикаментозной и немедикаментозной коррекции [7]. Целью исследования явилось уточнение роли ретинол-связывающего белка 4 в оценке кардиометаболического риска (КМР) у пациентов с АГ с ожирением и определение его прогностической ценности.

Материал и методы

В исследование были включены 168 пациентов в возрасте 30-60 лет, с АГ 1-3 степени, из них 17 (10%) не лечились, остальные регулярно принимали антигипертензивные препараты, назначенные в поликлинике: 117 (70%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с различными препаратами, 34 (20%) — бета-блокаторы или антагонисты кальция с мочегонными средствами.

У 108 пациентов выявлено ожирение 1-3 степени. Группу сравнения при включении составили 60 пациентов без ожирения, сопоставимого возраста, имеющие АГ 1-3 степени. Всем пациентам проводили общее клиническое обследование (при включении, а также через 1, 4 и 9 мес.) с анализом жалоб, данных анамнеза, объективного и дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования.

На основании анамнестических данных выявляли такие факторы риска АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), как курение, ожирение, снижение физической активности, дислипидемия, гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность, СД2. Оценивали длительность, стадию и степень АГ, поражение органов-мишеней и сопутствующие заболевания.

Для определения КМР при ожирении использовались национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний 2017г [8]. У всех лиц, отвечающих антропометрическим критериям диагностики избыточного веса или ожирения, суммарный сердечно-сосудистый риск оценивался по шкале SCORE, а КМР с использованием шкалы CMDS, в которую входит оценка индекса массы тела (ИМТ), наличие ассоциированных с ожирением заболеваний, наличие, и степень выраженности осложнений, связанных с ожирением.

При объективном исследовании оценивали общее состояние больных, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений, рост, массу тела, объем талии и бедер, вычисляли ИМТ по индексу Кетле [масса тела (кг)/рост (m^2)]. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови: определялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты.

Определение уровня ЭТ-1, RBP4 и концентрации нитратов в сыворотке крови было выполнено методом иммуноферментного анализа (ELISA) на диагностических наборах “ENDOTHELIN (1-21)” (Bimedica), “Human RBP4 Competitive” (Invitrogen), “Total NO/Nitrite/Nitrate” (R&D Systems), в лаборатории ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (PWV — pulse wave velocity) осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PWV (Micro Medical, United Kingdom).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StstSoft Inc, США, версия 6.0).

Результаты

Средний возраст больных составил 53 (47-60) года. АГ 1 степени выявлена у 127 (76%) пациентов, 2 сте-

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов при включении в исследование
в зависимости от уровня ретинол-связывающего белка RBP4**

Показатели		Нормальный уровень RBP4 (n=11)	Повышенный уровень RBP4 (n=67)
Возраст, лет		45 (41-49)	55 (48-60)*
Масса тела, кг		90 (71-108)	95 (85-107)
ИМТ, кг/м ²		32 (28-34)	33 (30-37)*
Объем талии, см		103 (93-108)	104 (96-116)
Ожирение		8 (73%)	52 (78%)
Степень ожирения	1-я	6 (55%)	25 (37%)
	2-я	2 (18%)	17 (25%)
	3-я	0	10 (15%)*
Длительность АГ, лет		4 (2-10)	10 (5-20)*
Среднесуточное САД, мм рт.ст.		132 (124-138)	136 (126-145)*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.		81 (75-85)	79 (74-85)
НТКУ		6 (55%)	34 (51%)
Длительность НТКУ, лет		1 (0-2)	0 (0-1)
Сахарный диабет 2 типа		0	13 (19%)*
Физическая активность	низкая	4 (36%)	30 (45%)
	умеренно сниженная	1 (9%)	19 (28%)
	средняя	6 (55%)	18 (27%)
ОНМК в анамнезе		0	3 (5%)
Шкала SCORE, %		1 (1-1)	2 (1-4)*
МАУ, г/л		0,3 (0,15-0,3)	0,3 (0,15-1,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л		280 (261-342)	361 (300-419)*
Глюкоза, ммоль/л		5,6 (5,3-6,1)	6,0 (5,4-6,8)
Общий холестерин, ммоль/л		5,5 (4,7-7,0)	5,4 (4,9-6,1)
ХС-ЛПНП, ммоль/л		3,5 (2,9-4,4)	3,5 (2,8-4,0)
Триглицериды, ммоль/л		1,47 (1,31-1,88)	1,4 (1,13-2,0)
Эндотелин, фмоль/мл		0,4 (0,3-0,6)	0,46 (0,3-2,7)
NO общий, мкмоль/л		27,4 (22,8-43,8)	31,6 (24,4-39,2)
Эндогенный нитрит, мкмоль/л		0,7 (0,7-1,0)	4,2 (2,6-4,4)*
Нитрат, мкмоль/л		26,7 (21,8-43)	28,8 (21-41,4)
СПВ м/с		6,5 (6,0-8,6)	9,3 (6,6-12,1)*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Сокращение: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пени — у 26 (15%), 3 степени — у 2 (1%), изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 13 (8%) пациентов. Длительность АГ составляла 7 (3-15) лет.

Факторы риска ИБС выявлены у 122 (77%) больных. В том числе, курение у 50 (30%), ожирение у 108 (64%), нарушение толерантности к глюкозе у 73 (43%), СД 2 типа у 25 (15%), гиперхолестеринемия или дислипидемия отмечена у 121 (72%) больного; гиподинамия — у 71 (42%) пациента. Среди пациентов с ожирением 1 степень отмечена у 66 (61%), 2 степень — у 28 (26%), 3 степень — 14 (13%).

Определение уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови было выполнено у 78 (46%) пациентов, в т.ч. с ожирением у — 61 (78%) и без него — у 17 (22%), из них у 67 пациентов этот показатель был выше контрольного значения 21,4 мкг/мл, а у 11 — ниже.

Как следует из таблицы 1, повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 имел достоверную прямую связь с возрастом, ИМТ, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны, эндогенным нитритом. Только в группе с повышенным уровнем RBP4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и ожирение III ст.

Уровень ретинол-связывающего белка RBP4 сопоставлялся с клиническим течением АГ, в частности, с достижением целевых уровней АГ ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) при включении в исследование. АД эффективно контролировалось у 18 (26%) пациентов с ожирением и у 6 (18%) без ожирения. Все пациенты были разделены на четыре группы: в первую включены пациенты с контролируемой АГ в сочетании с ожирением (КАГ+О), во вторую — с неконтролируемой АГ и ожирением (НАГ+О), в третью — с контролируе-

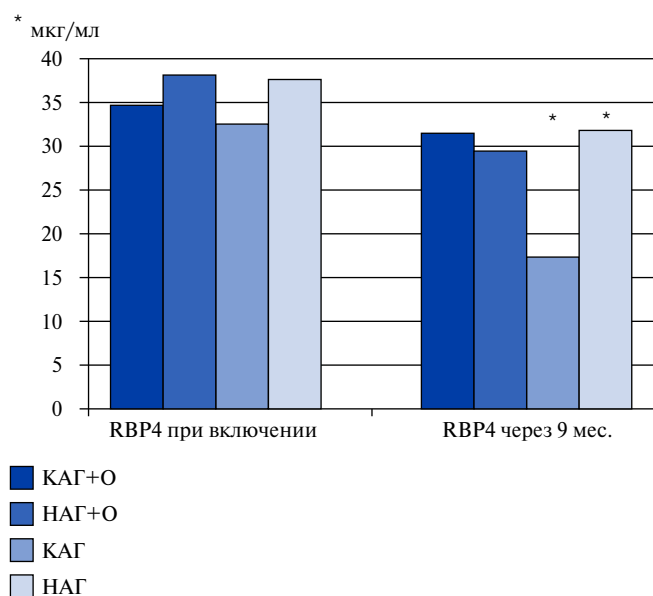


Рис. 1. Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в исследуемых группах в зависимости от АД и ожирения в процессе 9-месячного антигипертензивного лечения.

Примечание: * — $p < 0,05$, внутри группы.

мой АГ без ожирения (КАГ) и в четвертую — с неконтролируемой АГ без ожирения (НАГ).

В процессе 9-месячной антигипертензивной терапии уровень ретинол-связывающего белка RBP4 уменьшался во всех группах, но достоверное его снижение было отмечено в группах с неконтролируемой АГ в сочетании с ожирением и контролируемой АГ без ожирения (рис. 1). Возможно, это было связано с более значимым снижением АД в этих группах в процессе 9-месячного лечения.

Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 (рис. 2) в процессе 9-месячного лечения в зависимости от КМР также имела некоторые особенности. Как следует из рисунка 2, при включении в исследование в группе пациентов с высоким КМР был отмечен достоверно высокий уровень RBP4 в сравнении с группами пациентов с низким и средним КМР. Через 9 месяцев лечения этот показатель снизился во всех группах, но достоверно — лишь в группах с низким и средним КМР. При этом, в группе с высоким КМР, RBP4 имел лишь тенденцию к снижению. Таким образом, можно заключить, что высокий уровень ретинол-связывающего белка 4 может быть использован как маркер неблагоприятного прогноза, независимо от исходного уровня АД и степени его нормализации.

Обсуждение

Данные нашего исследования согласуются с результатами исследования Graham TE, et al. [9], которые обнаружили, что уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови коррелировал

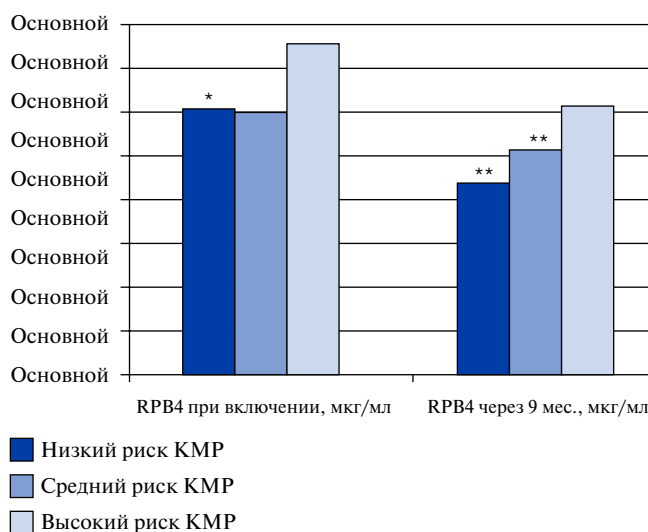


Рис. 2. Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в зависимости от выраженности КМР.

Примечание: * — $p < 0,05$, между группами, ** — $p < 0,05$, внутри группы.

с выраженностью инсулинорезистентности у лиц с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2, а также у лиц без ожирения и СД2, но с отягощенным семейным анамнезом по этому заболеванию. Повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 ассоциировался и с другими компонентами метаболического синдрома, такими как повышенный индекс массы тела, повышенный уровень триглицеридов и пониженный уровень ХС-ЛПВП, а также повышенное АД. Физические нагрузки (60 минут 3 раза/нед.) приводили к снижению уровня ретинол-связывающего белка RBP4 у участников исследования.

В другом исследовании уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови был выше у пациентов с АГ и СД2, также отмечена положительная корреляционная его зависимость с ИМТ, уровнем глюкозы в крови, уровнем инсулина, уровнем ОХС и ХС-ЛПНП [10]. Однако в нашем исследовании не выявлена достоверная связь ретинол-связывающего белка RBP4 с ОХС и ХС-ЛПНП.

В доступной литературе нам не удалось найти исследования, определяющие взаимосвязь оксида азота, эндогенного нитрита, нитрата с повышением уровня RBP4. В нашем исследовании повышение ретинол-связывающего белка RBP4 коррелировало с увеличением эндогенного нитрита. Повышение его синтеза эндотелиальными клетками может быть связано с наличием у наших пациентов таких факторов риска атеросклероза, как СД2, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия. В нашем исследовании уровень ретинол-связывающего белка RBP4 коррелировал и со скоростью пульсовой волны, что также может указывать на взаимосвязь этого показателя

с атеросклерозом. Это предположение подтверждают другие исследования, в которых показано, что пациенты с атеросклерозом сонных артерий в сочетании с ИБС имели более высокие уровни ретинол-связывающего белка RBP4 [11].

Заключение

В соответствии с результатами нашего исследования, в полной мере согласующимися с немногочисленными литературными данными, высокий уровень ретинол-связывающего белка RBP4 можно использовать как маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и ожирением. А поиск средств, направленных на его снижение может привести к созданию новых лекарственных препаратов для лечения инсулинорезистентности, метаболического

синдрома и, следовательно, многих сердечно-сосудистых заболеваний второй половины жизни.

Ограничения исследования. Отсутствие группы контроля практически здоровых субъектов без ожирения и АГ не позволило в полной мере оценить влияние отдельных факторов риска и сопутствующих заболеваний на анализируемые показатели. Недостаточная статистическая мощность исследования по количеству включенных пациентов (n=78) ограничила оценку особенностей влияния отдельных классов антигипертензивных препаратов на уровень RBP4 в процессе лечения, а в совокупности с ограниченным периодом наблюдения (9 мес.), не позволила оценить значимость данного пептида для долгосрочного прогноза.

Литература

1. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39 (4): 479-93. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
2. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2010; 21 (8): 1305-14. DOI: 10.1007/s10552-010-9558-x. Epub 2010 Apr 10.
3. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. 2007; 10 (2): 142-8. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328042ba90.
4. Balarini C, Braga V. New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. *Front. Physiol.* 2016; 10; 7: 229. DOI: 10.3389/fphys.2016.00229. eCollection 2016.
5. Se Eun Park, Nam Seok Lee, Ji Woo Park, et al. Association of urinary RBP4 with insulin. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171: 443-9. DOI: 10.1530/EJE-14-0247.
6. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, et al. RBP4 Activates Antigen-Presenting Cells, Leading to Adipose Tissue Inflammation and Systemic Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2014; 19: 512-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.01.018.
7. Sadulaeva IA, Vasyuk YuA, Trofimenko OS, et al. Obesity in metabolic syndrome and renal dysfunction. *Ter. archive*. 2016; 88, 10: 93-8. (In Russ.) Садулаева И.А., Васюк Ю.А., Трофименко О.С. и др. Ожирение при метаболическом синдроме и почечная дисфункция. *Тер. архив* 2016; 88, 10: 93-8. DOI: 10.17116/terarkh201688693-98.
8. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. THE CONCEPT OF NOVEL NATIONAL CLINICAL GUIDELINES ON OBESITY. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (4): 7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. КОНЦЕПЦИЯ НОВЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОЖИРЕНИЮ. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (4): 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
9. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006; Jun 15; 354 (24): 2552-63. DOI: 10.1056/NEJMoa054862.
10. Gao S, Li M, Wang Z, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 and its association with metabolic syndrome in first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009 Aug 11; 89 (30): 2129-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.30.013.
11. Nikolaos PE, Kadowglou NP, Lambadiari V, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*. 2014; 5, 606-12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957.

ГРУППЫ ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Шахбазова Н. А.

Цель. Разработка клинико-анамнестических, иммунологических и инструментальных прогностических маркеров высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств в период гестации.

Материал и методы. Были изучены различные факторы риска у 220-ти беременных с гипертензивными состояниями (основная группа) и 50-ти здоровых беременных (контрольная группа). У беременных оценивались клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии (возраст, паритет, гипертензивные нарушения в прошлом, экстрагенитальные заболевания и др.), аутоантитела к 12-ти антигенам (по ЭЛИП-тесту), плацентарный фактор роста (ПФР) и индекс резистентности (ИР) в маточных артериях по доплерометрии. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического критерия Уайта (W-критерий) и критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. В ходе исследования установлено, что к клинико-анамнестическим факторам высокого риска развития преэклампсии относятся: первая беременность, наличие хронической гипертензии, экстрагенитальной патологии у беременной, преэклампсии и эклампсии в анамнезе, сочетание трех и более клинико-анамнестических факторов риска. Доклинические иммунологические предикторы высокого риска преэклампсии в I триместре: высокий титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -65 до +94 усл. ед.), сочетанное повышение трех видов аутоантител, иммуносупрессивное состояние организма, уровень в крови ПФР в пределах 50-100 пг/мл — для преэклампсии, для задержки внутриутробного развития плода — до 50 пг/мл. Доплерометрическими маркерами высокого риска преэклампсии: повышение ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях; повышение ИР в пределах 0,61-0,70 при наличии дикротической выемки только в одной маточной артерии; повышение ИР более 0,70 при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях.

Заключение. Наиболее полезными и сильными в плане предупреждения преэклампсии являются клинико-анамнестические и иммунологические предикторы, выполняемые до 15 нед. беременности. Инструментальные прогностические маркеры, выполняемые после 20 нед. беременности, служат для подтверждения прогноза возможного развития преэклампсии и для контроля эффективности проводимых лечебных мер.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24>

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, аутоантитела, плацентарный фактор роста, доплерометрия маточных артерий.

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан.

Шахбазова Н. А. — к.м.н., доцент, научный руководитель отдела "Акушерство".

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shahbazova.70@mail.ru

ГРБ — гипертензивные расстройства при беременности, ГГ — гестационная гипертензия, ЗВУР — задержка внутриутробного развития плода, ИР — индекс резистентности, МС — материнская смертность, ПФР — плацентарный фактор роста, ПЭ — преэклампсия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФПН — фетоплацентарная недостаточность, ХГ — хроническая гипертензия.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 07.02.2017

Принята к публикации 09.05.2017

RISK GROUPS FOR PREGNANCY HYPERTENSIVE DISORDERS DEVELOPMENT

Shahbazova N. A.

Aim. Development of clinical, anamnestic, immunological and instrumental prognostic markers of high and low risk of gestational hypertensive disorders.

Material and methods. A range of risk factors was assessed in 220 pregnant women with hypertensive states (main group) and 50 healthy pregnant women (control group). In the pregnant, clinical and anamnestic risk factors of pre-eclampsia were assessed (age, parity, anamnesis of hypertensive disorders, extragenital diseases, etc.), autoantibodies to 12 antigens (by ELI-P test), placental growth factor (PGF) and resistance index (RI) in uterine arteries, by Doppler.

Results. During the study, it was found that clinical and anamnestic factors of high risk of pre-eclampsia are: first pregnancy, chronic hypertension, extragenital pathology in woman, anamnesis of pre- and eclampsia, combination of three and more factors. Preclinical immunological predictors of high risk of pre-eclampsia in the 1st trimester are high titre of autoantibodies to S-100, B-2QP, ANCA (range -65 to +94 units), combined raise of three kinds of antibodies, immunity suppression, PGF level in the blood 50-100 pg/mL — for pre-eclampsia, up to 50 pg/mL — for fetal development delay. Doppler markers of high risk of pre-eclampsia: increase of

RI up to 0,60 and dicrotic notch in both uterine arteries; RI increase 0,61-0,70 with one dicrotic notch only in one uterine artery; increase of RI more than 0,70 and no dicrotic notch.

Conclusion. The most useful and predictive for pre-eclampsia are clinical and anamnestic, as immunological predictors that are revealed within 15 weeks of pregnancy. Instrumental prognostic markers that are explored after 20 weeks are useful for prognosis prediction on possible pre-eclampsia development and for control of treatment efficacy.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24>

Key words: pre-eclampsia, risk factors, autoantibodies, placental growth factor, dopplerometry of uterine arteries.

SRI of Obstetrics and Gynecology of the Azerbaijan Republic Ministry of Health, Baku, Azerbaijan.

Гипертензивные расстройства при беременности (ГРБ) занимают ведущие позиции среди проблем современного акушерства. Это обусловлено тем, что данная патология оказывает существенное влияние

на показатели как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ГРБ колеблется в широком диапазоне — от 5% до 22% [1]. Этот показатель зависит от многих факторов, прежде всего

от уровня социально-экономического развития страны, этнической принадлежности, роста общей заболеваемости среди женщин, увеличения числа беременных позднего репродуктивного возраста, а также качества и доступности медицинской помощи. Так, частота ГРБ в США составляет 3,7%, материнская смертность (МС) от ее осложнений составляет 16%, причем втрое чаще у темнокожих женщин [2, 3]. Установлено, что в развитых странах темпы роста ГРБ не имеют тенденции к снижению, хотя частота МС несколько снижается благодаря широкому применению магнезиальной терапии и улучшению антенатального ухода.

В развивающихся странах частота ГРБ и МС гораздо выше при сравнении с развитыми странами. Так, частота этой патологии в странах Северной Африки составляет 12%, МС при этом — 20,7% [4]. Частота ГРБ в странах постсоветского пространства составляет 16–30%, в России колеблется в пределах 11,4–13%, а в структуре МС ГРБ занимают 2–3 место и составляют 11,8–14,8% [5].

Доказано, что лечение преэклампсии (ПЭ) и ее осложнений на сегодняшний день малоэффективно, поэтому основными резервами снижения материнской и перинатальной смертности считаются доклиническая диагностика, прогноз и профилактика этой патологии. Несмотря на большое количество гипотез относительно развития ПЭ, ни одна из них не раскрывает ее окончательной причины. Вместе с тем, не вызывает сомнений факт, что основа для развития ПЭ закладывается уже на начальных стадиях беременности.

В последние годы во всем мире ведется множество исследований, посвященных изучению и выявлению различных ранних предикторов риска развития ПЭ [6–9]. После обобщения данных многочисленных исследований зарубежных авторов установлены наиболее частые клиничко-анамнестические факторы ГРБ. Среди них первая беременность, наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе, возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет, интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет, отягощенный семейный анамнез по ПЭ, многоплодная беременность, экстрагенитальные заболевания матери и др. Однако надо отметить, что ГРБ осложняют течение беременности также у женщин без факторов риска. Поэтому внимание исследователей в последние годы обращено к поиску новых лабораторных и инструментальных предикторов ПЭ. С целью прогнозирования развития ПЭ было предложено измерение на ранних сроках беременности и позже различных биологических, биохимических и биофизических маркеров, основываясь на основных патогенетических механизмах развития патологии: активации эндотелиальных клеток, изменении плацентарной перфузии и процессов коагуляции и т.д. [10–13]. Но несмотря на их патогенетиче-

ское участие в развитии ГРБ, часто полученные тесты имели низкую чувствительность и низкое положительно-прогностическое значение для оценки риска развития ПЭ. Поэтому в настоящее время ещё не разработаны надежные и экономичные скрининговые методы доклинической диагностики ПЭ.

Хотелось бы отметить, что в Азербайджанской Республике проблема ГРБ постоянно находится в центре внимания акушеров-гинекологов, руководителей учреждений родовспоможения и Министерства здравоохранения. На сегодняшний день, частота этой патологии составляет примерно 16% и в структуре МС занимает второе место (29,2%, данные 2015г). То есть, показатели МС довольно высоки по сравнению со странами бывшего постсоветского пространства, а также ряда стран Центральной Азии, Кавказа и Латинской Америки. Надо сказать, что сведения о частоте, течении и исходах беременности для матери и плода при гипертензивных нарушениях по республике немногочисленны. Нет научных данных относительно значимости различных клиничко-анамнестических и иммунологических факторов риска развития этой патологии. Все это предопределило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования: разработка клиничко-анамнестических, иммунологических и инструментальных прогностических маркеров высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств в период гестации.

Материал и методы

В настоящем исследовании мы обследовали 220 женщин с различными ГРБ (I основная группа), контрольную группу составили 50 женщин с нормально протекающей беременностью без гипертензии.

Диагноз выставлялся согласно МКБ 10-го пересмотра, применяемой в Азербайджанской Республике с 2009г. Пациентки основной группы в зависимости от формы и степени тяжести ГРБ были разделены на 3 подгруппы:

1 подгруппа — гестационная гипертензия (ГГ) — 104 (47,3%);

2 подгруппа — преэклампсия — 89 (40,5%);

3 подгруппа — хроническая гипертензия (ХГ) — 27 (12,3%).

У всех беременных оценивалось наличие факторов риска развития ПЭ — возраст, паритет, гипертензивные нарушения при предыдущих беременностях, отягощенный семейный анамнез по гипертензии, временной интервал между беременностями, бесплодие, многоплодие, экстрагенитальные заболевания (заболевания почек, печени, сердечно-сосудистые болезни, эндокринная патология и др.). Изучались общая иммунологическая реактивность организма и уровень в крови аутоантител методом твердофаз-

Таблица 1

**Частота встречаемости клинико-анамнестических факторов риска
в зависимости от формы и степени тяжести гипертензивных состояний**

Факторы риска гипертензивных состояний	Гестационная гипертензия (n=104) 1		Преэклампсия (n=89) 2		Хроническая гипертензия (n=27) 3		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Первая беременность	87	83,6	52	58,4	15	55,6	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Наличие преэклампсии и эклампсии в анамнезе	10	9,6	35	39,3	9	33,3	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Интервал между родами до 2-х лет и свыше 10 лет	16	15,4	-		10	37,0	1-3<0,05
Отягощенный семейный анамнез по преэклампсии	19	18,3	11	12,4	8	29,6	1-2>0,05 1-3>0,05 2-3<0,05
Бесплодие в анамнезе	17	16,3	9	10,1	3	11,1	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет	10	9,6	12	13,5	5	18,5	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
ИМТ >35	10	9,6	25	28,1	13	48,1	1-2<0,05 1-3<0,01 2-3<0,05
Многоплодная беременность	9	8,7	7	7,9	-		1-2>0,05
Экстрагенитальные заболевания матери	21	20,2	16	17,9	26	96,3	1-2>0,05 1-3 <0,01 2-3<0,01

ного иммуноферментного анализа ЭЛИ-П-Комплекс-12. Этот набор определяет аутоантитела класса IgG к 12 следующим антигенам: хорионическому гонадотропину, ДНК, В2-гликопротеину, ревматоидному фактору, коллагену, антигену сперматозоидов SPR-06, белкам S100, антигену тромбоцитов TrM-03, антигену эндотелия сосудов ANCA, инсулину, тиреоглобулину и антигену почек KiM-05 [14]. В работе методом иммуноферментного анализа изучался также уровень плацентарного фактора роста (ПФР) — доклинического маркера ПЭ. Среди инструментальных методов мы применяли УЗИ и доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях с вычислением индекса резистентности (ИР). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической исследуемой выборки (М), минимального (min) и максимального (max) значения ряда. Для оценки различий между сравниваемыми группами использовался непараметрический критерий Уайта (W-критерий). Для оценки связи между качественными признаками применялся критерий

Пирсона χ^2 . При доказательстве достоверности различия сравниваемого признака с целью уточнения его прогностической значимости для исхода беременности были определены следующие показатели прогностической характеристики: чувствительность (Sensitivity, Se), специфичность (Specificity, Sp) диагностического признака, прогностическая ценность отсутствия признака (Negative predictive value, PV-) и прогностическая ценность присутствия признака (Positive predictive value, PV+).

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-анамнестических данных установил, что средний возраст беременных основной группы составил 29,5 лет, причем 12,5% обследованных были в возрасте старше 35 лет. Первородные составили 70%, что в 1,6 раз чаще ($p<0,01$) по сравнению с контролем. Изучение акушерского анамнеза повторнородящих показало наличие ПЭ и эклампсии в прошлом у 24,5% беременных основной группы и ни у одной пациентки из группы контроля, интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет у беременных с гипертензией почти в 2 раза был чаще по отношению к здоровым беременным.

Отягощенный семейный анамнез по ПЭ встречался у 17,3% беременных с гипертензией, что в 2,1 раза выше по сравнению с контролем. Анализ гинекологического анамнеза показал, что у 9,1% беременных отмечалось первичное, в 4,1% случаев — вторичное бесплодие.

Рассматривая возраст беременных до 18 и свыше 35 лет как фактор риска ПЭ, установлена статистически достоверная разница в группах наблюдения (в 2 раза выше в основной группе, $p < 0,05$). Многоплодие в основной группе встречалось почти в 4 раза чаще контроля ($p < 0,05$).

Изучение соматического статуса выявило статистически достоверную высокую частоту сопутствующей патологии у пациенток основной группы: ожирение различной степени тяжести (индекс массы тела > 35) — 48 (21,8%, $p < 0,01$), заболевания почек и мочевыделительных путей — 22 (10%), сердечно-сосудистая патология — 14 (6,4%), эндокринные заболевания — 18 (8,2%), хронический холецистит — 9 (4,1%). Наличие одного фактора риска определялось у 58 беременных (37,7%), сочетание двух факторов — у 50 (32,5%), трех и более — у 46 (29,8%). При сочетании трех и более факторов частота ПЭ достоверно почти в 3 раза превалирует над ГГ и почти в 2 раза — над ХГ.

Таким образом, полученные данные показали наличие факторов риска развития ГРБ у обследованных основной группы в 70% случаев (154 беременные), большинство женщин были первобеременными и каждая третья имела отягощенный соматический статус. Мы изучили частоту встречаемости отдельных клинко-анамнестических факторов риска в зависимости от формы и степени тяжести ГРБ (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что наиболее значимыми факторами риска ГРБ являются первая беременность, наличие экстрагенитальной патологии у беременной, а также наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе. Причем при ХГ ведущая роль принадлежит таким факторам риска, как отягощенный соматический статус (96,3%), первая беременность (55,6%) и ожирение различной степени (48,1%). При ПЭ на первый план вышли такие факторы риска, как первая беременность (58,4%) и наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе (39,3%), а ГГ чаще всего встречалась среди первобеременных женщин (83,6%).

Вместе с тем оказалось, что у каждой третьей пациентки с ГРБ клинко-анамнестические факторы риска отсутствовали (30%) и, соответственно, развитие патологии у них изначально не предполагалось. Поэтому следующим этапом нашей работы стало установление возможных ранних иммунологических маркеров ПЭ методами ЭЛИП-тестов. Оказалось, что нормальное состояние иммунитета в основной группе наблюдалось у 71 беременной (32,3%), иммуноактивация — у 38 (17,3%), иммуносупрессия —

в 111 (50,5%) случаев. Анализ изменений содержания аутоантител основной группы показал, что у 40 пациенток (18,2%) показатели иммунограммы находились в пределах нормы, в 81,8% (180 женщин) случаев имели место нарушения в уровнях различных аутоантител. Следует отметить, что изолированное повышение одного показателя отмечалось у 13,4%, двух показателей — у 30,6%, трех и более — у 56% пациенток. Количественная оценка содержания аутоантител показала, что при ГГ и ПЭ наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня антител к *B-2QP*, *S-100* и *ANCA*. Так, содержание антител к *ANCA* при ГРБ было почти в 6 раз выше при сравнении со здоровыми беременными, уровень антител к *S-100* и *B-2QP* превосходил аналогичные параметры в контрольной группе примерно в 5 и 4 раз, соответственно. Уровень других антител практически не менялся и не отличался от показателей контрольной группы. Снижение иммунологической реактивности организма в основной группе обследованных отмечалось почти в 3 раза чаще по сравнению с группой контроля. В работе нами было изучено также изменение иммунологических показателей у беременных с ГРБ в зависимости от степени тяжести патологии. В результате проведенных исследований выявлена прямая зависимость между степенью тяжести ГРБ и количественным содержанием аутоантител. Оказалось, что у беременных с ГГ уровень аутоантител не выходил за пределы диапазона от -30 до +30 усл. ед., в то время как ПЭ сопровождалась значительным изменением количества этих аутоантител (от -65 до +94 усл. ед.).

У беременных с ПЭ уровень аутоантител к *S-100*, *B-2QP* и *ANCA* почти в 1,5 раза выше по сравнению с пациентками с ГГ ($p < 0,05$).

Изучение уровня ПФР в крови показало, что ГРБ сопровождается снижением уровня ПФР в 4 раза по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,01$). Степень тяжести ГРБ обратно пропорциональна уровню ПФР в крови беременных, а при ГРБ, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода концентрация ПФР минимальна. В работе также была изучена степень изменения ПФР в зависимости от наличия или отсутствия ЗВУР плода. Исследования показали, что при ГРБ, сопровождающихся ФПН и ЗВУР плода (60 беременных) концентрация ПФР в крови достоверно в 2,4 раза ниже по сравнению с беременными, у которых гипертензивный синдром протекает без ЗВУР плода. Мы установили количественный уровень ПФР, который может служить прогностическим маркером ПЭ — это уровень ПФР в пределах 50-100 пг/мл, а прогностическими критериями ЗВУР плода на фоне ПЭ — ПФР в крови до 50 пг/мл. Таким образом, ПФР является ранним и высокоинформативным прогностическим маркером ФПН при

Таблица 2

Параметры кровотока в маточных артериях при преэклампсии в зависимости от значения индекса резистентности

Кровоток в маточной артерии	Параметры ИР при преэклампсии (n=89)					
	0,48-0,60		0,61-0,70		0,71-0,98	
	(n=27)		(n=33)		(n=29)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Отсутствие дикротической выемки при снижении кровотока	1	3,7	2	6,1	18	62,1
Наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях	23	85,2	7	21,2	6	20,7
Наличие дикротической выемки в одной маточной артерии	3	11,1	24	72,7	5	17,2

ГРБ. Своевременная диагностика и прогнозирование синдрома гипертензии и ФПН у беременных группы высокого риска послужит реальным резервом на пути к снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Данные УЗИ подтвердили, что ГРБ сопровождается ФПН в 27,3% случаев, причем наиболее выраженные изменения характерны для ПЭ. Ранними ультразвуковыми признаками ФПН, которые носят компенсаторный характер, являются изменения в плаценте в виде ее утолщения — у 75% и кистозных расширений — у 71,4% пациенток.

Ультразвуковыми признаками ФПН при гипертензивных нарушениях в стадии субкомпенсации являются уменьшение толщины плаценты (18,0%) и преждевременное ее старение (51,4%). Поздними ультразвуковыми критериями ГРБ являются снижение амниотического индекса — у 67,5% и ЗВУР плода по данным биометрии (48,1%), что говорит о декомпенсации фетоплацентарного комплекса и необратимости патологического процесса. Таким образом, относительно ранними ультразвуковыми признаками риска развития ГРБ являются изменения в плаценте (утолщение и кистозные расширения), по остальным параметрам ультразвуковые критерии нельзя отнести к ранним доклиническим маркерам этой патологии, позволяющим предотвратить развитие ФПН и повлиять на улучшение течения гестационного процесса.

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока в основной группе выявило снижение его в 100% случаев с более выраженными изменениями в левой маточной артерии и наличием дикротической выемки у 55,9% беременных. Для того чтобы выявить доплерометрические прогностические критерии ПЭ мы разделили пациенток этой группы (89 беременных) на три подгруппы по уровню значения индекса резистентности (ИР) — наиболее информативного показателя нарушения кровотока: 1 подгруппа — 0,48-0,60 (27 беременных), 2 подгруппа — 0,61-0,70 (33 пациентки), 3 подгруппа — 0,71-0,98 (29 беременных). Была изучена зависимость между степенью повышения ИР при ПЭ и наличием или отсутствием дикротической выемки в маточных артериях (табл. 2).

Оказалось, что при повышении ИР в диапазоне 0,48-0,60 у большинства пациенток (85,2%) наличие дикротической выемки отмечалось в обеих маточных артериях, повышение ИР в пределах 0,61-0,70 у 72,7% беременных с ПЭ сопровождалось наличием дикротической выемки только в одной маточной артерии, и наконец, при максимальном уровне ИР в диапазоне 0,71-0,98 у 62,1% беременных ПЭ развивалась при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях. Результаты исследования позволили нам рассматривать полученные данные как прогностические доплерометрические маркеры преэклампсии.

В ходе исследования мы изучили прогностическую значимость доклинических клинко-анамнестических и иммунологических маркеров в диагностике ГРБ. Оказалось, что все методы доклинического прогноза развития ГРБ довольно эффективны. Так, прогностическая ценность клинко-анамнестических маркеров при определении риска развития ГРБ составила 84,0%; прогностическая значимость маркеров по ЭЛИП-тесту составила — 84,8%, прогнозирование ГРБ по уровню ПФР возможно в 95,9% случаев. Все эти методики характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (в пределах 72,4-96,6%), что важно для практического применения их в клинике.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволили нам выделить целый ряд анамнестических, клинческих, иммунологических и инструментальных факторов риска развития ПЭ.

Факторы **высокого риска** развития ПЭ и тяжелых форм патологии:

Клинко-анамнестические прогностические маркеры (I триместр)

- первая беременность,
- наличие хронической гипертензии,
- наличие экстрагенитальной патологии у беременной,
- наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе,
- сочетание трех и более клинко-анамнестических факторов риска.

Иммунологические прогностические маркеры (I триместр)

- высокий титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -65 до +94 усл. ед.).
- сочетанное повышение всех трех видов аутоантител (S-100, B-2QP, ANCA).
- иммуносупрессивное состояние общей иммунореактивности организма.
- уровень ПФР в крови в пределах 50-100 пг/мл — для преэклампсии и до 50 пг/мл — для ЗВУР плода на фоне ПЭ.

Инструментальные прогностические маркеры (II триместр)

- снижение маточно-плацентарного кровотока с более выраженными изменениями в левой маточной артерии и наличие дикротической выемки.
- ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях, ИР в пределах 0,61-0,70 и наличие дикротической выемки в одной из маточных артерий, ИР более 0,70 и отсутствие дикротической выемки в маточных артериях.
- кистозные расширения и утолщение плаценты при УЗИ.

Факторы низкого риска развития преэклампсии:

Клинико-анамнестические прогностические маркеры (I триместр)

- Интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет,
- бесплодие в анамнезе,
- возраст беременной свыше 35 лет,
- отягощенный по ПЭ семейный анамнез,
- ИМТ более 35,
- многоплодная беременность,
- наличие одного или сочетание двух клинико-анамнестических факторов риска ГРБ.

Иммунологические прогностические маркеры (I триместр)

- низкий и средний титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -30 до +30 усл. ед.).

- наличие одного или сочетание двух иммунологических маркеров.

- нормальная иммунореактивность организма или состояние иммуноактивации

- уровень ПФР в крови свыше 100-150 пг/мл.

Инструментальные прогностические маркеры (II триместр)

- снижение маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии маточных артерий: ИР в пределах 0,48-0,70 и отсутствие дикротической выемки, ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в одной из маточных артерий.

- отсутствие признаков фетоплацентарной недостаточности по УЗИ.

Обследование всех беременных желательно проводить до 15 нед. беременности (при первом визите беременной), чтобы выявить пациенток с высоким риском развития гипертензии и предложить им оптимальный протокол лечения на ранних сроках беременности (т.к. доказана эффективность терапии только при раннем ее начале — до 16 нед.). Поэтому из предложенных нами прогностических маркеров наиболее полезными и сильными в плане предупреждения ПЭ являются клинико-анамнестические и иммунологические прогностические предикторы, выполняемые в первом триместре беременности. Инструментальные прогностические маркеры, выполняемые после 20 нед. беременности, могут быть полезны для подтверждения прогноза возможного развития ПЭ и для контроля эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Раннее выявление прогностических иммунологических и клинико-анамнестических маркеров позволит уже в первом триместре выделить среди беременных группу риска по развитию гипертензии. Дальнейшее углубленное обследование этих женщин даст возможность начать профилактику гипертензивных расстройств с начала беременности, вести мониторинг состояния матери и плода и улучшить исходы беременности.

Литература

- Hypertensive Disorders in Pregnancy (HDP) Guideline Summary, NY State Department of Health, 2013.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Obstet Gynecol*. 2013; 25 (2): 124-32. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5
- Ghulmiyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36 (1): 56-9. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health* 2014; 2 (6): 323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Sidorova IS, Phillippe OS, Nikitina NA, et al. Causes of maternal deaths from preeclampsia and eclampsia in 2013. *Obstet Gynecol* 2015; 4: 11-18. (In Russ.) Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. и др. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году. *Акуш и гинек* 2015, 4: 11-18.
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al. Genetic variants in preeclampsia: a metaanalysis. *Human Reproduction Update* 2013; 3 (19): 289-303.
- Vettorazzi J, Torres FV, De Avila TT, et al. Serum S100 B in pregnancy complicated by preeclampsia: case-control study. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2: 101-5.
- Wu P, van den Berg C, Alfrevic Z, et al. Early pregnancy biomarkers in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23035-56. DOI: 10.3390/jms160923035.
- Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34 (7): 618-27. DOI: 10.1002/pd.4397.
- Johanes C. Mose. The role of maternal and fetal Doppler in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 242.
- Redman CWG. Diagnostic and predictive accuracy of placental growth factor in suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 241.
- Anderson UD, Gram M, Ranstam J, et al. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6 (2): 103-9.
- Muminova KT, Wavina OB, Polushkina ES. The search for new preeclampsia markers. *Obstet Gynecol* 2016; 7: 41-5. (In Russ.) Муминова К.Т., Вавина О.В., Полушкина Е.С. и др. Поиск новых маркеров преэклампсии. *Акуш и гинек* 2016, 7: 41-5.
- Poletaev AB, Morozov SG. ELIP-test methods to assess the reproductive health of women of fertile age. *M. Medicine* 2001; 16 p. (In Russ.) Полетаев А.Б., Морозов С.Г. Методы ЭЛИП-тестов в оценке состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. *М. Медицина* 2001; 16с.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОГО СТРЕССА

Дюжева Е. В.^{1,2}, Пономарев С. Б.¹

Цель. Выявление особенностей формирования артериальной гипертензии (АГ) в условиях воздействия стрессоров пенитенциарной среды.

Материал и методы. Обследовано 107 человек из числа лиц, впервые содержащихся в местах лишения свободы, сопоставимых по возрасту и полу — практически здоровых молодых мужчин в возрасте 25–36 лет. Изучена взаимосвязь данных психологического тестирования и показателей суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления (АД), вариабельности ритма сердца у трех групп обследуемых, сформированных в зависимости от срока их содержания в местах лишения свободы.

Результаты. Установлено, что психоэмоциональное состояние в первый месяц содержания в местах лишения свободы характеризуется высоким уровнем ситуативной, личностной тревожности и преобладанием депрессивной симптоматики. Это сопровождается появлением патологических нарушений ритма и проводимости сердца. С увеличением срока содержания в местах лишения свободы уровень тревожности и депрессии достоверно снижается. При этом, анализ вариабельности ритма сердца показывает значимое снижение вклада LF (%) и преобладание вклада VLF (%) в структуре волнового спектра. Показатели суточного мониторирования АД выявляют значимое повышение величины АД на более поздних сроках заключения. Уровень АД в дневной период обнаруживает прямую взаимосвязь с параметром “срок содержания в местах лишения свободы”, а в ночной период — с уровнем ситуативной тревожности.

Заключение. В условиях длительного пенитенциарного стресса одним из выявленных механизмов формирования АГ становится ослабление симпатической модуляции в вегетативной иннервации сердца и снижение барорефлекторной чувствительности. Увеличение срока содержания в местах лишения свободы и уровня ситуационной тревожности являются специфическими факторами пенитенциарной среды, которые оказывают влияние на формирование АГ у молодых клинически здоровых мужчин.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-25-31>

Ключевые слова: пенитенциарный стресс, артериальная гипертензия, осужденные.

¹ФКУ Научно-исследовательский институт ФСИН России, Москва; ²ФГБУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия.

Дюжева Е. В.* — с.н.с. филиала НИИ, аспирант, Пономарев С. Б. — д.м.н., профессор начальник филиала, главный внештатный кардиолог ФСИН России, заслуженный врач Российской Федерации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ele5055@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВРС — вариабельность ритма сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МЛС — места лишения свободы, СИЗО — следственный изолятор, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СМ ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система.

Рукопись получена 13.04.2017

Рецензия получена 05.05.2017

Принята к публикации 23.05.2017

SPECIFICS OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN PENITENTIARY STRESS CIRCUMSTANCES

Dyuzheva E. V.^{1,2}, Ponomarev S. B.¹

Aim. To reveal the specifics of arterial hypertension (AH) development under the circumstances of penitentiary stress.

Material and methods. Totally, 107 patients included, among the persons first time imprisoned, comparable by age and gender — almost healthy young males 25–36 y.o. The relation studied, of psychological test and 24-hour blood pressure (BP) profile and Holter ECG, as heart rate variability, in three groups of participants formed depending on the duration of imprisonment.

Results. It was found that psychoemotional state during the first month of imprisonment is characterized by a high level of situational, personality anxiety with predominant depressive symptomatic. This is followed by heart conduction and rhythm pathology. With the time of imprisonment, level of anxiety and depression declines. Also, heart rhythm variability analysis shows significant decrease of value of LF (%) and predominance of VLF (%) in the wave spectrum. The parameters of 24-hour BP show a significant increase of BP at later periods of imprisonment. Daytime BP level shows direct relation with the parameter “duration of imprisonment”, and nocturnal BP — with the level of situational anxiety.

Conclusion. Under the circumstances of penitentiary stress, one of the revealed mechanism of AH development is weakening of sympathetic modulation of vegetative innervation of the heart and decline of baroreflex sensitivity. Increase of the duration of imprisonment and of the level of situational anxiety are the specific factors of penitentiary circumstances that influence AH development in young clinically healthy men.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-25-31>

Key words: penitentiary stress, arterial hypertension, convicts.

¹SRI of the Federal Penitentiary Service, Moscow; ²Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health, Izhevsk, Russia.

Известно, что, впервые оказавшись в условиях принудительной социальной изоляции, на протяжении всего срока содержания в местах лишения свободы (МЛС), человек подвергается значительному стрессовому воздействию факторов пенитенциарной

среды. Это способствует формированию комплекса психологических переживаний с последующей дисрегуляцией вегетативных, метаболических и нейроэндокринных процессов [1], что в долгосрочной перспективе приводит к патологическим поведенческим

реакциям и изменениям основных физиологических регулирующих систем, в первую очередь — сердечно-сосудистой [2].

По данным исследователей, в начальном периоде изоляции от общества заключенные подвержены депрессии, сопровождающейся чувством одиночества, скукой, раздражительностью, вялостью, снижением активности, ослаблением воли, безразличием к окружающему, а также беспокойству с сильными страхами и чувством тревоги [3]. Длительность такого периода составляет в среднем 3–6 мес. [4].

Дальнейшие наблюдения показывают, что подследственные становятся более спокойными в поведенческом плане, используя такие адаптивные формы поведения, как соблюдение режима содержания и установление связей с тюремным сообществом с целью приспособления к новым условиям проживания. В этом периоде, наряду со снижением уровня ситуативной тревожности, уменьшается количество ауто- и гетероагрессий, психических нарушений и соматических жалоб заболеваний [4].

В течение последующего периода (срок отбывания наказания не менее трех лет) проявления пенитенциарного стресса характеризуются, с одной стороны, возникновением реакций психосоматического характера в виде обострения уже имеющихся различных хронических психосоматических заболеваний, а, с другой стороны, сопровождаются появлением и развитием новых болезней, в частности таких, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) [5].

Таким образом, в условиях воздействия пенитенциарных стрессоров осужденные последовательно проходят в своем развитии все стадии адаптационного синдрома, на заключительном этапе которого стресс-реакция, изначально имевшая защитно-приспособительный характер, трансформируется в свою противоположность — патогенный фактор, приводящий к “срыву” адаптации и, в конечном счете, формированию артериальной гипертензии (АГ), ИБС и других заболеваний [5]. Это подтверждают статистические данные, свидетельствующие о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наряду с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, вносят наибольший вклад в структуру причин смертности среди осужденных в российской пенитенциарной системе [6].

Из сказанного следует, что проблема влияния пенитенциарного стресса на возникновение и развитие АГ представляет значительный интерес, что обуславливает необходимость проведения научно-исследовательских работ по выявлению особенностей формирования АГ в условиях лишения свободы с целью разработки системы ее профилактики и лечения.

Материал и методы

В условиях содержания в следственном изоляторе (СИЗО) было обследовано 107 человек (следственно-арестованные, осужденные), составивших три группы наблюдения. Первая группа обследованных включала 38 мужчин, впервые задержанных и содержащихся в СИЗО не более 1 мес. (следственно-арестованные). Вторая группа включала 32 впервые задержанных мужчины, содержащихся в СИЗО в течение 6–12 мес. (следственно-арестованные). Третья группа включала 37 мужчин, впервые отбывающих наказание в течение 3 лет и более (осужденные).

Средний возраст обследуемых в каждой группе составил $25,1 \pm 6,1$ лет, $29,4 \pm 6,4$ лет, $27,9 \pm 7,1$ лет, соответственно. Критериями включения в группы также стали: отсутствие жалоб за время содержания в СИЗО, отсутствие хронической соматической и психической патологии, установленные из анамнеза (в т.ч. алкоголизма и наркотической зависимости) и за время периодических медицинских осмотров, отсутствие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при проведении первичного врачебного обследования.

Исследование включало оценку психоэмоционального статуса и функционального состояния ССС респондентов трех групп.

Для оценки психоэмоционального статуса проводилось тестирование по опроснику Спилбергера-Ханина с определением показателей ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ), а также выявление депрессивного состояния по опроснику недельной депрессии Бека (BDI). При этом, уровень тревожности до 30 баллов характеризовался как низкий, 31–44 балла — умеренный, 45 и более — высокий. По шкале депрессии определялось: 0–1 балл — отсутствие депрессии, 2–3 балла — низкий уровень депрессии, 4 балла — ниже среднего уровень депрессии, 5–6 баллов — средний уровень депрессии, 7 баллов — выше среднего уровень депрессии, 8–9 баллов — высокий уровень, 10 и более баллов — очень высокий уровень депрессии.

Исследование функциональных параметров сердечно-сосудистой системы проводилось в ходе суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ), суточного мониторирования АД (СМАД) и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) за 24-часовой период.

СМ ЭКГ и исследование ВРС за 24 часа проводилось с использованием кардиореγράφатора аппаратно-программного комплекса суточного мониторирования ЭКГ “Миокард-Холтер-2” производства ООО “НИМП ЕСН”, г. Саров.

Анализ данных проводился в соответствии с Национальными российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике, принятых на пленарном заседании Российского национального конгресса кардиологов 27 сентября 2013г, Санкт-Петербург [7].

В ходе СМ ЭКГ оценивались частота регистрации ЭКГ-нарушений возбудимости, проводимости и автоматизма сердечной мышцы — над- и желудочковых экстрасистол, эпизодов атриовентрикулярных блокад, пароксизмальной тахикардии.

Состояние вегетативной нервной системы и механизмов регуляции сердечной деятельности изучалось в ходе оценки временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). В оценке ВРС использовалась генеральная (24 ч) выборка RR интервалов, полученная в ходе СМ ЭКГ. Согласно международным стандартам, для анализа были взяты только записи, источником ритма в которых являлся синусовый узел.

В ходе временного анализа оценивались параметры переменных: SDNN — стандартное отклонение всех RR-интервалов; SDNNindex — средняя всех стандартных отклонений нормальных интервалов R-R для 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения; SDANNindex — среднее 5-минутных стандартных отклонений NN-интервалов, отражающее вариабельность с цикличностью менее 5 мин; RMSSD — среднее квадратичное отклонение разницы между смежными RR-интервалами; pNN50 — % последовательных интервалов RR, разность между которыми превышает 50 мс.

При проведении спектрального анализа оценивалась структура волнового спектра в %, включающая 4 диапазона частот [7]: высокочастотный (HF) — волны от 0,15 до 0,40 Гц; низкочастотный (LF) — волны 0,04-0,15 Гц; очень низкочастотный (VLF) — волны 0,0033–0,04 Гц; сверхнизкочастотный (ULF) — волны до 0,0033 Гц.

Анализировалось также отношение низких компонентов волнового спектра к высокочастотным (LF/HF), отражающее уровень вагосимпатического баланса.

СМАД проводилось с помощью портативного аппарата для автоматического неинвазивного измерения артериального давления и частоты пульса, выпускаемого под торговой маркой BPLab производства ООО “Петр Телегин”, г. Нижний Новгород.

При анализе данных, полученных при СМАД, изучались следующие параметры: средние значения систолического и диастолического артериального давления за дневной и ночной период (Ср.САДд и Ср.ДАДд, Ср.САДн и Ср.ДАДн), суточный индекс (СИ) или степень ночного снижения систолического и диастолического артериального давления (СНС-САД, СНСДАД), индекс времени систолического и диастолического АД днем и ночью (ИВСАДд, ИВДАДд, ИВСАДн, ИВДАДн), вариабельность САД и ДАД (ВСАДд, ВДАДд, ВСАДн, ВДАДн), скорость утреннего подъема САД и ДАД (СУПСАД, СУПДАД), величина утреннего подъема САД и ДАД (ВУПСАД, ВУПДАД), среднее пульсовое АД (Ср.ПАД). Дневной

период включал время мониторингирования с 7.00 до 22.59 ч, ночной период — с 23.00-6.59 ч.

Нормированные величины для таких показателей СМАД, как индекс времени, вариабельность АД, скорость утреннего подъема АД в настоящее время являются дискуссионными [8]. По некоторым данным, ИВСАД и ИВДАД у здоровых лиц не должен превышать 25-30%, вариабельность для САД — 15 мм рт.ст. днем и ночью, для ДАД — 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью, СУПСАД — не более 10 мм рт.ст./ч, а СУПДАД — 6 мм рт.ст./ч [9]. Выраженность суточного профиля АД характеризуют СНССАД и СНСДАД или СИ. Выделяют четыре типа суточного профиля АД, в соответствии с которыми пациенты делятся на категории: дипперы (dippers) — СИ составляет 10-20%, нон-дипперы (non-dippers) — СИ менее 10%, овер-дипперы (over-dippers) — СИ более 20% и найт-пикеры (night-peakers) — СИ <0 [9].

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ Excel 2007 и “SPSS V17.0”. Оценка значимости различий средних проводилась с помощью критерия Стьюдента. Различия при уровне $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми показателями внутри каждой группы, с учетом объема групп обследования ($n > 30$) и распределением показателей близких к нормальному, применялась параметрическая линейная корреляция по Пирсону с вычислением коэффициента линейной корреляции (r). Для оценки взаимосвязей между показателями несвязанных выборок (трех групп) использовались методы непараметрической статистики с вычислением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

В ходе тестирования с использованием опросника Спилбергера-Ханина было выявлено, что обследуемые I группы, впервые содержащиеся в СИЗО в течение 1 месяца, в сравнении с респондентами II и III групп с более длительными сроком содержания в МЛС, имели достоверно самый высокий уровень СТ ($p_{I-II}=0,001$, $p_{I-III}<0,001$), ЛТ ($p_{I-II}=0,021$, $p_{I-III}=0,004$) и депрессии ($p_{I-II}<0,001$, $p_{I-III}<0,001$) (табл. 1). Между респондентами II и III групп статистически значимых различий по этим показателям выявлено не было.

При оценке функционального состояния ССС определено, что наибольшая частота нарушений ритма и проводимости встречалась у обследованных мужчин I группы. Из них, чаще других выявлялись комбинированные нарушения ритма — 55,2% (21 чел.), включающие в себя одиночные суправентрикулярные (СВЭ) и желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), изолированные СВЭ — 21,2% (8 чел.), пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ) —

Таблица 1

Уровень тревожности и депрессии у клинически здоровых мужчин на разных сроках содержания в МЛС

	I группа (M±m) n=38	II группа (M±m) n=32	III группа (M±m) n=37	p
СТ	55,4±2,1	43,6±1,9	42,2±1,5	$p_{I-II}=0,001$ $p_{I-III}<0,001$
ЛТ	46,1±2,5	38,8±2,2	38,5±1,7	$p_{I-II}=0,021$ $p_{I-III}=0,004$
Депрессия	5,8±0,2	4,8±0,2	4,7±0,2	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$

Таблица 2

Показатели временного и спектрального анализа ВРС у клинически здоровых мужчин на разных сроках содержания в МЛС

	I группа (M±m) n=38	II группа (M±m) n=32	III группа (M±m) n=37	p
Показатели временного анализа				
SDNN, мс	165,8±8,6	179,2±8,9	171,1±7,5	нд
SDNNi, мс	75,1±3,64	72,2±3,6	72,0±2,9	нд
SDANNi, мс	156,8±6,8	168,6±1,1	163,6±8,08	нд
RMSSD, мс	47,6±4,2	45,5±4,1	46,2±3,2	нд
pNN50, %	16,2±2,02	15,8±2,0	15,2±1,9	нд
Структура волнового спектра				
HF (%)	38,9±1,5	39,5±2,0	39,7±2,1	нд
LF (%)	36,7±1,2	32,1±1,3	32,8±1,4	$p_{I-II}=0,015$ $p_{I-III}=0,036$
VLF (%)	24,3±1,7	29,9±1,4	29,4±1,5	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}<0,05$
LF/HF	1,0	1,0	1,2	нд

Примечание: нд — нет данных.

10,5% (4 чел.) и нарушения проводимости по типу атриовентрикулярной блокады I степени — 13,1% (5 чел.). У обследуемых мужчин II группы комбинированные нарушения ритма (СВЭ и ЖЭ) встречались в 56,6% случаев, изолированные ЖЭ — 15,4%, СВЭ — 21,7%, отсутствие нарушений ритма и проводимости — 6,3%, СВТ и нарушения проводимости не регистрировались. Среди респондентов III группы комбинированные нарушения ритма сердца (СВЭ и ЖЭ) и СВЭ встречались более часто — 60% и 35,1%, соответственно, изолированные ЖЭ — 2,7%, отсутствие нарушений ритма и проводимости — 2,7%, СВТ и нарушения проводимости также не регистрировались.

В ходе анализа ВРС значения показателей временного анализа за сутки у респондентов всех трех групп оказались в пределах рекомендованных величин [7] и характеризовали ВРС пациентов как нормальную.

Спектральный анализ определил значимое преобладание вклада в волновую структуру спектра

Таблица 3

Показатели СМАД у клинически здоровых мужчин на разных сроках содержания в МЛС

	I группа (M±m) n=38	II группа (M±m) n=32	III группа (M±m) n=37	p
Ср.САДд, мм рт.ст.	120,7±1,5	130,8±2,1	130,3±1,7	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$
Ср.ДАДд, мм рт.ст.	75,4±1,4	82,9±1,8	80,2±1,3	$p_{I-II}=0,04$ $p_{I-III}=0,02$
ИВСАДд, %	9,3±2,5	24,0±4,9	20,8±4,5	$p_{I-II}=0,008$ $p_{I-III}=0,03$
ИВДАДд, %	14,1±3,3	31,5±6,8	13,6±1,9	$p_{I-II}=0,017$
ВСАДд, мм рт.ст.	14,2±0,8	11,6±0,7	10,9±0,4	$p_{I-II}=0,05$ $p_{I-III}=0,002$ $p_{II-III}<0,001$
ВДАДд, мм рт.ст.	12,4±0,6	10,0±0,4	10,2±0,3	$p_{I-II}=0,004$ $p_{I-III}=0,006$ $p_{II-III}=0,03$
Ср.САДн, мм рт.ст.	105,6±4,9	115,5±5,3	115,2±2,3	нд
Ср.ДАДн, мм рт.ст.	69,0±1,7	75,2±2,0	67,5±2,0	$p_{I-II}=0,026$ $p_{I-III}=0,003$
ИВСАДн, %	20,8±4,2	33,4±6,3	11,9±2,9	нд
ИВДАДн, %	32,3±5,7	44,2±6,9	12,3±2,6	$p_{I-II}=0,004$
ВСАДн, мм рт.ст.	12,0±0,6	10,1±0,9	10,5±0,6	нд
ВДАДн, мм рт.ст.	10,7±0,7	9,1±0,7	9,5±0,6	нд
ВУПСАД, мм рт.ст.	41,9±3,1	33,1±3,1	40,9±2,0	$p_{I-II}=0,05$
ВУПДАД, мм рт.ст.	38,3±2,4	26,8±2,1	39,3±2,7	$p_{I-II}=0,001$ $p_{I-III}=0,001$
СУПСАД, мм рт.ст./ч	19,2±2,7	9,2±1,8	10,3±1,1	$p_{I-II}=0,026$ $p_{I-III}=0,004$
СУПДАД, мм рт.ст./ч	18,8±2,6	13,8±3,9	14,4±1,6	нд
Ср.ПАД, мм рт.ст.	44,8±0,9	46,9±1,0	49,5±1,0	$p_{I-II}=0,001$ $p_{I-III}=0,05$

Примечание: нд — нет данных.

LF (%) в I группе респондентов в сравнении со II ($p_{I-II}=0,015$) и III группами ($p_{I-III}=0,036$) и увеличение вклада VLF (%) во II и III группах в сравнении с I ($p_{I-II}<0,001$, $p_{I-III}<0,05$) (табл. 2).

Анализ результатов СМАД показал, что с увеличением срока содержания в МЛС выявляются значимые различия: рост величины Ср.САДд и Ср.ДАДд до уровня высокого нормального АД [10] во II и III группах ($p_{I-II}<0,001$, $p_{I-III}<0,001$), а также увеличение значений в этих группах в сравнении с I ИВСАДд ($p_{I-II}=0,008$, $p_{I-III}=0,02$), Ср.ПАД ($p_{I-III}=0,001$) и снижение ВСАДд ($p_{I-II}=0,05$, $p_{I-III}=0,002$), ВДАДд ($p_{I-II}=0,004$, $p_{I-III}=0,006$) и СУПСАД ($p_{I-II}=0,026$, $p_{I-III}=0,004$) (табл. 3).

СИ по данным СМАД характеризовался значимым преобладанием дипперов САД в III группе, чем в I ($p_{I-III}<0,05$), уменьшением нон-дипперов САД ($p_{I-II}<0,05$, $p_{I-III}<0,001$) и нон-дипперов ДАД ($p_{I-II}<0,01$, $p_{I-III}<0,01$) во II и III группах в сравнении с I.

Вместе с тем, в этих группах, в отличие от I, появляются нарушения СИ пациентов по типу “найт-пикер” (табл. 4).

Далее был проведен корреляционный анализ между показателями уровня СТ и ЛТ, ВРС и СМАД, который выявил наличие статистически значимой взаимосвязи:

1) в I группе — между значением VLF волнового спектра и показателями: HF ($r=-0,67$, $p<0,001$), LF ($r=-0,43$, $p=0,017$), СВИ ($r=0,58$, $p=0,001$); между СВИ и ВСАДд ($r=0,63$, $p<0,001$); СТ и САДн ($r=0,37$, $p=0,04$);

2) во II группе — между VLF и показателями: ЦИ ($r=0,68$, $p<0,001$), HF ($r=0,88$, $p<0,001$), СВИ ($r=0,65$, $p=0,001$), СрСАДд ($r=-0,54$, $p=0,008$), СрДАДд ($r=-0,45$, $p=0,03$), ИВСАДд ($r=-0,50$, $p=0,02$), ВСАДн ($r=-0,65$, $p=0,001$), ВДАДн ($r=-0,49$, $p=0,02$), СНССАД ($r=-0,47$, $p=0,02$), СНСДАД ($r=-0,44$, $p=0,03$);

3) в III группе — между VLF и показателями: ЦИ ($r=0,76$, $p<0,001$), HF ($r=-0,82$, $p<0,001$), LF ($r=-0,56$, $p=0,001$), СВИ ($r=0,76$, $p<0,001$), СрСАДд ($r=0,37$, $p=0,04$), ИВСАДд ($r=0,37$, $p=0,04$), СрСАДн ($r=0,36$, $p=0,05$), СрПАД ($r=0,51$, $p=0,004$).

Дальнейший непараметрический корреляционный анализ проводился между всеми исследуемыми показателями, включая анамнестические данные (срок содержания в МЛС). Были выявлены значимые зависимости: слабой степени между показателем “срок содержания в МЛС” и показателями Ср.САДд ($r=0,35$, $p=0,001$) и Ср.ДАДд ($r=0,25$, $p=0,001$); средней степени между параметрами СТ и Ср. САДн ($r=0,51$, $p=0,044$); средней и сильной степени между показателями Ср.САД и Ср.ДАД и значениями ИВСАД, ИВДАД в дневной и ночной период; средней степени отрицательная взаимосвязь между значением СИ и уровнем АД в ночной период (табл. 5).

Обсуждение

Выяснено, что клинически здоровые мужчины, впервые доставленные в СИЗО, со сроком содержания 1 мес. (I группа) испытывают достоверно более высокий уровень депрессии, личностной и ситуационно обусловленной тревожности, чем следственно-арестованные и осужденные II и III групп на более длительных сроках содержания в МЛС. Эти данные согласуются с результатами исследований многих авторов [1, 3, 4].

Анализ данных СМ ЭКГ в нашем исследовании показал, что в период первого месяца содержания под стражей у подозреваемых и обвиняемых регистрируются патологические нарушения ритма и проводимости — короткие эпизоды СВТ и АВ-блокады I степени, в отличие от обследуемых II и III групп.

Известно, что нестойкие пароксизмальные расстройства сердечного ритма и проводимости экстракардиального генеза развиваются, как правило, при

Таблица 4

Частота показателей степени ночного снижения АД у клинически здоровых мужчин на разных сроках содержания в МЛС, %

	I группа (M±m) n=38	II группа (M±m) n=32	III группа (M±m) n=37	p
Диппер САД	33,3%	43,8%	59,4%	$p_{I-III}<0,05$
Диппер ДАД	45,5%	68,7%	46%	$p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}<0,05$
Нон-диппер САД	60,6%	34,3%	24,3%	$p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}<0,001$
Нон-диппер ДАД	45,5%	18,8%	13,5%	$p_{I-II}<0,01$ $p_{I-III}<0,01$
Овер-диппер САД	6,1%	3,1%	11%	нд
Овер-диппер ДАД	9%	-	35,2%	$p_{I-III}<0,01$
Найт-пикер САД	-	18,8%	5,3%	$p_{I-III}<0,01$
Найт-пикер ДАД	-	12,5%	5,3%	нд

Примечание: нд — нет данных.

Таблица 5

Взаимосвязь анализируемых параметров с показателями величины АД за дневной и ночной период

	Ср.САДд	Ср.ДАДд	Ср.САДн	Ср.ДАДн
Срок содержания в МЛС	$r=0,35$ $p=0,001$	$r=0,25$ $p=0,001$	нд	нд
СТ	нд	нд	$r=0,51$ $p=0,044$	нд
SDNN	нд	нд	нд	$r=-0,25$ $p=0,023$
SSDANNi	нд	нд	нд	$r=-0,22$ $p=0,049$
ИВСАДд	$r=0,86$ $p<0,001$	$r=0,72$ $p<0,001$	нд	нд
ИВДАДд	$r=0,61$ $p<0,001$	$r=0,83$ $p<0,001$	нд	нд
ИВСАДн	$r=0,37$ $p<0,001$	$r=0,45$ $p<0,001$	$r=0,73$ $p<0,001$	$r=0,66$ $p<0,001$
ИВДАДн	$r=0,28$ $p<0,001$	$r=0,56$ $p<0,001$	$r=0,59$ $p<0,001$	$r=0,85$ $p<0,001$
ВСАДн	нд	нд	нд	$r=0,24$ $p=0,027$
ВДАДн	нд	$r=0,26$ $p=0,02$	нд	$r=0,24$ $p=0,033$
СНССАД	нд	нд	$r=-0,48$ $p<0,001$	$r=-0,43$ $p<0,001$
СНСДАД	нд	нд	$r=-0,52$ $p<0,001$	$r=-0,58$ $p<0,001$

Примечание: нд — нет данных.

определенной глубине депрессии (преимущественно в начальных ее стадиях), исчезая при нормализации аффективного статуса пациента [11]. Исследования показывают, что эмоции могут провоцировать индукцию аритмий, вызывая нарушение реполяризации

желудочков, играющей важную роль в аритмогенезе [12]. При этом, большинством авторов указывается, что центральная роль в генезе аритмий, в том числе, летальных, принадлежит вегетативной нервной системе, а именно, усилению симпатической иннервации сердца при стрессе [13].

Подтверждением этого в нашем исследовании стали данные спектрального анализа ВРС, которые показали преобладание вклада LF в общей структуре волнового спектра, что может свидетельствовать о доминировании симпатической модуляции в регуляции сердечного ритма у лиц I группы. Дальнейший анализ структуры спектра показал, что с увеличением срока содержания в МЛС преобладающим становится вклад VLF (II и III группы), который в научных исследованиях рассматривается как маркер активации энерго-метаболического уровня вегетативной регуляции, характеризующий выраженность эрготропных влияний надсегментарного отдела вегетативной нервной системы [14].

Мощность колебаний ритма сердца в диапазоне LF-частот рассматривается многими авторами и как маркер барорефлекторной чувствительности [15]. С учетом этого, снижение вклада LF-частот в волновой спектр у респондентов II и III групп, вероятно, приводит к ослаблению барорефлекторной чувствительности и как следствие — недостаточной компенсации отклонений АД от гомеостатического уровня. Как представляется, результатом этого становится значимое увеличение показателей Ср.САД и Ср.ДАД, ИВСАД, ИВДАД за дневной период у обследуемых II и III групп в сравнении с I, выявленных в ходе анализа СМАД.

Многими исследователями показано, что стресс является одним из основных факторов, повышающих АД. Однако, данные наших обследований свидетельствуют о том, что у респондентов II и III групп с более низким уровнем СТ и ЛТ определялось значимое повышение значений САД и ДАД днем в сравнении с I группой. В более раннем исследовании было показано, что это может быть обусловлено механизмом обратной связи между уровнем тревожности и АД, опосредованным барорефлекторной чувствительностью: увеличение АД и последующая активация барорецепторного механизма производят тормозящее действие на мозг, что снижает негативные эмоциональные состояния [16]. По мнению авторов, этот “транквилизирующий” механизм подавления эмоционального напряжения, возникающий при увеличении АД и стимуляции барорецепторного рефлекса, может объяснять некоторые случаи эссенциальной

гипертонии, причины возникновения которой неизвестны [16].

Установленное в ходе анализа ВРС преобладание вклада VLF в волновой спектр во II и III группе свидетельствует о вероятности вовлечения надсегментарного отдела вегетативной нервной системы в регуляцию сердечной деятельности. Это подтверждается выявлением отрицательной взаимосвязи между значением VLF и показателями СрСАДд, СрДАДд, ИВСАДд, ВСАДн, ВДАДн, СНССАД, СНСДАД во II группе, а также достоверным снижением нон-дипперов САД и ДАД во II и III группах, увеличением дипперов САД в III группе и ДАД — во II в сравнении с I. Наличие прямой связи между величиной вклада VLF в волновой спектр и значениями СрСАДд, ИВСАДд, СрСАДн, Ср.ПАД у респондентов III группы, вероятно свидетельствует о недостаточности этого механизма регуляции АД на более поздних сроках отбывания наказания. Кроме этого, значимое увеличение Ср.ПАД во II и III группах является неблагоприятным гемодинамическим паттерном, в проспективных наблюдениях продемонстрировав связь с изменениями органов-мишеней и повышением частоты сердечно-сосудистых событий [17].

Итоговый анализ взаимосвязи изучаемых показателей продемонстрировал, что величина АД в дневной период у молодых клинически здоровых мужчин, содержащихся в МЛС, имеет прямую зависимость от срока отбывания наказания и ИВСАД, ИВДАД днем и ночью; величина АД в ночной период оказалась значимо зависимой от уровня СТ и ИВСАД, ИВДАД и вариабельности АД ночью.

Заключение

Выяснено, что психоэмоциональное состояние в первый месяц содержания в СИЗО характеризуется статистически значимым преобладанием уровня СТ, ЛТ и депрессивной симптоматики, чем в последующие периоды отбывания наказания. На этом фоне в вегетативной регуляции сердечного ритма определяется снижение вклада LF в общий волновой спектр и ослабление барорефлекторной чувствительности, что, вероятно, и становится одним из механизмов формирования АГ. Прямая взаимосвязь показателей параметров “срок содержания в МЛС” с величиной САД и ДАД в дневной период и СТ — с уровнем САД ночью позволяют рассматривать эти показатели как факторы, также способствующие возникновению АГ в условиях длительного влияния пенитенциарного стресса у ранее клинически здоровых мужчин в возрасте до 36 лет.

Литература

1. Mel'nikova DV, Debol'skij MG. MG. Penitentiary stress and features of its manifestation among convicts, suspects, accused. *Psihologija i pravo* 2015; 2: 105-16. (In Russ.) Мельникова Д. В., Дебольский М. Г. Пенитенциарный стресс и особенности его проявления у осужденных, подозреваемых, обвиняемых. *Психология и право* 2015, 2:105-16.
2. Olenko ES, Kirichuk VF, Kodochigova AI, et al. Functional state of the organism in healthy convicts depending on their psychophysiological organization. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij* 2011; 7: 52-6. (In Russ.) Оленко Е. С., Киричук В. Ф., Кодочигова А. И. и др. Функциональное состояние организма у здоровых осужденных в зависимости от их психофизиологической организации. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2011, 7: 52-6.
3. Mazurova NJe. Studying the syndrome of prison social deprivation of a teenager in isolation. *Vestnik Taganrogskogo instituta imeni A. P. Chehova* 2016; 1: 75-8. (In Russ.) Мазурова Н. Э. Изучение синдрома тюремной социальной депривации подростка в условиях изоляции. *Вестник Таганрогского института имени А. П. Чехова* 2016, 1: 75-8.
4. Chovdyrova GS. Problems of stress, mental disadaptation and increasing the stress-resistance of the individual in conditions of social isolation. М.: *Tjurenajna biblioteka*, 2000. p. 303. (In Russ.) Човдырова Г. С. Проблемы стресса, психической дезадаптации и повышения стрессоустойчивости личности в условиях социальной изоляции. М.: Тюремная библиотека, 2000. 303 с.
5. Ponomarev SB, Burt AA, Djuzheva EV. Clinical aspects of penitentiary stress. *Vedomosti ugovolno-ispolnitel'noj sistemy* 2016; 4: 29-33. (In Russ.) Пономарев С. Б., Бурт А. А., Дюжева Е. В. Клинические аспекты пенитенциарного стресса. *Ведомости уголовно-исполнительной системы* 2016, 4: 29-33.
6. Djuzheva EV, Romanov KA. Epidemiology of cardiovascular diseases and disability of persons held in the institutions of the Russian penitentiary system. *Molodoy uchjonyj* 2015; 15: 276-9. (In Russ.) Дюжева Е. В., Романов К. А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизация лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы России. *Молодой учёный* 2015, 15: 276-9.
7. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO, et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 2: 6-71. (In Russ.) Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2014, 2: 6-71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
8. Shaposhnik II, Sinitsyn SP, Bubnova VS, et al. Arterial hypertension at a young age. М.: *Medpraktika-M*, 2011. p. 140. (In Russ.) Шапошник И. И., Сеницын В. С., Бубнова В. С. и др. Артериальная гипертензия в молодом возрасте. М.: Медпрактика-М, 2011. 140 с.
9. Pshenitsin AI, Mazur NA. Daily monitoring of arterial pressure. М.: *Medpraktika-M*, 2007. p. 216. (In Russ.) Пшеницин А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления. М.: Медпрактика-М, 2007. 216 с.
10. Chazova IE, Ratova LG, Bojtsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Systemic hypertension* 2010; 3: 5-26. (In Russ.) Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. и др. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов "Диагностика и лечение артериальной гипертензии". *Системные гипертензии* 2010, 3: 5-26.
11. Iskanderov GB. Affective disorders and heart rhythm disturbances: monograph. Penza, 2011. p. 168. (In Russ.) Искандеров Г. Б. Аффективные расстройства и нарушения ритма сердца: монография. Пенза, 2011. 168 с.
12. Taggart P, Boyett MR, Jit S, et al. Anger, Emotion, and Arrhythmias: from Brain to Heart. *Frontiers in Physiology*, 2011. Oct 2: 67. DOI: 10.3389/fphys.2011.00067.
13. Fontes MA, Filho M L, Santos Machado NL, et al. Asymmetric sympathetic output: The dorsomedial hypothalamus as a potential link between emotional stress and cardiac arrhythmias. *Auton Neurosci*. 2017 Jan 17. pii: S1566-0702(16)30228-4. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.01.001.
14. Baevskij RM, Bersenev EYu, Orlov OI, et al. The problem of assessing human adaptability in aerospace physiology. *Sechenov Physiology Journal* 2012, 1: 95-107. (In Russ.) Баевский Р. М., Берсенева Е. Ю., Орлов О. И. и др. Проблема оценки адаптационных возможностей человека в авиакосмической физиологии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* 2012, 1: 95-107.
15. Goldstein DS, Benthon O, Park MY, Sharabi Y. Low frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp. Physiol*. 2011; 96 (12):1255-61. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.056259.
16. Delgado LC, Vila J, Reyes GA del Paso. Higher blood pressure linked to lower tendency to worry. *Biological Psychology*, 2014. Feb 20; 96: 20-7.
17. Chukaeva II, Solov'eva MV, Spiryakina JaG. Value of pulse blood pressure in the treatment of patients with arterial hypertension — the possibility of using indapamide SR. *Consilium medicum* 2014; 16 (10): 5-8. (In Russ.) Чукаева И. И., Соловьева М. В., Спирыкина Я. Г. Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией — возможности применения индапамида SR. *Consilium medicum* 2014, 16 (10): 5-8.

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В СНИЖЕНИИ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

Цель. Изучить роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением и/или сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. 90 пациентов с АГ II-III стадии 45-65 лет были разделены на 3 группы. 1 группа представлена пациентами с "изолированной" АГ, 2 — пациентами с АГ в сочетании с ожирением, 3 — пациентами с АГ и СД 2 типа. Проводили стандартное физикальное обследование, оценивали жесткость сосудистой стенки путем измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного (СРПВм) и эластического (СРПВэ) типов, определяли лабораторные маркеры системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза.

Результаты. СРПВэ и процент встречаемости СРПВэ >10 м/с достоверно выше у больных 3 группы в сравнении с больными 1 группы (10,3 [9,5;11,7] vs 9,0 [8,0;11,3] м/с и 70 vs 40%, соответственно). Концентрация С-реактивного белка (СРБ) статистически значимо выше у пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с лицами с АГ и ожирением и лицами с "изолированной" АГ (7,92 [4,77;16,15] vs 4,77 [4,53;5,43], 7,92 [4,77;16,15] vs 2,98 [0,65;7,19] мг/л, соответственно). Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке закономерно нарастал от 1 к 3 группе, достигая достоверных различий между всеми изучаемыми группами. У больных с АГ и СД 2 типа концентрация коллагена 4 типа в крови статистически значимо выше, чем у больных с АГ и ожирением и "чистой" АГ (5,67 [3,58;9,20] vs 2,94 [2,57;8,45], 5,67 [3,58;9,20] vs 2,63 [2,23;7,28] нг/мл). Корреляционный анализ выявил наличие высокодостоверных взаимосвязей между концентрацией СРБ и СРПВэ ($r=0,41$), уровнем ЭТ-1 (0,51), между ЭТ-1 и длительностью СД 2 типа ($r=0,58$), индексом массы тела ($r=0,35$), курением ($r=0,54$), СРПВм ($r=0,47$), СРПВэ ($r=0,47$), между концентрацией коллагена 4 типа и длительностью СД 2 типа ($r=0,36$), СРПВэ ($r=0,31$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии системного воспаления на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий, а также о его значимой роли в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, маркеры фиброза.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Деревянченко М. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭТ-1 — эндотелин-1, NO — оксид азота.

Рукопись получена 28.02.2018

Рецензия получена 25.03.2018

Принята к публикации 30.03.2018

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN DECREASE OF ELASTICITY OF MAGISTRAL ARTERIES AND IN PROGRESSION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC HYPERTENSION, OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.

Aim. To evaluate the role of systemic inflammation in decrease of magistral arteries elasticity and progression of endothelial dysfunction in arterial hypertension (AH) patients comorbid with obesity and/or type 2 diabetes (DM2).

Material and methods. Ninety patients with AH stages II-III, 45-65 year old, were selected to 3 groups. Group 1 — patients with "isolated" AH, group 2 — AH with obesity, group 3 — AH and DM2 patients. Standard physical examination was done, vascular stiffness assessment by pulse wave velocity (PWV) measurement of the vessels of muscular (PWVm) and elastic (PWVe) types; the levels were measured of systemic inflammation markers, endothelial dysfunction and fibrosis.

Results. PWVe and PWVe >10 m/s were significantly more common in group 3 patients comparing to group 1 (10,3 [9,5;11,7] vs 9,0 [8,0;11,3] m/s and 70 vs 40%, respectively). Concentration of C-reactive protein (CRP) was significantly higher in AH with DM2 comparing to AH and obesity or only AH (7,92 [4,77;16,15] vs 4,77 [4,53;5,43], 7,92 [4,77;16,15] vs 2,98 [0,65;7,19] mg/L, respectively). Level of endothelin-1 (E1) in blood serum increased significantly in 1 to 3 group, with significant differences in all groups. In AH and DM2 patients, concentration of collagen type 4 in the blood was statistically significantly higher than in AH and obesity patients and only AH (5,67 [3,58;9,20] vs 2,94 [2,57;8,45], 5,67 [3,58;9,20]

vs 2,63 [2,23;7,28] ng/mL). Correlational analysis showed the presence of highly significant correlations in concentrations of CRP and PWVe ($r=0,41$), level of E1 (0,51), in E1 and duration of DM2 anamnesis ($r=0,58$), body mass index ($r=0,35$), smoking ($r=0,54$), PWVm ($r=0,47$), PWVe ($r=0,47$), in concentration of collagen type 4 and duration of DM2 anamnesis ($r=0,36$), PWVe ($r=0,31$).

Conclusion. The data obtained witness on the negative influence of systemic inflammation on the elasticity of vascular wall of magistral arteries, and on its importance in progression of endothelial dysfunction in AH patients comorbid with obesity and DM2.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, type 2 diabetes, systemic inflammation, endothelial dysfunction, fibrosis markers.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

Показатель	АГ	АГ+ожирение	АГ+СД 2 типа
Число больных	30	30	30
Мужчины/женщины, %	50/50	50/50	50/50
Возраст, лет	60,0 [58,0;64,0]	60,0 [59,0;64,0]	62,5 [58,0;64,0]
ИМТ, кг/м ²	25,4* [†] [22,0;26,8]	34,0 [30,6;38,6]	32,0 [31,2;34,3]
ОТ, см	86,0* [†] [84,8;88,0]	107,3 [103,5;111,4]	106,5 [104,8;114,2]
Курящие, %	26,7	26,7	30,0
Длительность АГ, лет	12,5 [10,0;17,0]	17,6 [15,4;18,6]	16,5 [12,0;19,0]
Длительность СД, лет	0 [†]	0 [§]	6,0 [6,0;8,0]
САД офисное, мм рт.ст.	153,5 [144,0;170,0]	150,0 [145,0;166,0]	151,0 [142,0;170,0]
ДАД офисное, мм рт.ст.	100,0 [93,0;110,0]	98,5 [95,0;100,0]	100,0 [90,0;109,0]
ЧСС, уд./мин	67,5 [63,0;76,0]	66,5 [66,0;70,0]	65,0 [61,0;76,0]

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$, [§] — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p_{2,3} < 0,017$.

Феномен жесткости крупных артерий является одним из самых важных патофизиологических детерминант артериальной гипертензии (АГ) [1]. Аортальная жесткость признана интегральным показателем сердечно-сосудистого риска и обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [2-4].

Сочетание АГ с ожирением и/или сахарным диабетом (СД) 2 типа приводит к прогрессирующему снижению эластичности магистральных артерий [5]. Это связано с каскадом патогенетических механизмов, в числе которых выработка метаболически активной жировой тканью провоспалительных медиаторов, ангиотензиногена, ангиотензина II и многих других гормонов и цитокинов. Биологически активные молекулы повреждают органы-мишени, в том числе, крупные сосуды.

С другой стороны, при АГ нарушается баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции: биодоступность оксида азота (NO) снижается, а экскреция эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) повышается [6-7]. В более ранних наших работах было показано, что при сочетании АГ с ожирением и/или СД 2 типа степень выраженности эндотелиальной дисфункции увеличивается [8-11].

Хроническое системное, локальное и периваскулярное воспаление, с одной стороны, и эндотелиальная дисфункция, с другой, являются потенцирующими друг друга факторами, способствующими увеличению жесткости крупных артерий, их ремоделированию. Однако вопрос о взаимосвязи между системным воспалением, снижением эластичности магистральных артерий и прогрессированием дисфункции эндотелия у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа остается недостаточно

изученным, что и послужило целью данного исследования.

Цель: изучить роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах, в котором приняли участие 90 больных АГ II-III стадий 45-65 лет с не достигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). За 5-7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты ("отмывочный период"). Больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД) в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний: ожирения, СД 2 типа. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), замера окружности талии (ОТ). Под абдоминальным ожирением подразумевали ОТ ≥ 102 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин [12-13].

Эластические свойства магистральных артерий оценивали при измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе "Поли-Спектр-8/Е" (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов рассчитывали, как отношение расстояния между точками расположения

Таблица 2

Показатели эластичности сосудистой стенки включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

Показатель	АГ	АГ+ожирение	АГ+СД 2 типа
СРПВм, м/с	9,5 [8,2;10,6]	8,6 [8,2;9,6]	9,1 [8,8;11,1]
СРПВм > нормы, %	50	50	53,3
СРПВэ, м/с	9,0 [†] [8,0;11,3]	10,7 [8,5;10,7]	10,3 [9,5;11,7]
СРПВэ > нормы, %	50 [†]	70	90

Примечание: [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1-3} < 0,017$.

датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах, соответственно. Нормальные значения СРПВм и СРПВэ анализировали индивидуально с помощью программного обеспечения с учетом пола и возраста больных.

О степени выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови — определяли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе Униплан (ЗАО “Вектор-Бест”, Россия).

Эндотелиальную функцию изучали по уровню ЭТ-1 — использовали количественный сэндвич-иммуноферментный метод (R&D Systems, США и Канада) и по концентрации NO в сыворотке крови — определяли колориметрическим методом по совокупности метаболитов NO — нитратов и нитритов — с помощью реакции Грисса (BioVision, США).

Степень выраженности фиброза оценивали по уровню коллагена 4 типа в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ “Microsoft Excel 2010”, “Statistica 6.0”. Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде Ме [Q25;Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили, соответственно, для качественных величин — частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса использовали попарное сравнение групп по Манну-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$ при сравнении трех групп между собой. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей про-

водили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации (2008г), трехстороннем соглашении по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституции РФ, Федеральном законе РФ № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21 ноября 2011г.

Протокол клинического исследования № 192 — 2014 одобрен Региональным Этическим комитетом 11.03.2014г. Письменное информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Пациенты достоверно различались по ИМТ и показателю ОТ: они были ниже в 1 группе по сравнению со 2 и 3 группами — таблица 1. Не выявлено статистически значимых различий по СРПВм при сравнении больных с АГ, АГ и ожирением, АГ и СД 2 типа — таблица 2. Частота встречаемости лиц с СРПВм, превышающей нормальные расчетные показатели, также была сопоставима во всех группах. СРПВэ и процент встречаемости СРПВэ > 10 м/с были достоверно выше у больных АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными с АГ без коморбидной патологии (10,3 [9,5;11,7] vs 9,0 [8,0;11,3] м/с и 70% vs 40%, соответственно).

Концентрация высокочувствительного СРБ в сыворотке крови (табл. 3) была статистически значимо выше у пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению как с лицами с АГ и ожирением, так и с лицами с “изолированной” АГ (7,92 [4,77;16,15] vs 4,77 [4,53;5,43], 7,92 [4,77;16,15] vs 2,98 [0,65;7,19] мг/л, соответственно). При этом, значения СРБ > 3 мг/л были выявлены у 50% пациентов с АГ без коморбидной патологии, у 90% лиц с АГ в сочетании с ожирением и у 100% лиц с АГ и СД 2 типа (p_{1-2} и $p_{1-3} < 0,017$).

Уровень ЭТ-1 крови закономерно нарастал от 1 к 3 группе, достигая достоверных различий между всеми изучаемыми группами. Уровень NO был сопоставим в изучаемых группах с тенденцией к снижению в группе больных с АГ в сочетании с СД 2 типа

Таблица 3

**Лабораторные маркеры хронического системного воспаления,
эндотелиальной дисфункции и фиброза включенных в исследование больных (Ме [Q25;Q75])**

Показатель	АГ	АГ+ожирение	АГ+СД 2 типа
СРБ, мг/л	2,98 [†] [0,65;7,19]	4,77 [§] [4,53;5,43]	7,92 [4,77;16,15]
ЭТ-1, пг/мл	1,34* [†] [1,24;1,41]	1,42 [§] [1,22;1,46]	1,77 [1,48;2,02]
NO, мкмоль/л	25,94 [21,40;27,70]	24,10 [22,35;24,13]	23,60 [18,27;28,10]
Коллаген 4 типа, нг/мл	2,63 [†] [2,23;7,28]	2,94 [§] [2,57;8,45]	5,67 [3,58;9,20]

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$, [§] — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p_{2,3} < 0,017$.

в сравнении с больными с “изолированной” АГ (табл. 3).

У больных с АГ и СД 2 типа концентрация коллагена 4 типа в сыворотке была статистически значимо выше, чем у больных с АГ и ожирением и “чистой” АГ (5,67 [3,58;9,20] vs 2,94 [2,57;8,45], 5,67 [3,58;9,20] vs 2,63 [2,23;7,28] нг/мл, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие высокодостоверных взаимосвязей между концентрацией СРБ и ИМТ ($r=0,54$), длительностью АГ ($r=0,45$), длительностью СД 2 типа ($r=0,34$), СРПВэ ($r=0,41$), уровнем ЭТ-1 (0,51), а также между ЭТ-1 и длительностью СД 2 типа ($r=0,58$), ИМТ ($r=0,35$), курением ($r=0,54$), СРПВм ($r=0,47$), СРПВэ ($r=0,47$), между концентрацией коллагена 4 типа и длительностью СД 2 типа ($r=0,36$), ИМТ ($r=0,30$), СРПВэ ($r=0,31$).

Обсуждение

Оценка каротидно-феморальной СРПВ (СРПВэ) является на сегодняшний день “золотым стандартом” определения аортальной жесткости — класс I; уровень доказательности А [14]. Статистически более высокий процент СРПВэ более расчетных нормальных показателей и более 10 м/с, несмотря на сопоставимость цифр офисного САД и ДАД во всех изучаемых группах, свидетельствует о более частом бессимптомном поражении сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с лицами с АГ без коморбидной патологии, что также может быть связано с дополнительным повреждающим действием гипергликемии и воздействием конечных продуктов гликирования на сосудистую стенку [3].

Литература

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1318-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30: 445-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Vasyuk YA, Galyavich AS, Ivanova SV, et al. Consensus of Russian experts to assess arterial stiffness in clinical practice, the Russian Society of Cardiology, 2015: draft. http://www.scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy/. (In Russ.) Васюк Ю. А., Галевич А. С., Иванова С. В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике Российского общества кардиологов, 2015: проект. http://www.scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy/.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The condition of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type

Обращает на себя внимание встречаемость концентрации СРБ >3 мг/л у пациентов с АГ и ожирением в 90%, у лиц с АГ и СД 2 типа в 100% случаев, что по данным крупных проспективных исследований можно рассматривать в качестве совокупного фактора очень высокого сердечно-сосудистого риска (включающего метаболические показатели и показатели вялотекущего воспаления), величина относительного риска которого приближается к таковой для классических факторов риска [12, 15].

Развитие хронического системного воспаления сопряжено не только с увеличением жесткости сосудистой стенки, но и с параллельным утяжелением эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ по мере присоединения ожирения и/или СД 2 типа, о чем свидетельствуют многочисленные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами [16].

В конечном итоге, ремоделирование сосудистой стенки приводит к морфологическим изменениям в виде уменьшения количества эластических волокон и постепенного замещения их соединительной тканью, что косвенно подтверждается достоверно более высокой концентрацией коллагена 4 типа у больных АГ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными “изолированной” АГ или АГ и ожирением.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии системного воспаления на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий, а также о его значимой роли в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ, особенно, при сочетании ее с ожирением и/или СД 2 типа.

- 2 diabetes mellitus. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12 (1): 21-5. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции — новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 21-5. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-21-25
6. Tomić M, Galesić K, Morović-Vergles J, et al. The role of endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of hypertension in diabetic patients. Coll Antropol 2008; 32 (1): 93-8.
7. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2005; 23: 233-46.
8. Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Ostrovsky OV, et al. Endothelial dysfunction is a target for combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. Terapevticheskiy arkhiv. 2013; 85 (9): 63-8. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В. и др. Дисфункция эндотелия — мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. Терапевтический архив. 2013; 85 (9): 63-8.
9. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus on the background of combined antihypertensive therapy. Terapevticheskiye arkhiv. 2014; 86 (8): 90-3. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Терапевтический архив. 2014; 86 (8): 90-3.
10. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The possibilities of correction of endothelial dysfunction in the context of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Kardiologiya. 2015; 55 (3): 17-20. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2015; 55 (3): 17-20.
11. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Features of the structural and functional state of the kidneys and endothelium in patients with arterial hypertension in combination with metabolic disorders. Nefrologiya. 2017; 21 (5): 14-21. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. Нефрология. 2017; 21 (5): 14-21. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-14-21.
12. Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 1 (61): 134-40. (In Russ.) Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017; 1 (61): 134-40.
13. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi A.O. National clinical recommendations "Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases." St. Petersburg, 2017; 1-164. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Национальные клинические рекомендации "Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний". Санкт-Петербург, 2017; 1-164.
14. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. J Hypertension. 2015 Sep; 66 (3): 698-722.
15. Boitsov SA, Pogosova NV, Committee of Experts. National Recommendations on Cardiovascular Prevention, Moscow 2017, 288 p. http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Projekt_Kardiovaskular_prof_2017.pdf (In Russ.) (Бойцов С.А., Погосова Н.В., комитет экспертов Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, Москва 2017, 288 с. http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Projekt_Kardiovaskular_prof_2017.pdf).
16. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. BMC Cardiovascular Disorders. 2012; 12-37. DOI: 10.1186/1471-2261-12-37.

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Лямина Н. П., Косарева А. В., Царева О. Е., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П., Шкробова Н. В.

Цель. Изучить нейрогуморальную активность, особенности клинических проявлений, распространенность и выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска у лиц молодого возраста мужского пола с маскированной артериальной гипертензией (МАГ).

Материалы и методы. В сплошное скринирующее исследование было включено 643 обследуемых лица молодого возраста мужского пола от 18 до 30 лет (средний возраст 22 года). Проведено полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов, анализ нейрогуморальной активности по уровню адреналина, норадреналина, ангиотензина II. Все лица были разделены на группы: лица с МАГ (n=61), лица с манифестной артериальной гипертензией (АГ) (n=46) и "нормотоники" (n=536). Диагностика МАГ осуществлялась при положительном результате теста с 30-секундной задержкой дыхания и данных суточного мониторингирования артериального давления (АД).

Результаты. У мужчин МАГ выявлялась в 9,5% случаев, манифестная АГ — в 7,1%, нормотония — в 83,4%. У лиц с МАГ и манифестной АГ уровень адреналина превышал таковой "нормотоников": 4,55 пмоль/л [3,53; 5,1], 6,25 пмоль/л [4,75; 8,65] и 2,1 пмоль/л [1,2; 4,5] соответственно. Мужчины с МАГ имели почти в 2 раза выше уровень норадреналина (19,5 пмоль/л [18,8; 22,8]) по сравнению с "нормотониками" (8 пмоль/л [6; 12,1]) и в 1,5 раза выше, чем лицами с манифестной АГ (13,1 пмоль/л [11,5; 14,4]). При оценке уровня ангиотензина II в группах было выявлено, что у мужчин с МАГ данный показатель был выше (18,5 пмоль [15,75; 21,9]), чем у "нормотоников" (15,7 пмоль [13; 18,3]), но ниже, чем у лиц, имеющих манифестную форму АГ (20,15 пмоль [18,9; 21,9]). При оценке пищевого поведения, как фактора риска избыточного потребления соли были выявлены преобладающие показатели у группы лиц с МАГ и манифестной АГ (50 и 50%) по сравнению с "нормотониками" (25%). Ранний возраст начала курения отмечен почти у трети (28%) всех лиц с МАГ, что чаще, чем у "нормотоников" (24%) и лиц с манифестной АГ (15%).

Заключение. У мужчин молодого возраста МАГ выявляется чаще, чем манифестная форма АГ. Развитие МАГ у мужчин молодого возраста связано с гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности, проявляющимся гиперкатехоламиемией, нарушением суточного ритма по типу non-dipper,

вариабельностью АД и более высоким уровнем курения по сравнению с "нормотониками".

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-37-42>

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия; лица молодого возраста; нейрогуморальная активность; кардиоваскулярные факторы риска.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Лямина Н. П.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Косарева А. В. — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Царева О. Е. — к.м.н., врач высшей квалификационной категории, зав. клинико-диагностической лабораторией Клиники профпатологии и гематологии им. В. Я. Шустова, Сенчихин В. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института кардиологии, Липчанская Т. П. — к.м.н., с.н.с. лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института кардиологии, Шкробова Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры профпатологии и гематологии им. В. Я. Шустова

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lyana_n@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Рукопись получена 28.11.2017

Рецензия получена 10.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

SPECIFICS OF NEUROHUMORAL ACTIVITY AND CLINICAL PRESENTATION OF MASKED ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG MALES

Lyamina N. P., Kosareva A. V., Tsareva O. E., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P., Shkrobova N. V.

Aim. To assess the neurohumoral state, specifics of clinical presentation, prevalence and prominence of cardiovascular and behavioral risk factors in males of young age with masked arterial hypertension (MAH).

Material and methods. To the full coverage screening study, 643 participants included, age 18–30 y.o. (mean age 22). Complete clinical and laboratory, instrumental assessments performed, with analysis of neurohumoral activity by the levels of adrenaline, noradrenaline, angiotensin II. All participants were selected to groups: MAH (n=61), manifest AH (n=46), normotonics (n=536). Diagnostics of MAH was done in case of positive test of 30 second respiration pause and 24 hour blood pressure (BP) monitoring.

Results. In males, MAH was found in 9,5% cases, manifest AH in 7,1%, normotonia in 83,4%. In MAH and manifest AH participants the level of adrenaline was higher than in normotonics: 4,55 pM/L [3,53; 5,1], 6,25 pM/L [4,75; 8,65] and 2,1 pM/L [1,2; 4,5], respectively. Males with MAH had almost 2 times higher level of noradrenaline (19,5 pM/L [18,8; 22,8]) comparing to "normotonics" (8 pM/L [6; 12,1]) and 1,5 times higher than in manifest AH (13,1 pM/L [11,5; 14,4]). Angiotensin II assessment showed that in MAH males it was higher (18,5 pM [15,75; 21,9]), than in normotonics (15,7 pM [13; 18,3]), but lower than in manifest AH

(20,15 pM [18,9; 21,9]). Food related behavior assessment as of a factor of sodium overconsumption, the higher values were found in MAH patients and in manifest AH (50% and 50%) comparing to normotonics (25%). Early age of smoking beginning found in 28% of MAH males, more prevalent than in normotonics (24%) and manifest AH (15%).

Conclusion. In young males MAH is revealed more often than manifest AH. Development of MAH in young males is related to hypersympathicity with raised catecholamines level, disordered 24 hour rhythm "non-dipper", disorder of BP variability and higher smoking level, than in normotonics.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-37-42>

Key words: masked arterial hypertension, younger age, neurohumoral activation, cardiovascular risk factors.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health, Saratov, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) с ее жизнеугрожающими осложнениями и ранним поражением органов-мишеней продолжает оставаться одним из частых кардиоваскулярных заболеваний [1]. Рост актуальности данной проблемы в последние годы ряд исследователей обуславливают, среди прочего, увеличением доли лиц молодого возраста в структуре АГ, с выявляемостью последней в возрасте от 18 до 30 лет от 3,4 до 40,7% [2-3], в том числе, ее скрытых форм, маскированной АГ (МАГ). Исследователи, занимающиеся проблемой МАГ, определяют ее распространенность в диапазоне от 4,4% до 17,8%, объясняя различную выявляемость гендерными, возрастными и расовыми особенностями обследуемых выборок [1, 4-8]. Раннее субклиническое выявление МАГ важно в силу имеющегося часто высокого кардиоваскулярного риска, сопоставимого с таковым при манифестной форме АГ, даже у молодых лиц [1].

Известно, что увеличение симпатической активности приводит к инициации и прогрессированию АГ. Установлено, что содержание катехоламинов (адреналин, норадреналин) повышено уже на ранней стадии заболевания у 40% лиц, имеющих АГ. Доказано, что с увеличением ангиотензина II связана гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы, что способствует, в свою очередь, гиперсекреции ренина, внося дополнительные патогенетические нейрогуморальные основы в повышение цифр артериального давления (АД) [9].

Цель исследования: изучить нейрогуморальную активность, особенности клинических проявлений, распространенность и выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска у мужчин молодого возраста с МАГ.

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено на базе Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО “Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского” Минздрава России, г. Саратов. Исследование проведено по типу сплошного скринирующего, включившего в себя 643 пациента мужского пола молодого возраста (классификация ВОЗ, 2012) от 18 до 30 лет, средний возраст которых составил 22 года). Обследуемые лица мужского пола являлись студентами высших учебных заведений и работниками офисных и коммерческих учреждений, без регламентированных факторов профессиональной вредности. Всем пациентам проводили клиническое обследование с обязательным определением уровня офисного артериального давления (АД), тест с добровольной 30-секундной задержкой дыхания лицам с уровнем офисного АД ниже 140 и/или 90 мм рт.ст., лабораторное обследование, инструментальные диагностические исследования. Клиническое интервьюирование с целью изучения распространенности кардиальных

и поведенческих факторов риска осуществлялось по анкетам с использованием основного и расширенного модулей инструмента STEPS ВОЗ (v 2.0).

Клинический осмотр включал: физикальный осмотр с измерением роста, веса, объема талии и бедер, оценку жалоб, сбор анамнеза с выявлением факторов риска АГ. Лабораторный скрининг включал анализ нейрогуморальной активности по уровню адреналина, норадреналина, ангиотензина II, определение тощаковых уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, полной липидограммы (сывороточного уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности).

Обследуемые заранее оповещались о дате визита в клинику и получали индивидуальные рекомендации о поведении на протяжении всего времени до скринингового обследования. Всем рекомендовалось на протяжении 72 ч до проведения диагностических обследований воздерживаться от приема алкоголя и, при наличии возможности, лекарственных препаратов, интенсивных физических нагрузок, курения и употребления стимулирующих напитков как минимум за 2 ч до проведения исследования и в день проведения суточного мониторинга АД (СМАД).

В исследование не включались лица с верифицированной сопутствующей патологией (кроме АГ), врожденными особенностями развития, спортсмены.

Все включенные в исследование мужчины были разделены на следующие группы: лица, имеющие МАГ (n=61), лица, имеющие манифестную АГ (n=46), “нормотоники” (n=536). Пациентам, не имеющим анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, и с уровнем офисного АД меньше 140 и 90 мм рт.ст. дополнительно проводились проба с добровольной 30-секундной задержкой дыхания на выявления МАГ [8, 10-11] и 24-часовое СМАД. Тест расценивался как положительный при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и как отрицательный — при АД $< 140/90$ мм рт.ст. [4-5, 8].

В день проведения СМАД пациенты соблюдали обычную повседневную активность. В процессе проведения мониторинга уровень АД регистрировался с 15-минутными интервалами во время дня и с 30-минутными интервалами в ночное время суток. Анализировались: суточный профиль, средние значения АД и вариабельность АД за сутки, средние значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, величина утреннего подъема АД с учетом образа жизни: режим дня, стрессорное напряжение, физическая активность, правильно выполненное измерение АД (валидность не менее 80%) [10].

Диагностика МАГ проводилась на основании отсутствия анамнестических данных за повышение цифр АД и существующих критериев МАГ по “Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии

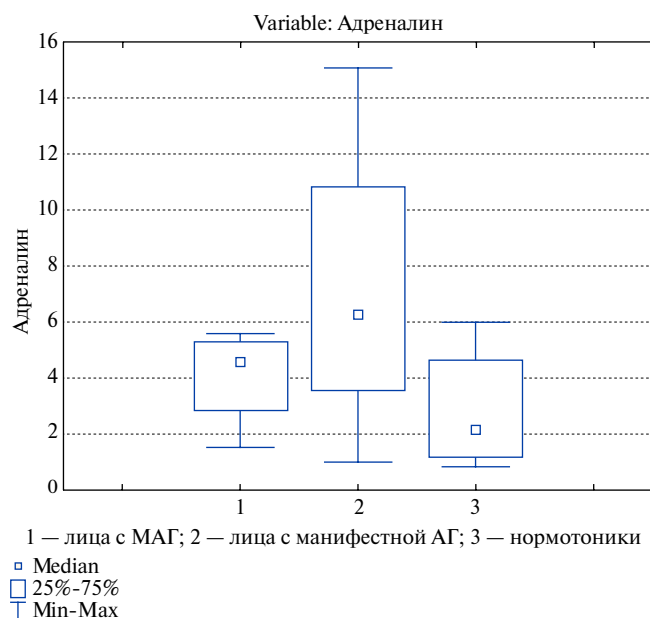


Рис. 1. Уровень адреналина среди обследуемых мужчин с МАГ, манифестной АГ и "нормотоников".

ESC/ESH 2013 [1]: сочетание у пациента нормальных значений офисного АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) и повышенных значений АД по результатам СМАД, а также положительного теста с добровольной 30-секундной задержкой дыхания.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 7.0, StatSoft Inc.; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова, с учетом показателей эксцесса и симметричности. Средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса (нижний квартиль 25-й; верхний квартиль 75-й). Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных, и Хи квадрат для качественных. Проводился однофакторный непараметрический дисперсионный анализ в несвязанных выборках, анализировалась ранговая корреляция по Спирмену. Проверка равенства корреляций проводилась с использованием преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного скринирующего обследования у мужчин молодого возраста МАГ была выявлена в 9,5% случаев. Манифестная форма АГ выявлялась у 7,1% обследуемых. Полученные данные по выявляемости форм АГ оказались сопоставимы с результатами крупных исследований [11].

При анализе нейрогуморальной активности, по уровню адреналина, норадреналина, ангиотензина II в плазме у обследуемых мужчин были отмечены следующие тенденции. У лиц с манифестной АГ

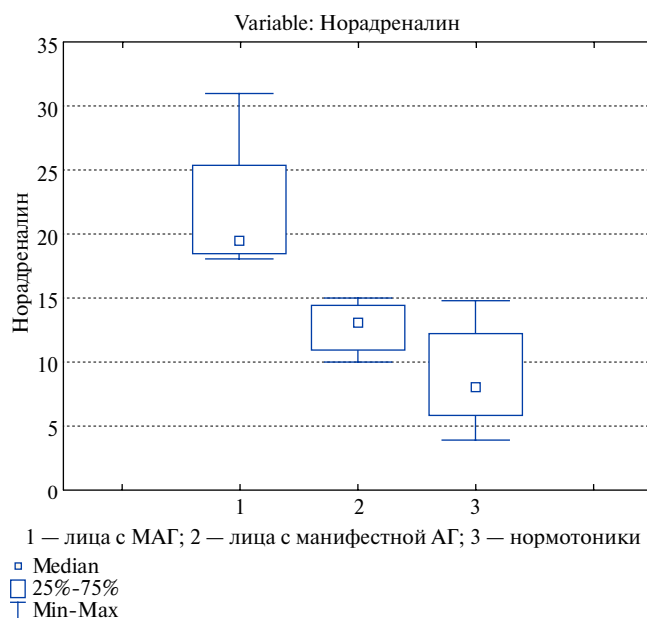


Рис. 2. Уровень норадреналина среди обследуемых мужчин с МАГ, манифестной АГ и "нормотоников".

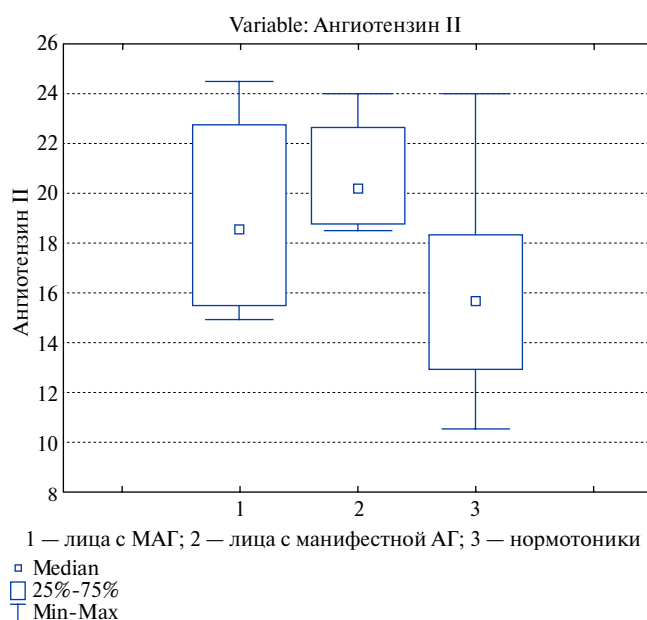


Рис. 3. Уровень ангиотензина II среди обследуемых мужчин с МАГ, манифестной АГ и "нормотоников".

и МАГ уровень адреналина был выше, чем у "нормотоников": 6,25 пмоль/л [4,75; 8,65], 4,55 пмоль/л [3,53; 5,1] и 2,1 пмоль/л [1,2; 4,5], соответственно (рис. 1).

Акцентирующие внимание имели результаты по уровню норадреналина среди обследуемых групп. Мужчины с МАГ имели почти в 2 раза выше уровень норадреналина (19,5 пмоль/л [18,8; 22,8]) по сравнению с "нормотониками" (8 пмоль/л [6; 12,1]) и в 1,5 раза выше, чем лица с манифестной АГ (13,1 пмоль/л [11,5; 14,4]) (рис. 2).

Таблица 1

Антропометрические характеристики обследуемых

Параметры	“Нормотоники”	Лица с манифестной АГ	Лица с МАГ	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks and Median Test, p
ИМТ, кг/м ²	21,4 [19,3; 23]	24,4 [21,9; 27,9]	22,5 [20,4; 24,9]	0,6919
ОТ, см	73,5 [64,8; 77]	87 [85,88; 89]	77,2 [65,1; 82]	0,0041
ОБ, см	95,5 [90; 101]	98 [93,2; 104]	111 [105,5; 116,3]	0,0217

Примечание: результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

Сокращения: ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Лабораторные показатели у обследуемых групп

Параметры	“Нормотоники”	Лица с манифестной АГ	Лица с МАГ	Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks and Median Test, p
Общий холестерин, мг/дл	4 [3,6; 4,3]	4,15 [3,85; 4,65]	4,1 [3,71; 4,54]	0,6919
Триглицериды, мг/дл	1,095 [0,89; 1,3]	1,02 [0,9; 1,11]	1,04 [0,9; 2,15]	0,1805
ЛПВП, мг/дл	1,35 [1,3; 1,5]	1,24 [1,22; 1,27]	1,25 [0,96; 1,42]	0,0806
ЛПНП, мг/дл	2,1 [1,8; 2,32]	2,3 [1,99; 2,85]	2,27 [1,85; 2,34]	0,6109
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,5]	5 [4,5; 5,25]	5,1 [4,85; 5,25]	0,2191

Примечание: результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

Сокращения: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

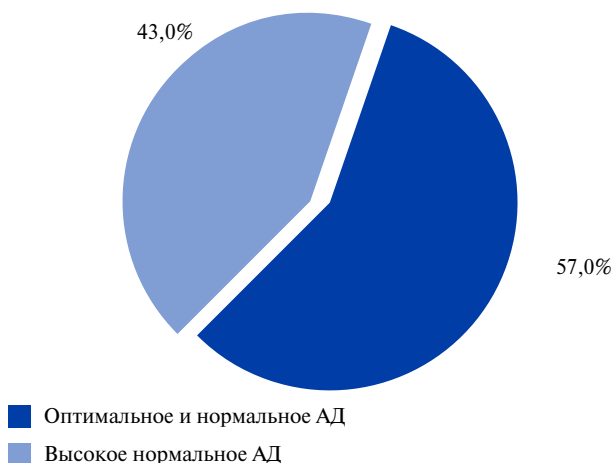


Рис. 4. Соотношения категорий уровней офисного АД у мужчин с МАГ.

При оценке уровня ангиотензина II в группах было выявлено, что у мужчин, имеющих МАГ, данный показатель был выше (18,5 пмоль [15,75; 21,9]), чем у “нормотоников” (15,7 пмоль [13; 18,3]), но ниже, чем у лиц, имеющих манифестную форму АГ (20,15 пмоль [18,9; 21,9]) (рис. 3).

При анализе данных лабораторного обследования установлено, что, несмотря на более высокие цифры гликемии у мужчин, имеющих МАГ и манифестную АГ: соответственно, 5,1 ммоль/л [4,85; 5,25] и 5 ммоль/л [4,5; 5,25] против 4,7 ммоль/л [4,2; 5,5] у “нормотоников”, а также данных антропометрического обследования (табл. 1), метаболического синдрома и дислипидемии (табл. 2) диагностировано не было.

Сравнительный анализ уровня офисного АД, измеренного во временном интервале с 07.30 до 09.00 ч, а также категорий уровней офисного АД, показал, что более чем у половины всех мужчин с МАГ (у 57%) зарегистрированы показатели АД, находящиеся в категории оптимального офисного АД (<120 и 80 мм рт.ст.) и нормального офисного АД (120-129 и/или 80-84 мм рт.ст.) и у 43% лиц с МАГ — в категории высокого нормального офисного АД ($p<0,01$) (рис. 4).

Многие исследователи, занимающиеся изучением МАГ, категорию высокого нормального офисного АД относят к “предикторам” возникновения данной патологии [1, 12-13].

При проведении 24-часового СМАД в обследуемых группах установлено, что у мужчин с МАГ регистрировались повышенные показатели среднесуточного САД (136 мм рт.ст. [128; 143] и ДАД 87 мм рт.ст. [81; 92]), а также дневного и ночного САД (дневное САД 141 мм рт.ст. [135; 147], ночное САД 129 мм рт.ст. [126; 135]). Обращали внимание более высокие показатели ночного ДАД у лиц с МАГ (83 мм рт.ст. [77; 88]), что может свидетельствовать о вегетативном дисбалансе у данной группы молодых мужчин, обусловленным особенностями их образа жизни (вечерняя поздняя подготовка к занятиям, частые дежурства в ночные часы, плохое качество сна) и, соответственно, диагностируемое при этом нарушение суточного профиля АД с недостаточным ночным снижением АД. У обследуемых молодых лиц мужского пола, имеющих МАГ, отмечено повышение вариабельности АД в ночные часы (вариабельность

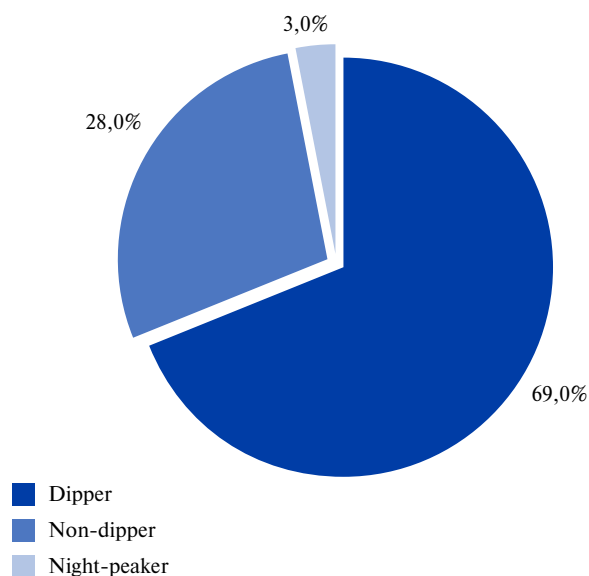


Рис. 5. Соотношение типов суточного профиля АД у мужчин, имеющих МАГ.

САД в ночные часы 15,3 мм рт.ст., вариабельность ДАД в ночные часы 12,8 мм рт.ст.) и почти у каждого третьего недостаточное снижение АД в ночные часы. У 28% лиц с МАГ были выявлены нарушения циркадного ритма по типу non-dipper и у 3% была зарегистрирована ночная гипертензия (night-peaker); суточный индекс по типу over-dipper у лиц с МАГ не встречался (рис. 5).

Важно, что у мужчин, имеющих МАГ, по сравнению с обследуемыми из других групп, определялись более высокие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое — 74 уд./мин [66; 84], у лиц с манифестной формой АГ — ЧСС 72 уд./мин [68; 85] и 68 уд./мин [63; 75] — у “нормотоников”. Данный факт более высоких значений ЧСС у молодых лиц был неоднократно отмечен рядом исследователей [1, 3, 14] и обусловлен гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности у молодых лиц. Выявленный у молодых мужчин, имеющих МАГ, вегетативный дистонус, представленный повышенной активностью симпатического отдела нервной системы, обосновывает, в свою очередь, полученные у данной группы обследуемых повышенные концентрации катехоламинов крови.

Клиническая симптоматика, включая жалобы у обследуемых при МАГ, была достаточно скудной. Каждый второй мужчина с выявленной МАГ отмечал жалобы на быструю утомляемость, головную боль и слабость, которые, как известно, являются основным проявлением широко распространенного в современных условиях астеновегетативного синдрома, с чем и связывали вышеназванные жалобы обследуемые. Специфичная для АГ жалоба на головную боль выявлялась у 75% больных, при этом у большинства из них головная боль носила транзиторный характер,

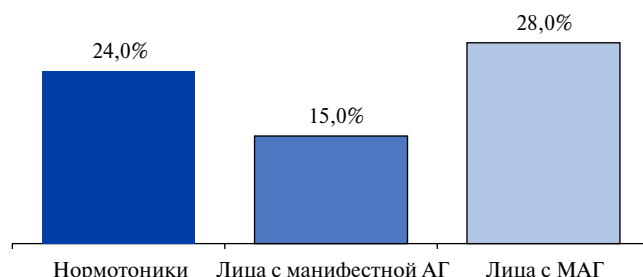


Рис. 6. Уровень курения среди обследуемых лиц.

и пациенты головную боль связывали переутомлением и усталостью, а не с повышением уровня АД.

Учитывая патогенетические механизмы повышения АД, в том числе несомненную роль нарушения водно-электролитного баланса в возникновении гипертензивной реакции [9, 14], нами был проведен анализ пищевого поведения как фактора риска избыточного потребления соли в ее чистом и скрытом виде, а именно в консервантах, колбасных изделиях, при досаливании уже приготовленной пищи. При анкетировании были выявлены преобладающие показатели по избыточному потреблению соли у группы мужчин с МАГ и манифестной АГ (50 и 50%, соответственно) по сравнению с “нормотониками” (25%).

Проведенный анализ факторов, влияющих на прогноз у больных с АГ и использованных для стратификации общего сердечно-сосудистого риска — выявил ранний возраст начала курения (до 16 лет) почти у трети (28%) всех лиц мужского пола с МАГ, что было явно чаще, чем у “нормотоников” (24%) и лиц с манифестной АГ (15%) (рис. 6).

Полученные особенности по уровню курения и катехоламинемии у лиц молодого возраста мужского пола, имеющих МАГ, могут рассматриваться в контексте нарушений вегетативного баланса, а именно, гиперсимпатикотонии в совокупности с более высокими показателями уровня ЧСС в покое (74 уд./мин [66; 84]) и особенностями современного образа и стиля жизни.

Заключение

У мужчин молодого возраста МАГ выявляется чаще (в 9,5% случаев), чем манифестная форма АГ (в 7,1% случаев).

Для лиц молодого возраста мужского пола с МАГ характерна: гиперкатехолемиа, нарушение суточного ритма по типу non-dipper, нарушение суточного профиля и вариабельности АД, более высокий уровень курения по сравнению с “нормотониками”, что обосновано гиперсимпатикотоническим типом вегетативной реактивности у молодых лиц, имеющих МАГ.

Уровень офисного АД при МАГ почти у половины обследуемых молодых мужчин (43%) соответствует категории высокое нормальное офисное АД и у 57% — категории оптимальное и нормальное офисное АД.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol.* 2014; 1 (105): 7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94
2. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ.* 2011; 342: d643. DOI: 10.1136/bmj.d643
3. Reddy VS, Jacob GP, Ballala K, et al. A study on the prevalence of hypertension among young adults in a coastal district of Karnataka, South India. *International J. of Healthcare and Biomedical Research.* 2015; 3 (3): 32-9.
4. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchihin VN, et al. Functional test on latent arterial hypertension detection in young adults. *Kardiologiya.* 2011; 51 (4): 28-30. (In Russ.) Лямина Н.П., Лямина С.В., Сенчихин В.Н. и др. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертонии у лиц молодого возраста. *Кардиология.* 2011; 51 (4): 28-30.
5. Lyamina NP, Smit ML, Nalivaeva AV, et al. Prognostic value of 30-sec breath hold test in diagnostics of masked arterial hypertension in young adults. 2015; 9: 63-7. (In Russ.) Лямина Н.П., Смит М.Л., Наливаева А.В. и др. Прогностическая ценность теста 30-секундной задержки дыхания в диагностике маскированной артериальной гипертонии у лиц молодого возраста. *Фарматека.* 2015; 9: 63-7.
6. Muntner P, Lewis CE, Diaz K, et al. Racial differences in abnormal ambulatory blood pressure monitoring measures: Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J. Hypertens.* 2015; 28 (5): 640-8. DOI: 10.1093/ajh/hpu193.
7. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2193-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ef6185.
8. Lyamina NP, Smith ML, Lyamina SV, et al. Pressor response to 30-s breathhold: a predictor of masked hypertension. *J. Blood Press* 2012; 21 (6): 372-6. DOI: 10.3109/08037051.2012.694213.
9. Shijahto E.V., Konradi A.O. Reasons and effects of sympathic nervous system activation in arterial hypertension. *Arterial hypertension.* 2003; 9 (3): 81-8. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертонии. *Артериальная гипертония.* 2003; 3: 81-8.
10. Rogoza AN, Agal'cov MV, Sergeeva MV. Ambulatory blood pressure monitoring: variants of medical reports and comments. N. Novgorod: DEKOM, 2005: 64 p. (In Russ.) Рогоза А.Н., Агальцов М.В., М.В. Сергеева. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Н. Новгород: ДЕКОМ, 2005: 64 с.
11. Chazova IE, Zhernakova JuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology.* 2014; 54 (10): 4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология.* 2014; 10: 4-12.
12. Shimbo D, Newman J, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and relationships with left ventricular mass: masked hypertension study. *J. Hypertens.* 2012; 25 (6): 664-71. DOI: 10.1038/ajh.2012.15.
13. Lyamina NP, Dolotovskaya PV. High normal blood pressure in young patients — disease or risk factor? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005; 4: 6-20. (In Russ.) Лямина Н.П., Долотовская П.В. Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста — болезнь или фактор риска? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005; 4: 6-20.
14. Lyamina SV, Lyamina NP, Senchihin VN, et al. Variability of blood pressure and bloodflow in young age patients with arterial hypertension. *Fundamental research.* 2009; 10: 16-20. (In Russ.) Лямина С.В., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. и др. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии. *Фундаментальные исследования.* 2009; 10: 16-20.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Ефанов А. Ю.^{1,2}, Петров И. М.¹, Петрова Ю. А.³, Вялкина Ю. А.¹, Починок Е. М.¹, Шоломов И. Ф.¹, Медведева И. В.¹, Шалаев С. В.¹

Цель. Оценить вклад приверженности к лечению в контроль артериальной гипертензии (АГ), а также в ходе проспективного наблюдения выявить предикторы ее снижения.

Материал и методы. Случайным образом отобран 321 пациент с АГ, входящие в регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями на территории Тюменской области, которые обратились в поликлинику в течение 2014г. При анализе карты амбулаторного пациента оценена частота назначения врачами Тюменской области каждой из групп антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе назначение фиксированных комбинаций препаратов. Спустя 3 мес. ($\pm 2,1$) после визита в поликлинику пациенты обследованы лично. Оценены следующие характеристики: статус курения, употребление алкоголя, количество сопутствующих заболеваний, экономические условия, занятость, уровень депрессии и тревоги, частота приема АГП, приверженность к лечению и эффективность контроля АД. Через 12 мес. ($\pm 2,3$) больные в ходе телефонного интервью ответили на вопросы о приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ). Выявлены факторы, повышающие относительный риск (ОР) снижения комплаентности к лечению. ОР рассчитан с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. В течение года отмечено снижение частоты приема АГП (с 73,2% через 3 мес. после визита к врачу до 45,2% — через 12 мес., $p < 0,01$) и ее эффективности (с 51,9% через 3 мес. после визита к врачу до 41,4% — через 12 мес., $p < 0,01$). Комплаентные к терапии пациенты были склонны достигать целевые значения АД в 3,31 (2,07-5,31), $p < 0,01$ чаще через 3 мес. после визита в поликлинику и в 3,39 (2,09-5,52), $p < 0,01$ — через 12. Предикторами снижения приверженности к терапии явились такие факторы как мужской пол (ОР = 1,69 (1,06-2,70) $< 0,05$), возраст старше 65 лет (ОР = 1,72 (1,05-2,81) $< 0,05$), курение (ОР = 1,89 (1,08-3,32) $< 0,05$), коморбидность 3+ (ОР = 2,61 (1,48-4,61) $< 0,01$), избыточный прием алкоголя (ОР = 1,99 (1,02-3,89) $< 0,05$), повышенный уровень депрессии (ОР = 1,65 (1,09-2,69) $< 0,05$), отсутствие дома тонометра (ОР = 1,85 (1,14-2,99) $< 0,05$), а также рекомендация для регулярного приема трех и более свободных форм АГП (ОР = 2,96 (1,11-7,85) $< 0,05$). Лучшей приверженности способствовали такие факторы как женский пол (ОР = 0,59 (0,37-0,95) $< 0,05$), назначение фиксированных форм АГП (ОР = 0,51 (0,28-0,923) $< 0,05$).

Заключение. В ходе исследования мы получили "портрет больного", от которого следует ожидать снижения приверженности к АГТ, и работе с которым

необходимо прилагать максимум усилий для того, чтобы удержать его на принимаемой терапии.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-43-48>

Ключевые слова: приверженность к терапии, артериальная гипертензия, предикторы снижения приверженности, тест Мориски-Грин, эффективность антигипертензивной терапии, комплаентность.

¹ФГБОУ ВО Тюменский Государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; ²ГБУЗ ТО Научно-практический медицинский центр, Тюмень; ³ФГБОУ ВО Тюменский индустриальный университет, Тюмень, Россия.

Ефанов А.Ю.* — к.м.н., заместитель директора по медицинской части, зам. декана лечебного факультета, Петров И.М. — д.м.н., проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, Петрова Ю.А. — к.м.н., доцент кафедры физического воспитания, Вялкина Ю.А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии, Починок Е.М. — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Шоломов И.Ф. — к.м.н., помощник ректора, Медведева И.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор, Шалаев С.В. — д.м.н., профессор, главный кардиологи УРФО, зав. кафедрой кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): efan_8484@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 28.06.2017

Рецензия получена 17.09.2017

Принята к публикации 20.10.2017

TREATMENT ADHERENCE AND EFFICACY OF ANTIHYPERTENSION TREATMENT IN HYPERTENSIVES IN TYUMENSKAYA OBLAST

Efanov A. Yu.^{1,2}, Petrov I. M.¹, Petrova Yu. A.³, Vyalkina Yu. A.¹, Pochinok E. M.¹, Sholomov I. F.¹, Medvedeva I. V.¹, Shalaev S. V.¹

Aim. To evaluate the impact of treatment adherence on control of arterial hypertension (AH), and within a prospective study, to find out the predictors of adherence decline.

Material and methods. Randomly, 321 AH patient selected, from the registry of chronic non-communicable diseases on the territory of Tyumenskaya Oblast, visited physician office during year 2014. In analysis of outpatient chart, the prevalence of prescription analyzed, of the groups of antihypertension medications (AHM), including combination drugs. In 3 months ($\pm 2,1$) after office visit, patients were investigated. The following characteristics were assessed: smoking status, alcohol consumption, comorbidities, economical level, employment, depression and anxiety levels, frequency of AHM intake, prevalence to treatment and BP control efficacy. In 12 months ($\pm 2,3$) patients, during phone interview, answered the questions on adherence to AHM. The factors revealed, increasing the relative risk (RR) of compliance decline. RR calculated with 95% confidence interval (CI).

Results. During a year, decrease of AHM intake found (from 73,2% in 3 months after office visit to 45,2% — in 12 months, $p < 0,01$) and of its efficacy (from 51,9% in 3 months to 41,4% — in 12 months, $p < 0,01$). Compliant to therapy patients reached target levels of BP 3,31 times (2,07-5,31), $p < 0,01$ more often in 3 months after office visit, and 3,39 times (2,09-5,52), $p < 0,01$ — in 12 months. As the predictors of treatment adherence were the following factors: male gender (RR

= 1,69 (1,06-2,70) $p < 0,05$), age older than 65 (RR = 1,72 (1,05-2,81) $p < 0,05$), smoking (RR = 1,89 (1,08-3,32) $p < 0,05$), comorbidity 3+ (RR = 2,61 (1,48-4,61) $p < 0,01$), overconsumption of alcohol (RR = 1,99 (1,02-3,89) $< 0,05$), raised level of depression (RR = 1,65 (1,09-2,69) $p < 0,05$), no tonometer at home (RR = 1,85 (1,14-2,99) $p < 0,05$), and recommended number of AHM 3 and more (RR = 2,96 (1,11-7,85) $p < 0,05$). Higher adherence factors were female gender (RR = 0,59 (0,37-0,95) $p < 0,05$), prescription of fixed AHM combinations (RR = 0,51 (0,28-0,923) $p < 0,05$).

Conclusion. During the study, we revealed a "patients portrait", who are under higher chances of lower AHM adherence, and with the maximum effort is needed to retain on the prescribed treatment.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-43-48>

Key words: treatment adherence, arterial hypertension, non-compliance predictors, Morisky-Green test, antihypertensive efficacy, compliance.

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health, Tyumen; ²Scientific-Practitioner Medical Center, Tyumen; ³Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia.

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ) известна как один из наиболее важных модифицируемых факторов риска (ФР) основных кардиоваскулярных заболеваний, воздействие на который позволяет снижать как сердечно-сосудистую, так и общую смертность. Во всем мире с повышенными цифрами артериального давления (АД) связано более 7,6 млн смертей каждый год. Вместе с тем, наблюдающееся в последние годы в ряде стран снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в значительной степени обусловлено снижением популяционного уровня АД [1].

Многими авторами одной из ведущих причин неадекватного контроля АГ признается низкая приверженность больных к лечению [2, 3]. Сегодня тратятся огромные средства на проведение крупных рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности тех или иных препаратов, составление рекомендаций, основанных на принципе доказательной медицины. Однако, эффективность данных мероприятий в управлении заболеваемостью будет минимальной, если пациенты не будут привержены к лечению. Адекватная приверженность к лечению является одним из ключевых факторов успешного контроля АД [4], снижения риска поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний [5, 6], независимо от класса принимаемого препарата. По данным некоторых авторов, среди не приверженных к терапии больных АГ риск госпитализаций, повторных госпитализаций и преждевременной смерти выше в 5,4 раза [7].

Среди разнообразных методик оценки приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ), наибольшую популярность приобрело тестирование с помощью опросника Мориски-Грин. Классический вариант опросника валидизирован еще в 1985г и широко применяется в клинической практике и научных исследованиях для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов [8]. Тест включает в себя 4 вопроса, определяющих, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. Однако, за видимыми простотой и преимуществами шкалы скрывается недостаточная специфичность и чувствительность [9]. В настоящее время все большую популярность приобретает модифицированный вариант опросника, апробированный Green M. в 2008г и содержащий 8 вопросов [8]. Особенностью нового теста является его большая специфичность и чувствительность, составляющая 53% и 93%, соответственно. В сравнении с классическим вариантом опросника модифицированный тест

дополнительно содержит вопрос о том, как часто пациент забывает принять все назначенные препараты. Вопрос о прекращении приема препаратов в случае улучшения самочувствия трансформировался в 2 вопроса: о прекращении приема лекарств при ощущении, что симптомы болезни находятся под контролем, и о наличии неудовлетворенности больного из-за необходимости соблюдения режима приема лекарственных препаратов. Вопрос о прекращении приема препарата в случае ухудшения самочувствия дополнен сбором информации о том, сообщает ли пациент о таком эпизоде своему лечащему врачу. Также авторы внесли информацию о пропусках в приеме лекарственных препаратов за последние 2 нед., о приеме всех назначенных лекарств за вчерашний день, а также о том, забывает ли пациент брать с собой лекарства и принимать их в случае каких-то поездок.

Изучение приверженности к лечению как одного из ключевых факторов успешного контроля АГ, является очень актуальной задачей. Знание факторов, влияющих на плохую приверженность к терапии, а также выявление предикторов снижения приверженности со временем позволит сформировать портрет пациента, который может отказаться от назначенного лечения и как следствие не достигать адекватного контроля заболевания. В литературе имеется ряд работ, определяющих факторы, ассоциированные с плохой приверженностью к лечению [10, 11]. Снижение же приверженности с течением времени отражает поведенческие изменения пациента в динамике, и предикторы такого снижения могут отличаться от факторов, связанных с плохой приверженностью в конкретный момент.

Цель исследования: оценить вклад приверженности к АГТ в эффективность контроля АГ; в ходе проспективного наблюдения изучить динамику приверженности к АГТ среди больных АГ, состоящих на диспансерном наблюдении в Тюменской области, выявить предикторы ее снижения.

Материал и методы

Случайным образом отобраны и проанализированы 357 карт амбулаторных пациентов, обратившихся в одну из поликлиник Тюменской области в 2014г по поводу АГ. В ходе анализа оценены: а) частота назначения участковыми терапевтами и кардиологами каждой из групп АГТ б) частота назначения комбинированной АГТ в) частота назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Спустя 3 мес. ($\pm 2,1$) после исходного визита в поликлинику пациенты приглашены по телефону и обследованы лично в ГАУЗ ТО "Научно-практическом медицинском центре" (директор — академик РАН И. В. Медведева). Отклик составил 89,9%, таким образом, обследован 321 паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=321)

Характеристика пациентов	Всего	
Пол	%	n
Мужчины	33,0	106
Женщины	67,0	215
Возраст		
<35	3,4	11
35-44	15,9	51
45-54	20,9	67
55-64	26,2	84
65-74	24,0	77
>75	9,7	31
Возраст >65		
Да	33,6	108
Нет	66,4	213
Уровень образования		
Высшее	33,9	109
Среднее	36,8	118
Ниже среднего	29,3	94
Занятость		
Работает	65,1	209
Не работает	34,9	112
Семейный статус		
В браке	62,9	202
Не в браке	37,1	119
Курение		
Курит	20,0	65
Не курит	80,0	256
Коморбидность		
<3	33,0	106
3	32,1	103
>3	34,9	112
Количество назначенных АГТ		
1	11,2	36
2	30,2%	97
3+	58,6	188

Характеристика пациентов	Всего	
Пол	%	n
Фиксированные комбинации АГТ*		
Да	27,3	78
Нет (свободные комбинации АГП)	72,7	208
Тип поселения		
Город	81,0	260
Село	19,0	61
Уровень депрессии HADS		
<8	64,8	208
8-11	23,4	75
>11	11,8	38
Уровень тревоги HADS		
<8	69,8	224
8-11	21,2	68
>11	9,0	29
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе		
Да	19,9	64
Нет	80,1	257
Острый инфаркт миокарда в анамнезе		
Да	4,4	14
Нет	95,6	307
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		
Да	4,7	15
Нет	95,3	306
Сахарный диабет в анамнезе		
Да	10,9	35
Нет	89,1	286
Прием алкоголя		
Мало + умеренно	87,2	280
Избыточно	12,8	41
Наличие тонометра дома		
Да	53,9	173
Нет	46,1	148
Всего	100	321

Примечание: * — расчет производился на общее количество больных, которым назначена комбинированная АГТ (n=286).

ент с АГ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В ходе обследования каждому пациенту предложено заполнить анкету — опросник, включающую информацию о социально-демографических характеристиках, статусе курения, употреблении алкоголя, сопутствующих заболеваниях, экономических условиях, уровне депрессии и тревоги, частоте приема АГТ, приверженности к лечению и эффективности контроля АД. Социально-демографические характеристики включали в себя пол, возраст, семейное положение, образование, профессию, занятость. Информацию о статусе курения и приеме алкоголя, экономических условий и работы собирали с помощью стандартных вопросов, заимствованных из исследования ЭССЕ РФ [12].

Уровень тревоги и депрессии оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Приверженность к приему АГТ оценивали с помощью теста Мориски-Грин, состоящего из 8 вопросов (MMAS-8). Высоко приверженными считались пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными — 6-7 баллов, плохо приверженными — менее 6 баллов [8]. Под эффективностью лечения понимали долю лиц, достигавших целевые значения АД, среди принимающих АГП. Под эффективным контролем АД понимали долю больных с уровнем АД <140/90 мм рт.ст. от общего числа больных АГ. Через 12 мес. ($\pm 2,3$) больные прошли телефонное интервью, в ходе которого ответили на вопросы о принимаемых АГП, приверженности к терапии. Отклик через 12 мес.

Таблица 2

Группой препаратов,
назначаемых в поликлиниках Тюменской области

Группа препаратов	Назначено в поликлинике (357 амбулаторных карт)	Прием через 12 мес. после визита в поликлинику (данные опроса 321 пациента)
иАПФ	64,4% (n=230)	20,6% (n=66)
Диуретики	73,1% (n=261)	24,9% (n=80)
БАБ	69,2% (n=247)	18,4% (n=59)
БKK	45,1% (n=161)	12,5% (n=40)
Сартаны	31,4% (n=112)	21,8% (n=70)
Центрального действия	12,6% (n=45)	9,3% (n=30)

Таблица 3

Прием АГТ и ее эффективность среди больных АГ, жителей Тюменской области, через 3 и 12 мес. после визита в поликлинику

АГТ через 3-12 мес. (n=321)			
	3 мес.	12 мес.	p
Прием АГТ	73,2% (n=235)	45,2% (n=145)	<0,01
Эффективность АГТ	51,9% (n=122)	41,4% (n=60)	<0,05
Контроль АД	38,0% (n=122)	18,7% (n=60)	<0,01

Примечание: статистическая значимость различий рассчитана с помощью критерия χ^2 (Chi-square).

составил 100%. Выявлена вероятность достижения целевых значений АД у приверженных к лечению пациентов, а также факторы, способствующие снижению комплаентности к АГТ. Считалось, что пациент демонстрировал снижение приверженности к лечению, если он при повторном анкетировании по шкале Мориски-Грин набирал ≤ 2 баллов, чем при первом обследовании. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ SPSS 17.0. Статистическую значимость различий для дихотомических признаков между группами оценивали с помощью проверок нулевых статистических гипотез с использованием критерия χ^2 (Chi-square). Зависимость переменных между собой вычисляли с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Анализ карт амбулаторных больных показал, что наиболее популярной группой препаратов, назначаемой в поликлиниках Тюменской области, были блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (табл. 2). Препараты этой группы были рекомендованы подавляющему большинству пациентов, притом каждому третьему назначены сартаны. Далее по частоте назначения следовали диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых

каналов (БKK) и препараты центрального действия (ЦД). Обращает на себя внимание недостаточное назначение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Из 286 больных АГ, которым была назначена комбинация АГП, только 27,3% (n=78) рекомендованы фиксированные формы, притом подавляющее большинство таких назначений было сделано кардиологами (79,3%, n=165), а не участковыми терапевтами. При сравнении полученных нами результатов с данными исследования ПИФАГОР IV [13], в котором оценивались предпочтения врачей к назначению тех или иных групп АГП, мы увидели, что в целом по России в сравнении с Тюменской областью чаще рекомендуются БKK (67,3%) и сартаны (62,1%), а также более широко используются комбинированные формы АГП (52,3%). Подобные предпочтения в назначении тех или иных групп препаратов могут влиять и на уровень приверженности пациента к лечению. В нашем исследовании в течение девятимесячного проспективного наблюдения отмечено снижение частоты приема каждой из групп АГП. Однако, для сартанов и препаратов центрального действия данное снижение было наименьшим (9,6% и 3,3%, соответственно). Вероятно, это может быть обусловлено хорошей переносимостью данных классов препаратов.

Через 3 мес. после визита в поликлинику каждый третий пациент полностью прекратил прием АГТ. Среди тех, кто продолжал лечение, чуть больше половины делали это эффективно, достигая целевые значения АД (табл. 3). В последующие 9 (± 3) мес. наблюдения мы наблюдали снижение доли лиц, принимающих антигипертензивные препараты, а также эффективно контролирующих АД. Через 12 мес. после визита в поликлинику меньше половины пациентов принимали лечение, и лишь 18,7% достигали целевые значения АД. Таким образом, мы видим, что в течение первого года после обращения за медицинской помощью по поводу АГ частота и эффективность АГТ прогрессивно уменьшается, приближаясь к значениям, полученным при обследовании случайной выборки населения. Так, по данным исследования ЭССЕ РФ, полученным в Тюменском регионе, регулярно принимают АГТ 38,5% пациентов с АГ, из которых 37,1% достигают целевые значения АД. При этом, популяционный контроль АГ не превышает 12,1% [1]. При оценке приверженности к приему АГТ с помощью теста Мориски-Грин (8 вопросов) мы также наблюдали ее прогрессивное снижение в течение года после визита в поликлинику (табл. 3). Если через 3 мес. после посещения врача большая часть пациентов с АГ была привержена к лечению и только треть больных набирала менее 6 баллов по шкале, то в течение последующих 9 мес. наблюдения доля не приверженных к лечению больных достигла 62,9%.

Таблица 4

Приверженность к АГТ по данным теста Мориски-Грин (8 вопросов) среди больных АГ, жителей Тюменской области, через 3 и 12 мес. после визита в поликлинику

Баллы по шкале Мориски-Грин	Через 3 мес. (n=321)		Через 12 мес. (n=321)	
	Всего	Достижение целевого АД	Всего	Достижение целевого АД
8	21,8% (n=70)	60,0% (n=42)	13,1% (n=42)	40,5% (n=17)
6-7	44,9% (n=144)	50,0% (n=72)	24,0% (n=77)	29,9% (n=23)
<6	33,3% (n=107)	14,9% (n=16)	62,9% (n=202)	9,9% (n=20)
Всего	100 (n=321)	38,0% (n=122)	100% (n=321)	18,7% (n=60)
6-8	66,7% (n=214)	49,5% (n=106)	37,1% (n=119)	33,6% (n=40)

Так же, как и в других работах, посвященных изучению комплаентности к АГТ [10], в нашем исследовании и через 3 мес., и через 12 мес. после визита в поликлинику приверженность к лечению являлась фактором, определяющим эффективность достижения целевого значения АД (табл. 4). В группе пациентов хорошо и удовлетворительно комплаентных к терапии через 3 мес. целевые значения АД достигала почти половина пациентов с АГ (49,5%). В группе не приверженных к АГТ эффективность контроля АД составляла 14,9%. Относительная вероятность достижения целевого АД у приверженных к терапии через 3 мес. в сравнении с не приверженными была равной 3,31 (95% ДИ 2,07-5,31, $p<0,01$). Относительная вероятность достижения целевого АД у приверженных к терапии через 12 мес. в сравнении с не приверженными составляла 3,40 (95% ДИ 2,09-5,52, $p<0,01$). Приверженность к терапии через 3 мес. после визита в поликлинику не зависела от социально-демографических характеристик пациента, наличия тревожно-депрессивных расстройств, коморбидности, числа назначенных АГП, а также от рекомендации для регулярного приема фиксированных комбинаций. Однако имели место гендерные различия. Женщины в 1,65 раза чаще были привержены к назначенной терапии (95% ДИ 1,10-2,49, $p<0,05$) и в 1,73 раза чаще достигали целевые значения АД (95% ДИ 1,28-2,65, $p<0,01$).

При повторном обследовании через 12 мес. контролировать АГ перестали 62 пациента. Снижение вероятности достижения целевых значений АД было в значительной мере обусловлено снижением приверженности к назначенной терапии. ОР ухудшения контроля АД у тех, кто продемонстрировал снижение комплаентности, составил 1,81 (95% ДИ 4,77-2,31, $p<0,01$).

Предикторами снижения приверженности к терапии (табл. 5) явились такие факторы как мужской пол, возраст старше 65 лет, курение, наличие в анамнезе 3 и более заболеваний, избыточный прием алкоголя, повышенный уровень депрессии, отсутствие дома тонометра для самостоятельного контроля АД, а также рекомендация для регулярного приема трех

Таблица 5

Относительный риск снижения приверженности (-2 балла по Мориски-Грин) к АГТ в течение 9 мес. наблюдения

Фактор	ОР (95% ДИ), p
Мужской пол	1,69 (1,06-2,70) <0,05
Женский пол	0,59 (0,37-0,95) <0,05
<35	0,50 (0,11-2,37) >0,05
35-44	0,67 (0,33-1,34) >0,05
45-54	0,81 (0,45-1,49) >0,05
55-64	0,90 (0,52-1,55) >0,05
65-74	1,45 (0,84-2,49) >0,05
>75	1,77 (0,83-3,78) >0,05
>65	1,71 (1,05-2,81) <0,05
Курение	1,89 (1,07-3,32) <0,05
Коморбидность ≥ 3	2,61 (1,48-4,61) <0,01
Рекомендация 3 + АГП	2,96 (1,11-7,85) <0,05
Избыточный прием алкоголя	1,99 (1,02-3,89) <0,05
Депрессия HADS ≥ 8	1,65 (1,01-2,69) <0,05
Отсутствие тонометра дома	1,85 (1,14-2,99) <0,05
Рекомендация для приема фиксированных комбинаций АГП	0,51 (0,28-0,93) <0,05

и более свободных форм АГП. Напротив, женский пол, рекомендация для приема фиксированных форм АГП способствовала лучшей комплаентности к назначенной терапии, и такие больные в два раза реже демонстрировали снижение приверженности к лечению.

Схожих по протоколу работ по изучению изменения приверженности к лечению с течением времени и факторов на нее влияющих в нашей стране мы не обнаружили. Однако, в странах Северной Америки такие исследования проводились. Среди жителей Канады больных АГ также отмечалась тенденция к снижению комплаентности к терапии с течением времени [14, 15]. В работе Caro JJ, et al. (1999) в течение года после посещения лечебного учреждения число приверженных к терапии больных сократилось на 3%, а в течение 4,5 лет этот показатель достиг 18%. В исследовании Krousel-Wood M, et al. (2011), в котором обследованы пациенты с АГ старшей возрастной

группы (более 65 лет), ежегодная доля снизивших приверженность к лечению составляла 4,3%.

В работах Североамериканских исследователей было показано, что наличие у больных АГ депрессивных расстройств, повышенный уровень стресса, мужской пол, а также низкий уровень качества жизни являлись значимыми факторами снижения приверженности к лечению с течением времени. Такие факторы как женский пол, состояние в браке, а также назначение для регулярного приема блокаторов кальциевых каналов значимо снижали риск отказа от назначенной терапии.

Литература

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 14 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 14 (4): 4-14. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kozlovsky VI, Simanovich AV. Compliance to therapy in patients with 2-nd grade arterial hypertension. Literature review and own data. J. Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2014; 13 (2): 6-16. (In Russ.) Козловский В.И., Симанович А.В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные. Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. 2014; 13 (2): 6-16.
- Konradi AO. Value of compliance to therapy in cardiovascular diseases treatment. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2007; 4: 8-9. (In Russ.) Конради А.О. Значение приверженности терапии в лечении кардиологических заболеваний. Справочник поликлинического врача 2007; 4: 8-9.
- Alhalaia F, Deane KH, Nawafleh AH, et al. Adherence therapy for medication non-compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial. J Hum Hypertens 2012; 26 (2): 117-26. DOI: 10.1038/jhh.2010.133.
- Koziova NA, Shatunova IM, Lazarev IA. Prevalence and particularities of left ventricle hypertrophy in hypertensive patients with high treatment adherence. Arterial hypertension 2011; 17 (5): 454-9. (In Russ.) Козилова Н.А., Шатунова И.М., Лазарев И.А. Частота и особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. Артериальная Гипертензия 2011; 17 (5): 454-9.
- Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 2011; 29: 610-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23 (8): 1296-310.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10 (5): 348-54.
- Lukina YV, Marcevic SY, Kutishenko NP. Morisky Green scale: pluses and minuses of universal testing, correcting mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12 (1): 63-5. (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016; 12 (1): 63-5. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65
- Khayyat SM, Saeed Khayyat SM, Hyat Alhazmi RS, et al. Predictors of Medication Adherence and Blood Pressure Control among Saudi Hypertensive Patients Attending Primary Care Clinics: A Cross-Sectional Study. PLOS ONE, 2017: 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0171255.
- Alsolami F, Correa-Velez I, Hou X-Yu. Factors Affecting Antihypertensive Medications Adherence among Hypertensive Patients in Saudi Arabia. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2015; 5 (4): 181-9. DOI: 10.5923/j.ajmms.20150504.07
- Scientific organizing committee of ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive medicine 2013; 6: 25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 6: 25-34.
- Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). System hypertension 2015; 12 (1): 19-25. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии 2015; 12 (1): 19-25.
- Caro JJ, Salas M, Speckman JL, et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. CMAJ 1999; 160: 31-7.
- Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of Decline in Medication Adherence: Results From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. Hypertension 2011; 58: 804-10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859

Заключение

Приверженность к лечению явилась одним из важных факторов эффективного контроля АД у пациентов с АГ, жителей Тюменской области. При этом в течение года после визита в поликлинику мы видим статистически значимое прогрессивное снижение приверженности к АГТ. Полученные данные о факторах, способствующих снижению комплаентности, позволяют нам составить “портрет пациента” с АГ, работе с которым необходимо уделять особое внимание, прилагая максимум усилий для того, чтобы удержать его на принимаемой терапии.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОРГАНОПРОТЕКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛ+АМЛОДИПИН+РОЗУВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е.А.

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквамер) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), несмотря на предшествующую комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ).

Материал и методы. В открытое многоцентровое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. были включены 60 пациентов, получавших двойную комбинированную АГТ на протяжении 6 мес. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны, лабораторные тесты (липидный состав крови, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности (НОМА), лептин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквамер).

Результаты. По данным измерений офисного АД после перевода пациентов с двойных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин наблюдалось дополнительное снижение систолического АД (САД) на 14,3% и диастолического АД (ДАД) на 18,5%. По данным суточного мониторирования АД, снижение САД составило 16,1% и ДАД — 21,8%. Комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин снизила СПВ на 14,4%, индекса аугментации на 14,5%, центрального САД на 8,1% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением). Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечила снижение липопротеидов низкой плотности на 44%, триглицеридов на 36,1% и повышение липопротеидов высокой плотности на 10,3% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением). Применение фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивало достоверное уменьшение инсулинорезистентности, уровня вЧСРБ и лептина.

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучший контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, СПВ, центральное АД), а также способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена у пациентов, уменьшению воспаления и лептинорезистентности у исходно получающих двойную комбинированную антигипертензивную терапию.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-49-55>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, лептин, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С.В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, Чумачек Е.В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А.А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Цома В.В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А.С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Смирнова В.О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Хрипаева В.Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р.В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Попова Е.А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СПВ — скорость пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 16.03.2018

Принята к публикации 23.03.2018

OPTIMAL ORGANOPROTECTION, CONTROL OF BLOOD PRESSURE AND METABOLIC DISORDER WITH THE FIXED COMBINATION OF LISINAPRIL, AMLODIPINE AND ROSUVASTATIN IN SYSTEMIC HYPERTENSION

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Hripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A.

Aim. Evaluation of the ability of the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (Equamer) in achievement of additional angioprotection in patients with systemic arterial hypertension (AH) and high pulse wave velocity (PWV), regardless of previous antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. To the open multicenter observational study 24 weeks duration, 60 patients included, taking double AHT during 6 months. All participants underwent ambulatory 24 hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), pulse wave velocity assessment, laboratory tests (lipids, fasting glucose, insulin resistance index (HOMA), leptin, high sensitive C-reactive protein (hsCRP) before and after transition to the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (Equamer).

Results. By the data from office BP measurement, after transition of patients from the double combinations to fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin, there was additional decrease of systolic BP (SBP) by 14,3% and

diastolic BP (DBP) by 18,5%. By the data from ABPM, decrease of SBP was 16,1%, and DBP — 21,8%. Combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin decreased PWV by 14,4%, augmentation index by 14,5%, central SBP by 8,1% ($p < 0,01$ for all comparisons with baseline). Fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin made it to decrease low density lipoproteides by 44%, triglycerides by 36,1% and increase of high density lipoproteides by 10,3% ($p < 0,01$ for all with baseline). Usage of combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin showed significant decrease of insulin resistance, hsCRP and leptin levels.

Conclusion. Fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin makes it to better control BP, improve vascular elasticity parameters (augmentation index, PWV, central BP) and facilitates the improvement of lipid and glucose metabolism, decrease of inflammation, leptin resistance in patients taking at baseline double antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central arterial pressure, augmentation index, leptin, inflammation, combination antihypertension therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

Анализ тенденций развития современной концепции снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) и смертности позволяет выявить несколько важных направлений.

Во-первых, сегодня имеет место тренд к “ужесточению” целевых показателей уровня артериального давления (АД) [1] и липидов [2], что должно привести к дальнейшему снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом. Во-вторых, в настоящее время взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ можно считать доказанной [3]. При этом, обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [4–11] и различными комбинациями антигипертензивных препаратов [12–14] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [15, 16]. Было показано, что при достижении одинакового уровня АД меньшая смертность имела место у пациентов с АГ при снижении скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [17]. В-третьих, низкоинтенсивное неинфекционное воспаление становится важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии [18–20], поскольку его уменьшение (прежде всего, уровня вЧСРБ) позволяет не только снизить риск ССО, но и решить проблему сосудистой коморбидности [21]. В-четвертых, происходит осознание того, что “полипил” (polypill) является не только возможностью повысить приверженность пациента к лечению за счет уменьшения количества принимаемых им таблеток, но и вариантом эффективной многоцелевой фармакотерапии, позволяющей одновременно достичь целевых показателей уровня АД и липидов [22], а следовательно, максимального снижения риска ССО.

В этой связи представляется практически важным оценить возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов со статином для обеспечения более выраженной ангиопротекции, достижения целевых цифр АД и липидов, подавления воспаления у пациентов с АГ, которые ранее уже находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер, Геден Рихтер, Венгрия) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны, несмотря на предшествующую комбинированную АГТ.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс отраженной волны (ИА), центральное АД (ЦАД), толщина интимамедиа общей сонной артерии, поток-зависимая вазодилатация), инсулинорезистентность и воспаление при переводе пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Целевым считалось АД <140/90 мм рт.ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, предшествующая комбинированная АГТ продолжительностью не менее 6 мес., СПВ выше 10 м/с, стандартизированная по возрасту; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистам кальция (АК) и гидрохлоротиазиду; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес., кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД выше 170/100 мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщины, средний возраст



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – единственная
тройная фиксированная
комбинация для комплекс-
ной терапии пациентов
с артериальной гипертензией
и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



На правах рекламы

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. www.g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

55,2±6,5 года и индексом массы тела (ИМТ) 28,8±4,6 кг/м²).

В ходе исследования было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3, В4 — контрольные визиты через 4, 12 и 24 нед. после визита включения. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 10 мг. В ходе исследования врач имел возможность усилить гипوليлипидемическую терапию, назначив фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг при недостижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≤2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска (согласно Рекомендациям РКО по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2012г) через 4 нед. терапии (на визите 2).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, эхокардиографию и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23 до 7) — каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела.

СПВ, ИА и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [23, 24].

В 2010г группа испанских исследователей опубликовала модифицированные шкалы SCORE для расчета сосудистого возраста в европейской когорте людей для стран с низким и высоким уровнями сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Методика расчета сосудистого возраста по данным шкалам заключается в расчете абсолютного ССР по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставления полученного в процентах значения ССР с возрастом сосудов из модифицированной шкалы SCORE. Для данных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления и общего холестерина.

Таблица 1

**Клинико-демографические
показатели когорты исследования**

Показатель	
Возраст, годы	55,2±6,5
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,6
ОТ, см	86,9±13,0
% жировой массы	38,7±7,6

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05–5 нг/мл) и ВСМ Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотах в минуту отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С.

Для оценки инсулинорезистентности использовался расчетный индекс НОМА. Исследование проводилось строго натощак, после 8–12-часового периода ночного голодания. Исследуемые показатели — глюкоза плазмы и инсулин плазмы. Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом (реактивы корпорации La Roche, автоматический анализатор La Roche). Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Mercodia AB, Швеция). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5.

СРБ определен с помощью имунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Исходно пациенты находились на следующих двойных антигипертензивных комбинациях:

1. иАПФ + диуретик (иАПФ+Д) — 58,9%,
2. БРА + диуретик (БРА+Д) — 23,1%,

Таблица 2

Изменение офисных показателей АД и ЧСС через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
САД, мм рт.ст.	156,2±10,0	133,7±9,3
ДАД, мм рт.ст.	97,6±11,7	79,6±4,5
ЧСС, в мин	74,6±7,7	71,7±8,8

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Изменение показателей СМАД через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
САД день, мм рт.ст.	153,1±8,2	128,6±17,1
ДАД день, мм рт.ст.	94,5±9,8	73,9±6,0
ЧСС день, в мин	80,6±11,5	76,3±13,2
САД ночь, мм рт.ст.	138,9±26,3	118,8±9,3
ДАД ночь, мм рт.ст.	82,2±11,8	66,5±6,0
ЧСС ночь, в мин	68,2±12,9	67,2±14,9
Индекс времени САД сут., %	35,5±11,3	21,0±8,3
Индекс времени ДАД сут., %	23,2±10,5	16,2±6,8

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

3. β-блокатор+блокатор рецепторов ангиотензина II (ББ+БРА) — 3,6%,

4. антагонист кальция+иАПФ (АК+иАПФ) — 3,6%,

5. ББ+иАПФ — 3,6%,

6. АК+Д — 1,8%,

7. ББ+Д — 1,8%,

8. АК+БРА — 1,8%,

9. агонист имидазолиновых рецепторов+иАПФ (АИР+иАПФ) — 1,8%.

На момент включения в исследование статины получали 21,4% (аторвастатин 40 мг 25,1% и 20 мг 41,6%; розувастатин 5 мг 16,7% и 10 мг 8,3%; симвастатин 20 мг 8,3%). Через 4 нед. лечения удвоение дозы розувастатина потребовалось у 23,2% пациентов.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после перевода пациентов с двойных антигипертензивных комбинаций на фиксированную — лизиноприл+амлодипин+розувастатин отмечено снижение САД на 14,4% и ДАД на 18,4% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением) при отсутствии изменений со стороны частоты сердечных сокращений.

Данные СМАД подтвердили, что перевод на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет снизить среднедневные САД на 16,1% и ДАД на 21,8%, средненочные САД на 14,5% и ДАД на 19,1% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При этом, во всех группах исходной терапии перевод на фиксированную комбинацию сопровождался достоверным уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Таблица 4

Изменение показателей эластичности сосудистой стенки через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
ТИМ, мм	1,07±0,22	1,03±0,2
СПВ, м/с	12,5±1,3	10,7±1,4
цСАД, мм рт.ст.	143,1±15,2	131,4±8,5
Индекс аугментации	27,5±9,1	23,5±9,2
Сосудистый возраст, годы	60,8±10,0	54,6±8,9

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ТИМ — толщина интима-медиа, СПВ — скорость пульсовой волны, цСАД — центральное систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Изменение биохимических показателей через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0	4,5±1,0
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3
ТГ, ммоль/л	2,5±0,7	1,7±0,5
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,1	2,5±1,1
АЛТ, Е/л	27,9±10,8	24,8±7,8
АСТ, Е/л	29,3±8,1	24,3±6,8
Креатинин, мкмоль/л	81,6±9,5	72,7±8,3

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, АСТ — аспартаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ТГ — триглицериды, ОХ — общий холестерин.

Частота достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 73,2%, причем у 23,2% из этих пациентов было достигнуто АД $< 130/80$ мм рт.ст.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов, после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин: отмечено снижение СПВ на 14,7% ($p < 0,05$), индекса аугментации на 14,4% ($p < 0,05$) и центрального САД на 8,1% ($p < 0,05$), что позволило сократить сосудистый возраст на 10,2% ($p < 0,05$).

Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает благоприятную динамику показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина составило 29,4% ($p < 0,05$), уровня триглицеридов 31,9% ($p < 0,05$), ЛПНП 38,1% ($p < 0,05$), а повышение уровня липопротеидов высокой плотности 10,5% ($p < 0,05$). Частота достижения целевого уровня ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 71,4%. Во всех группах после перевода на фиксированную комбинацию отмечена положительная динамика

Таблица 6

Изменение показателей углеводного обмена
через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,0±1,3	6,2±1,0
Инсулин, мкЕд/мл	15,5±5,9	13,8±6,3
Индекс НОМА, мкЕд/мл	4,8±2,1	3,7±1,5

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 7

Динамика уровней адипокинов через 6 мес.

Показатель	Исходно	12 нед.
Лептин, нг/мл	16,3±7,7	14,6±7,9
Адипонектин, мкг/мл	6,9±2,6	7,6±2,8
вЧСРБ, мг/л	3,1±1,6	2,7±1,5

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 8

Изменение антропометрических показателей
через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
Вес, кг	82,8±9,2	81,6±8,4
ИМТ, кг/м ²	28,8±3,5	28,4±3,4
ОТ, см	86,9±13,0	83,1±11,5
ОБ, см	104,1±13,6	100,1±13,5
% жировой массы	38,7±7,7	37,7±8,2

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

исследуемых биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, однако она не была статистически значимой (табл. 5).

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин сопровождался улучшением показателей углеводного обмена (табл. 6): снижением уровня инсулина на 11,1% ($p < 0,05$) и индекса НОМА на 22,9% ($p < 0,05$).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позитивно влиять на уровень ключевых адипокинов: средний уровень лептина стал ниже на 10,7% ($p < 0,05$), вЧСРБ на 11,8% ($p < 0,05$) и уровень адипонектина вырос на 9,9% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено (табл. 8).

Обсуждение

Актуальность оценки возможности дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розува-

статин у пациентов с АГ, находящихся на двухкомпонентной АГТ, подтверждается инициацией исследования The LOW CBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial) и данными о том, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, азелнидипин+олмесартан оказывают более выраженное положительное влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+гидрохлоротиазид, атенолол+амлодипин, оломесартан+гидрохлоротиазид [12-13]. К этому также следует добавить тенденцию к более “жесткому” контролю АД, липидов и воспаления [1, 2, 18-21]. Вполне очевидна попытка решить эти проблемы использованием фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, которая к тому же способна решить задачу многоцелевой фармакотерапии.

Прежде всего, необходимо отметить, что перевод пациентов с различных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций (преимущественно блокаторов РААС с диуретиками), на которых они находились не менее 6 мес., на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечил достижение целевого АД у 7 из 10 пациентов, при том что в исследовании не были использованы максимальные дозы антигипертензивных препаратов этой комбинации. По-видимому, это объяснимо усилением гипотензивного потенциала статинами [26]. Снижение АД было подтверждено данными СМАД, причем во всех группах исходной терапии отмечено положительное влияние на вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, что можно рассматривать как важную составляющую в коррекции SHATS синдрома (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome) [27].

Улучшение контроля АД при применении фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин и достижение целевого уровня липидов у 7 из 10 пациентов закономерно сопровождалось положительными изменениями показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, центральное АД, ИА, сосудистый возраст). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и липидов, но и положительное влияние на адипокины (лептин и адипонектин) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (вЧСРБ), что является дополнительным фактором ангиопротекции [28-30].

Важно подчеркнуть, что использование розувастатина в комбинации с лизиноприлом и амлодипином сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности и положительным влиянием на углеводный обмен, что снимает все вопросы о диабетогенном потенциале статинов при их использовании в таком варианте терапии.

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет обеспечить лучший контроль АД, липидов, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением углеводного обмена и адипокинов.

Заключение

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций позволяет достичь одновременно целевого АД и липидов через 6 мес. лечения у 7 из 10 пациентов.

Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017; HYP.0000000000000066. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 475-488. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015; 7 (12): 2339-47. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54(2): 409-13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801.
- Elliott WJ, Childers WK. Should beta blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 507-16.
- Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551-6.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
- Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin A, et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19 (2): 214-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.08.007.
- Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541-6.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55 (6): 1314-22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 184-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.022.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54 (4): 724-30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125740.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987-92.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107 (3): 363-9.
- Yusuf S, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176.
- Ridker PM. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open* 2014; 4 (7): e005429. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005429.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S4-S5. DOI: 10.2337/dc17-S003.
- Doupis J, Papanas N, Cohen A, et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J* 2016; 31 (10): 188-95. DOI: 10.2174/1874192401610010188.
- Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *Am J Hypertens* 2016. DOI: 10.1093/ajh/hpw084.
- Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010; 31 (19): 2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205.
- Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15 (5): 310-20. DOI: 10.1111/jch.12081.
- Kario K. Orthostatic hypertension — A new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9: 726-38. DOI: 10.1038/nrneph.2013.224.
- Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 767-76.
- Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (8): S30-32.
- Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): P141-5.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций обеспечивает лучшую ангиопротекцию.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций уменьшает низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, вызывает снижение лептина и повышение адипонектина.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций снижает инсулинорезистентность.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В АОРТЕ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В.

Цель. Изучить и сравнить эффективность влияния комбинаций антигипертензивных препаратов с использованием различных режимов их дозирования в течение суток на показатели суточного профиля артериального давления (АД), центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы. В исследование включены 177 пациентов с АГ, перенесших в ближайшие 4 нед. ИИ. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от режима назначения комбинаций антигипертензивных препаратов в течение суток. Исходно и через 12 мес. хронофармакотерапии всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой основных параметров СМАД, а также ЦАД и ригидности сосудистой стенки.

Результаты. Через 8 нед. антигипертензивной терапии достижение целевого уровня (ЦУ) АД достоверно чаще отмечалось при двукратном приеме валсартана (3 группа) по сравнению с его однократным назначением только в утренние (1 группа) или вечерние часы (2 группа) ($p < 0,05$). Во всех группах регистрировались статистически значимые положительные изменения показателей СМАД, ЦАД и ригидности сосудистой стенки. В то же время во 2-й группе имело место достоверно ($p < 0,05$) более значимое снижение основных показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, чем в 1-й группе пациентов. Двукратное применение сартана обеспечивало достоверно более выраженное ($p < 0,05$) улучшение основных показателей СМАД, ЦАД и артериальной ригидности по сравнению с любым вариантом однократного его приема. Через 12 мес. хронофармакотерапии во всех группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества пациентов с суточным профилем АД "dipper". Различия между группами по числу пациентов с профилем "dipper" и "non-dipper" через 12 мес. лечения оказались достоверными между 3-й и 1-й ($p = 0,0004$), 3-й и 2-й ($p = 0,04$) группами в пользу третьей группы.

Заключение. Таким образом, двукратный или только вечерний прием валсартана в комбинации с тиазидоподобным диуретиком утром способствовал более выраженному улучшению основных параметров СМАД, ЦАД и ригидности сосудистой стенки по сравнению с применением препарата только в утренние часы. Двукратный прием валсартана отличался достоверно ($p < 0,05$) более частым достижением ЦУ АД, способствовал нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД и сосудистой жесткости по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, ригидность сосудистой стенки, ишемический инсульт.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Опольская С. В.* — ассистент кафедры госпитальной терапии, аспирант 3-го года заочной формы обучения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
opolsckaya2016@yandex.ru.

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте, ИВ — индекс времени, ИИ — ишемический инсульт, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте, РААС — ренин ангиотензин альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САДао — систолическое артериальное давление в аорте, СИ — суточный индекс, СМ — суточное мониторирование, СПАД — суточный профиль артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ЦАД — центральное аортальное давление, ЦУ — целевой уровень, ЧСС — частота сердечных сокращений, АХао — индекс аугментации в аорте, ED — длительность периода изгнания, РРА — амплификация пульсового давления, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока, Ах пр. — индекс аугментации нормированный по ЧСС = 75 уд./мин, ASI — индекс ригидности артерий, (dP/dt)max — максимальная скорость нарастания АД, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, PWVao пр. — скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к ЧСС = 75 уд./мин, RWTT — время распространения отраженной волны, RWTT пр. — время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС = 75 уд./мин.

Рукопись получена 29.03.2018
Рецензия получена 30.03.2018
Принята к публикации 6.04.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 56–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>

COMPARISON OF INFLUENCE OF VARIOUS REGIMENS OF DRUG INTAKE ON 24 HOUR BLOOD PRESSURE, CENTRAL AORTIC PRESSURE AND VASCULAR WALL STIFFNESS IN SYSTEMIC HYPERTENSION PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V.

Aim. To assess and compare the efficacy of combination antihypertension drugs influence with various dosage regimens during 24 hour, on the parameters of daily blood pressure (BP) profile, central aortic pressure (CAP) and vessel wall stiffness in arterial hypertension (AH) patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. To the study, 177 AH patients included, with IS within last 4 weeks. All patients were randomized to 3 groups depending on the regimen of antihypertensive drugs combination intake during 24 hours. At baseline and in 12 months of therapy all patients underwent 24 hour BP monitoring (ABPM), CAP measurement and vessel wall stiffness evaluation.

Results. In 8 weeks of antihypertension therapy, target pressure level achievement was significantly more common in b.i.d. valsartan (group 3) comparing to once daily in the morning (group 1) or evening (group 2) ($p < 0,05$). In all groups there were statistically significant positive changes in ABPM, CAP and stiffness. Also, in the group 2 there was significantly ($p < 0,05$) more prominent decrease of the main ABPM, CAP and stiffness parameters than in the group 1. Valsartan b.i.d. led to significantly more prominent ($p < 0,05$) improvement of the main ABPM, CAP and stiffness parameters improvement comparing to both variants of its once daily regimens. In 12 months of chronopharmacotherapy, in all groups, there was

significant ($p<0,05$) increase of "dipper" 24 hour BP profile patients. Differences of the groups of "dippers" and "non-dippers" by the 12th month of treatment were significant for 3rd and 1st ($p=0,0004$), 3rd and 2nd ($p=0,04$) groups with the benefit for group 3.

Conclusion. Two times a day or only evening intake of valsartan with thiazide-like diuretic in the morning facilitated more significant improvement of the main parameters of ABPM, CAP and vascular wall rigidity comparing to just morning intake. B.i.d. valsartan regimen led to significantly ($p<0,05$) more commonly reached target BP level, improved normalization of 24 hour BP in most of patients, led to more significant improvement of the main ABPM, CAP and

vascular stiffness parameters comparing to once daily morning or evening regimen.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 56–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>

Key words: arterial hypertension, chronopharmacotherapy, 24 hour blood pressure monitoring, central aortic pressure, vascular wall stiffness, ischemic stroke.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Развитие цереброваскулярной патологии, в том числе, ишемического инсульта (ИИ), во многих случаях ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ) и, в частности, с недостаточным контролем артериального давления (АД), значительной его вариабельностью в течение суток, а также поражением органов-мишеней (гипертонической энцефалопатией, гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническим нефроангиосклерозом и др.) [1, 2]. Кроме того, важным фактором риска развития цереброваскулярных осложнений является центральное аортальное давление (ЦАД), а именно такие его параметры, как систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте, а также индекс аугментации [3]. Установлено, что повышение систолического аортального давления напрямую ассоциировано с гипертрофией сосудистой стенки и развитием атеросклероза сонных артерий. Кроме того, ЦАД, пульсовое давление в аорте и индекс аугментации коррелируют со степенью ремоделирования крупных артерий и обладают большой прогностической значимостью еще на субклиническом уровне развития атеросклероза [2]. В связи с этим, в настоящее время оптимизация параметров ЦАД наряду с контролем периферического АД считается одним из ключевых критериев эффективной антигипертензивной терапии [4, 5]. Вместе с тем, в последние годы пристальное внимание уделяется еще одной характеристике сосудистой стенки — ригидности артерий. В ряде ангионеврологических исследований установлена прямая связь между повышением сосудистой жесткости (скорости и времени распространения пульсовой волны, индекса аугментации) и увеличением риска развития инфаркта мозга [6].

В то же время, возможности и особенности влияния антигипертензивной терапии на показатели ЦАД, а также артериальной ригидности у лиц с АГ, перенесших ИИ, не изучены. Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется вопросам хронофармакотерапии, которая позволяет не только индивидуализировать лечение АГ, но и обеспечить улучшение прогноза [7-9]. Традиционно под хронофармакотерапией подразумевалась оценка изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекар-

ственных средств в течение суток. Вместе с тем в последние годы хронофармакотерапия определяется еще и как возможность повышения эффективности лечения пациентов за счет учета колебаний суточной активности регуляторных систем [10-11]. Важно, что у больных АГ, перенесших ИИ, эффективность и безопасность различных режимов назначения комбинаций антигипертензивных препаратов в течение суток, включая коррекцию повышенного ЦАД, сосудистой жесткости и нарушения суточного профиля АД (СПАД), не исследовались.

В связи с этим, целью настоящей работы стало изучение и сравнение эффективности влияния комбинаций антигипертензивных препаратов с использованием различных режимов их дозирования в течение суток на показатели СПАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ, перенесших ИИ.

Материал и методы

В исследование включено 177 пациентов с АГ в подостром периоде ИИ (не менее 4 недель после острейшего периода), медиана возраста составила 64 (57-73) года. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше; установленная АГ; перенесенный ИИ (не менее 4 нед. после острейшего периода) после стабилизации неврологического статуса, системной и церебральной гемодинамики. Критерии исключения: геморрагический инсульт, инфаркт миокарда в последние полгода до включения в исследование, стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК), сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (NYHA), пороки сердца, суточный профиль АД типа "over-dipper", симптоматическая АГ, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе непереносимость блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и тиазидоподобных диуретиков.

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных

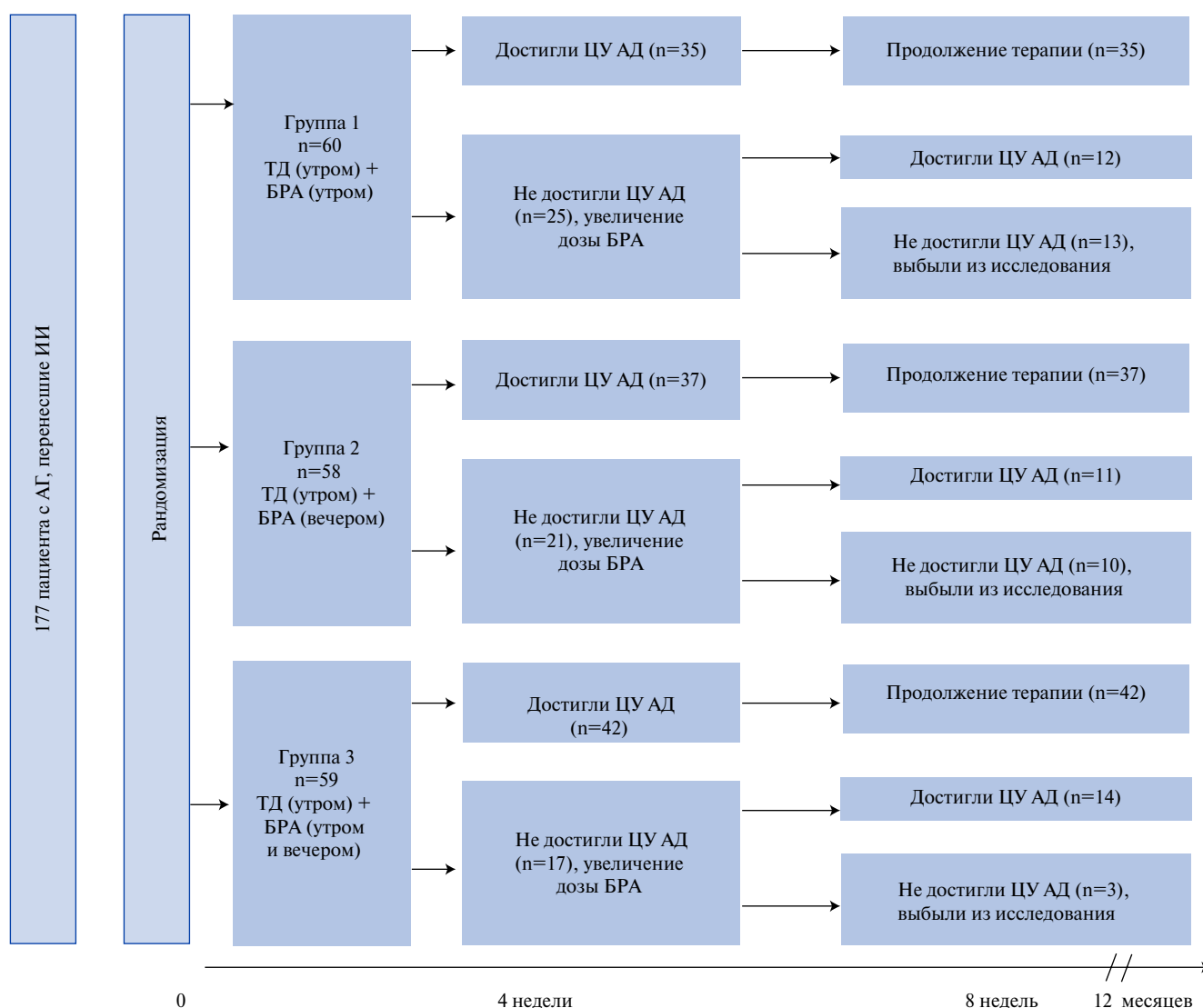


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ТД — тиазидоподобный диуретик, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II (валсартан), ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

группах. В зависимости от режима назначения антигипертензивных препаратов в течение суток все пациенты были рандомизированы методом случайных чисел в следующие группы: 1 группа (n=60) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг; 2 группа (n=58) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и вечером перед сном валсартан в дозе 160 мг; 3 группа (n=59) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и дважды в сутки (утром и вечером перед сном) валсартан по 80 мг.

Антигипертензивная терапия в подострый период проводилась в соответствии с современными рекомендациями [12] с оценкой ее эффективности и безопасности.

Через 4 нед. лечения при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД (<140/90 мм рт.ст.) увеличи-

валась доза БРА. Через 8 нед. наблюдения пациентам всех групп, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) и они исключались из дальнейшего наблюдения. Таким образом, через 12 мес. эффективность АГТ оценивалась у 47 пациентов 1-й группы, 48 и 56 пациентов во 2-й и 3-й группах, соответственно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Средняя суточная доза валсартана через 12 мес. хронофармакотерапии составила: в 1-й группе — 200,9 мг/сут., во 2-й — 196,7 мг/сут. и в 3-й — 200 мг/сут.

Всем пациентам исходно и через 12 мес. лечения, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Россия) с оценкой среднесуточного, дневного, ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего

пульсового АД (ПАД), индекса времени (ИВ) гипертензии, вариабельности САД и ДАД днем и ночью, величины и скорости утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, числа сердечных сокращений (ЧСС). С учетом выраженности ночного снижения САД были определены 3 типа суточных кривых АД: “dipper”, “non-dipper” и “night-peaker”. Для определения суточных кривых АД использовалась традиционная классификация суточного индекса (СИ) в зависимости от выраженности ночного снижения САД. Таким образом, было выделено 3 типа суточного колебания АД: “dipper” — нормальное снижение АД в ночные часы, $10\% < \text{СИ САД} < 20\%$; “non-dipper” — недостаточное снижение АД, $\text{СИ САД} < 10\%$ и “night-peaker” — устойчивое повышение ночного АД, $\text{СИ САД} < 0$ [13]. Пациенты с суточным профилем АД “over-dipper” не включались в исследование в соответствии с дизайном работы.

Кроме того, оценивались основные среднесуточные показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки: САД в аорте (САД_{ао}), ДАД в аорте (ДАД_{ао}), вариабельность САД и ДАД в аорте, ПАД в аорте (ПАД_{ао}), индекс аугментации в аорте (АІх_{ао}), амплификация пульсового давления (РРА), длительность периода изгнания (ЕD), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), а также скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}) и PWV_{ао}, приведенной к ЧСС 75 ударов в минуту (PWV_{ао} пр.), время распространения отраженной волны (RWTТ) и RWTТ, приведенное к ЧСС 75 уд./мин (RWTТ пр.), индекс аугментации нормированный по ЧСС 75 уд./мин (АІх пр.), индекс ригидности артерий (ASІ) и максимальная скорость нарастания АД ((dP/dt)max).

Анализ результатов исследования был выполнен с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с определением U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным показателям выполнялось построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Установлен уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты с АГ, перенесшие ИИ, по исходным анамнестическим и клиническим показателям достоверно не различались.

Через 4 нед. применения комбинированной фармакотерапии ЦУ АД определялся в 1 группе у 35 (58,3%) пациентов, во 2-й — у 37 (63,8%), в 3-й — у 42 (71,2%) (рис. 2). Через 8 нед. на фоне коррекции дозы

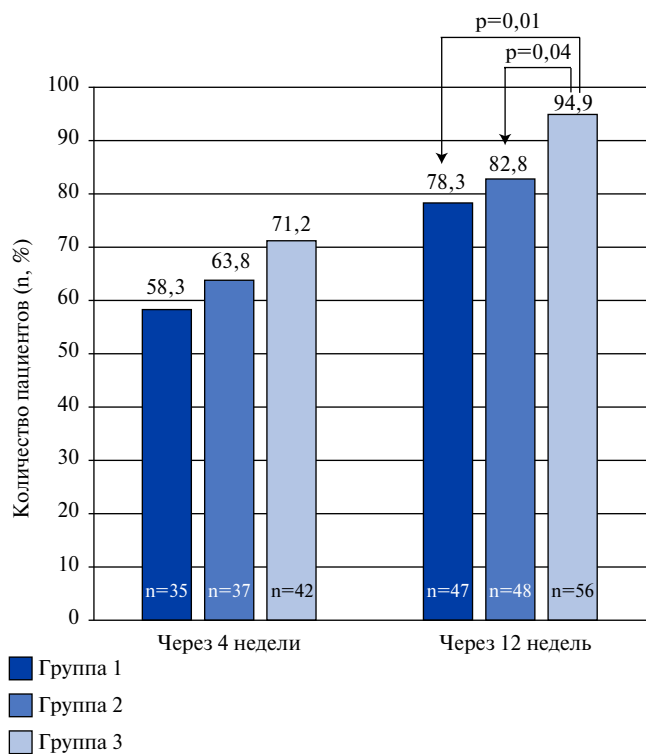


Рис. 2. Количество пациентов с зарегистрированным целевым уровнем артериального давления через 4 и 8 недель применения антигипертензивной терапии.

Примечание: группа 1 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан утром, группа 2 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан вечером, группа 3 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан утром и вечером.

валсартана больным, не достигшим ЦУ АД на стартовой терапии, уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. регистрировался достоверно ($p < 0,05$) чаще в 3 группе, по сравнению с 1 и 2 группами (рис. 2).

На фоне хронофармакотерапии через 12 мес. во всех группах больных отмечалось достоверное улучшение основных показателей суточного профиля АД, ЦАД, а также параметров жесткости сосудистой стенки (табл. 1-3). Однако выраженность позитивных изменений в трех группах оказалась неравнозначной. Сравнительный анализ степени изменения основных показателей СМАД на фоне лечения комбинацией индапамид ретард утром и валсартан перед сном (2 группа) показал достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, САД в ночные часы, вариабельности САД днем и ночью, вариабельности ДАД ночью, ИВ САД и ДАД в течение суток, ВУП САД и ДАД, СУП ДАД, чем в 1 группе (индапамид ретард и валсартан утром) (табл. 4). Кроме того, применение тиазидоподобного диуретика утром и БРА перед сном по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы оказалось более эффективным в отношении регресса таких показателей центрального аортального давления, как среднесуточных САД_{ао} и ДАД_{ао}, ПАД_{ао},

Таблица 1

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика и валсартана утром у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 1)

Показатель	До лечения (n=47)	Через 12 мес. лечения (n=47)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (132,5-154)	139,5(132,5-149)	-3,7	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	78 (73-88,5)	76 (68-80)	-4,1	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60 (53-69)	54 (46-62,5)	-7,5	0,0001
ЧСС, уд./мин	68 (60-70)	66 (61-69)	-1,6	0,001
САД _д , мм рт.ст.	150 (132,5-154)	140 (132,5-150,5)	-6,7	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	78 (71-93,5)	76 (68,5-88,5)	-3,8	0,001
ИБ САД _д , %	69 (23-85)	63,5 (17,5-78,5)	-5,9	0,001
ИБ ДАД _д , %	61 (20-84)	56 (16-77)	-8,2	0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	15,5 (12,5-18,5)	13,5 (11-16,5)	-10,3	0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	12,5 (11-14,5)	10 (9-11,5)	-16,8	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	144 (115,5-146)	137 (110-144)	-2,3	0,001
ДАД _н , мм рт.ст.	74 (63-89,5)	70 (63-88)	-3,4	0,001
ИБ САД _н , %	63,5 (31-97,5)	55 (15-70,5)	-9,2	0,0001
ИБ ДАД _н , %	60 (28-82)	54 (14-68)	-8,0	0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	16,5 (12-37)	15 (11-33)	-9,9	0,0003
ВарДАД _н , мм рт.ст.	10,5 (8-12)	8,5 (8-10,5)	-11,1	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	29,5 (23,5-57)	29 (22-52,5)	-7,5	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	20 (15-32)	18 (12,5-25)	-10,4	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	21,5 (13-36)	15 (8-34)	-21,4	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	17,5 (12,5-25)	15,5 (8,5-21)	-13,8	0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	136,5 (118-146)	130 (116-132)	-4,4	0,001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	72 (65-88)	70 (66-86)	-3,5	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	53 (39-66)	49 (39-60)	-4,9	0,001
Аlх _{ао} , %	34 (25,5-41)	33 (21-40)	-10,3	0,0001
PPA, %	122 (118-127)	120 (114-123)	-2,6	0,001
ED, мс	329 (304-341)	310 (295-325)	-8,7	0,0001
SEVR, %	124 (120-137)	135 (127-150)	5,6	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-13)	11 (9-11)	-9,1	0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-14)	11 (9,5-13)	-12,1	0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,4 (11,3-13,2)	11,3 (10,4-12)	-4,9	0,001
PWV _{ао} пр., м/с	10,1 (9,7-11)	9,5 (9-10)	-4,0	0,001
RWTT, мс	118 (101-120)	121 (105-129)	1,8	0,001
RWTT пр., мс	129 (112-132)	132 (119-140)	5,4	0,001
Alx пр., %	-7 (-9-4)	-9 (-11-3)	9,1	0,0001
ASI, мм рт.ст.	144,5 (126-158)	139 (121-150,5)	-3,3	0,001
(dP/dt)max, мм рт.ст./с	622,5 (589-650)	600 (564-621)	-3,1	0,001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. в лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

Alx_{ао}, ED, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, увеличения SEVR как маркера коронарного кровотока, а также способствовало более эффективному снижению основных параметров жесткости сосудистой стенки: PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., ASI, (dP/dt)max и увеличению RWTT, RWTT пр. (табл. 4).

Вместе с тем, назначение индапамида ретард утром и валсартана дважды в течение суток (группа 3), по сравнению с 1 группой, обеспечивало досто-

верно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, ИВ АД днем и ночью, вариабельности АД в дневные и ночные часы, ВУП, СУП САД и ДАД. Кроме того, позитивные изменения показателей ЦАД и ригидности артерий, такие как САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, Alx_{ао}, PPA, ED, SEVR, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., Alx, ASI, (dP/dt)max, RWTT и RWTT пр. в 3 группе были статистически более выражены по сравнению

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика утром и валсартана вечером у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 2)

Показатель	До лечения (n=48)	Через 12 мес. лечения (n=48)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	144,5 (132-156)	120 (115-135)	-13,5	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	79,5 (76-90)	67 (65-67)	-16,7	0,0001
ПАД, мм рт.ст.	59 (52-70,5)	39 (31,5-50)	-33,5	<0,0001
ЧСС, уд./мин	66 (61-70)	64 (60-67)	-1,7	0,004
САД _д , мм рт.ст.	152 (140,5-156)	125 (120-135,5)	-14,0	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	81,5 (77-93)	69(67-73)	-13,5	0,0001
ИБ САД _д , %	68 (27-84)	46 (20-53)	-28,6	<0,0001
ИБ ДАД _д , %	60 (17-82)	29 (13,5-45)	-33,3	<0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	14 (12,5-18)	10 (8-11,5)	-19,3	0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	11 (11-14,5)	8,5 (7-10)	-17,3	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	142 (126-149)	121,5(114-131)	-11,9	0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	77 (70-81,5)	67 (59-70)	-13,3	0,0001
ИБ САД _н , %	62 (34-99)	37 (27-63)	-24,5	0,0001
ИБ ДАД _н , %	59 (25-84)	24 (17-39)	-29,3	<0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	12,5 (9,5-16)	9,5 (7-11,5)	-26,3	<0,0001
ВарДАД _н ,мм рт.ст.	11,5 (8,5-13)	7 (5-9)	-25,0	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	45 (23,5-50,5)	37,5 (14,5-42,5)	-21,0	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	32 (26-36)	17,5 (13-22,5)	-35,1	<0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	21,5 (10-30)	11,5 (7-15,5)	-31,6	<0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	16 (12-21,5)	9,5 (7-10,5)	-36,2	<0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	139,5 (128-146)	123 (110-130)	-14,6	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	85 (79-90)	69,5 (67-78)	-13,0	0,0001
ПАД _{ао} ,мм рт.ст.	54 (48,5-65)	47,5 (34-53)	-18,8	0,0001
Alx _{ао} , %	34,5 (32-39)	24,5 (20,5-30)	-26,6	<0,0001
PPA, %	122,5 (120-128)	114,5 (111-115)	-9,7	0,001
ED, мс	340 (309,5-380)	278 (267-300)	-19,2	0,0001
SEVR, %	123 (111-137)	140 (132-154)	12,0	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-14)	9 (7-11)	-25,0	0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (11-15)	8 (6-8)	-39,2	<0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,5 (11-14)	9,2 (8,7-10)	-23,3	0,0001
PWV _{ао} пр., м/с	10,3 (10-11)	9,5 (9-9,5)	-11,0	0,0001
RWTТ, мс	117,5 (102-122)	135 (118-143)	14,4	0,0001
RWTТ пр., мс	127 (113,5-132)	145,5 (126-150)	13,0	0,0001
Alx пр., %	-7,5 (-10-4)	-10 (-16-(-5))	11,1	0,0001
ASI, мм рт.ст.	141 (132-157)	131 (120,5-144,5)	-7,1	0,0001
(dP/dt)max, мм рт.ст./с	622 (588-649)	547 (509-578)	-10,4	0,0001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

с 1 группой. При сравнении динамики показателей СМАД на фоне терапии в 3-й и 2-й группах пациентов отмечались аналогичные результаты: двукратное назначение сартана в комбинации с приемом диуретика утром сопровождалось достоверно большим регрессом среднесуточного ДАД, ПАД, САД в дневные и ночные часы, ИБ АД днем и ночью, вариабельности САД и ДАД днем, ДАД_{ао}, ED, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., Alx, ASI, (dP/dt)max (табл. 4). Независимо от варианта режима дозирова-

ния антигипертензивных препаратов в течение суток отмечалось незначительное, но достоверное и сопоставимое уменьшение ЧСС (табл. 1-4).

На фоне хронофармакотерапии во всех группах регистрировалось статистически значимое (p<0,01) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД (“dipper”) (рис. 3). В то же время, данный профиль через 12 мес. достоверно чаще определялся в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (p=0,0004 и p=0,04, соответственно).

Таблица 3

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика утром и двукратного применения БРА (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 3)

Показатель	До лечения (n=56)	Через 12 мес. лечения (n=56)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	146 (136-165)	125 (120-126)	-19,3	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	90 (88-96)	68,5 (61-76)	-29,4	<0,0001
ПАД, мм рт.ст.	60 (58-74)	45 (43-52)	-39,9	<0,0001
ЧСС, уд./мин	68 (60-78)	65 (60-68)	-1,7	0,001
САД _д , мм рт.ст.	156 (146-165)	125 (121-133)	-24,2	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	84 (73-98)	68 (61,5-74)	-30,1	<0,0001
ИБ САД _д , %	71 (30-89)	27 (19-35)	-54,3	<0,0001
ИБ ДАД _д , %	61 (22-87)	19 (12-41)	-66,7	<0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	16 (14-23)	11 (10-12)	-37,2	<0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	13 (11-19)	9 (7-11)	-37,1	<0,0001
САД _н , мм рт.ст.	148,5 (130,5-152)	123 (115-124,5)	-26,6	<0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	82 (61-88)	68 (63-73)	-24,5	0,0001
ИБ САД _н , %	66 (35-100)	20 (17-30)	-59,1	<0,0001
ИБ ДАД _н , %	59 (24-85)	19 (9,5-38)	-54,3	<0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	13 (10-17)	9 (7-11)	-28,8	<0,0001
ВарДАД _н , мм рт.ст.	12 (9-15)	7 (6-9)	-26,7	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	46 (34-59)	30 (15,5-43)	-30,1	<0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	28 (23-37,5)	15,5 (12,5-25)	-36,1	<0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	24 (11-34)	10,5 (10-16)	-40,2	<0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	18 (11-24)	6 (5-12,5)	-44,4	<0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	142 (122-151)	120,5 (111-123,5)	-17,1	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	86 (80-94)	67 (58-70)	-23,4	0,0001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	58 (47-70)	45 (33-51)	-20,3	0,0001
Alx _{ао} , %	38 (25-42)	23 (17-30)	-28,1	<0,0001
PPA, %	123 (120,5-141)	115 (101,5-121)	-12,9	0,0001
ED, мс	352 (325-407)	208 (200-223)	-41,3	<0,0001
SEVR, %	123,5 (105-126)	142 (123-154)	17,7	0,0001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	13 (10-15)	6 (5-8)	-40,9	<0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-16)	6 (4-7,5)	-50,0	<0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,5 (11,1-13,3)	9 (8,1-9,5)	-30,1	<0,0001
PWV _{ао} пр., м/с	10,1 (9,8-11)	8,6 (8,2-9,4)	-19,1	0,0001
RWTТ, мс	117,5 (104-120)	136 (118-145)	16,3	0,0001
RWTТ пр., мс	127 (113-131)	147 (142-151)	15,1	0,0001
Alx пр., %	-7 (-9-5)	-13 (-16-(-10))	22,2	<0,0001
ASI, мм рт.ст.	144 (133-156)	125 (119-137)	-13,5	0,0001
(dP/dt) _{max} , мм рт.ст./с	624 (579-650)	510,5 (489-534)	-17,2	0,0001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

Важно, что независимо от режима дозирования комбинаций антигипертензивных препаратов имело место статистически значимое уменьшение числа больных с таким патологическим суточным профилем АД, как “non-dipper” (p<0,01). Однако существенно реже этот вариант суточной кривой выявлялся на фоне лечения в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й (p=0,0004) и 2-й (p=0,04) группами (рис. 3). Суточный профиль АД “night-peaker” исходно регистрировался у единичных больных во всех группах:

в 1-й — у 1 человека, во 2-й и 3-й группах — у 2 человек, и после 12 мес. терапии не определялся.

Таким образом, у пациентов с АГ, перенесших ИИ, на фоне хронофармакотерии, включавшей индапамид ретард и валсартан, независимо от выбранного варианта режима дозирования в течение суток, достоверно улучшались основные показатели СМАД, ЦАД и параметры артериальной ригидности, а также увеличилось количество пациентов с оптимальным суточным профилем АД (тип

Таблица 4

Степень изменения показателей СМАД и ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) на фоне различных режимов дозирования антигипертензивных препаратов в течение суток у пациентов с АГ, перенесших ИИ

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)					
	Группа 1 (ТД утром + В утром) (n=47)	Группа 2 (ТД утром + В вечером) (n=48)	Группа 1 (ТД утром + В утром) (n=47)	Группа 3 (ТД утром + В утром и вечером) (n=56)	Группа 2 (ТД утром + В вечером) (n=48)	Группа 3 (ТД утром + В утром и вечером) (n=56)
САД ₂₄ , мм рт.ст.	-3,7	-13,5*	-3,7	-19,3**	-13,5	-19,3
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	-4,1	-16,7*	-4,1	-29,4**	-16,7	-29,4***
ПАД, мм рт.ст.	-7,5	-33,5*	-7,5	-39,9**	-33,5	-39,9**
ЧСС, уд./мин	-1,6	-1,7	-1,6	-1,7	-1,7	-1,7
САД _д , мм рт.ст.	-6,7	-14*	-6,7	-24,2**	-14,0	-24,2***
ДАД _д , мм рт.ст.	-3,8	-13,5*	-3,8	-30,1**	-13,5	-30,1***
ИБ САД _д , %	-5,9	-28,6*	-5,9	-54,3**	-28,6	-54,3***
ИБ ДАД _д , %	-8,2	-33,3*	-8,2	-66,7**	-33,3	-66,7***
ВарСАД _д , мм рт.ст.	-10,3	-19,3*	-10,3	-37,2**	-19,3	-37,2***
ВарДАД _д , мм рт.ст.	-16,8	-17,3	-16,8	-37,1**	-17,3	-37,1***
САД _н , мм рт.ст.	-2,3	-11,9*	-2,3	-26,6**	-11,9	-26,6***
ДАД _н , мм рт.ст.	-3,4	-13,3*	-3,4	-24,5**	-13,3	-24,5
ИБ САД _н , %	-9,2	-24,5*	-9,2	-59,1**	-24,5	-59,1***
ИБ ДАД _н , %	-8,0	-29,3*	-8,0	-54,3**	-29,3	-54,3***
ВарСАД _н , мм рт.ст.	-9,9	-26,3*	-9,9	-28,8**	-26,3	-28,8
ВарДАД _н , мм рт.ст.	-11,1	-25,0*	-11,1	-26,7**	-25,0	-26,7
ВУП САД, мм рт.ст.	-7,5	-21,0*	-7,5	-30,1**	-21,0	-30,1***
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-10,4	-33,4*	-10,4	-36,1**	-33,4	-36,1
СУП САД, мм рт.ст./ч	-21,4	-31,6	-21,4	-40,2**	-31,6	-40,2***
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-13,8	-36,2*	-13,8	-44,4**	-36,2	-44,4***
Значения показателей центрального аортального давления						
САД _{24ао} , мм рт.ст.	-44	-14,6*	-4,4	-17,1**	-14,6	-17,1
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	-3,5	-13,0*	-3,5	-23,4**	-13,0	-23,4***
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	-4,9	-18,8*	-4,9	-20,3**	-18,8	-20,3
Alx _{ао} , %	-10,3	-26,6*	-10,3	-28,1**	-26,6	-28,1
PPA, %	-2,6	-9,7	-2,6	-12,9*	-9,7	-12,9
ED, мс	-8,7	-19,2*	-8,7	-41,3**	-19,2	-41,3***
SEVR, %	5,6	12,0*	5,6	17,7**	12,0	17,7
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	-9,1	-25,0*	-9,1	-40,9**	-25,0	-40,9***
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	-12,1	-39,2*	-12,1	-50,0**	-39,2	-50,0***
Значения показателей ригидности артерий						
PWV _{ао} , м/с	-4,9	-23,3*	-4,9	-30,1*	-23,3	-30,1*
PWV _{ао} пр., м/с	-4,0	-11*	-4,0	-19,1*	-11,0	-19,1*
RWTТ, мс	1,8	14,4*	1,8	16,3*	14,4	16,3
RWTТ пр., мс	5,4	13*	5,4	15,1*	13,0	15,1
Alx пр., %	9,1	11,1	9,1	22,2*	11,1	22,2*
ASI, мм рт.ст.	-3,3	-7,1*	-3,3	-13,5*	-7,1	-13,5*
(dP/dt)max, мм рт.ст./с	-3,1	-10,4*	-3,1	-17,2*	-10,4	-17,2*

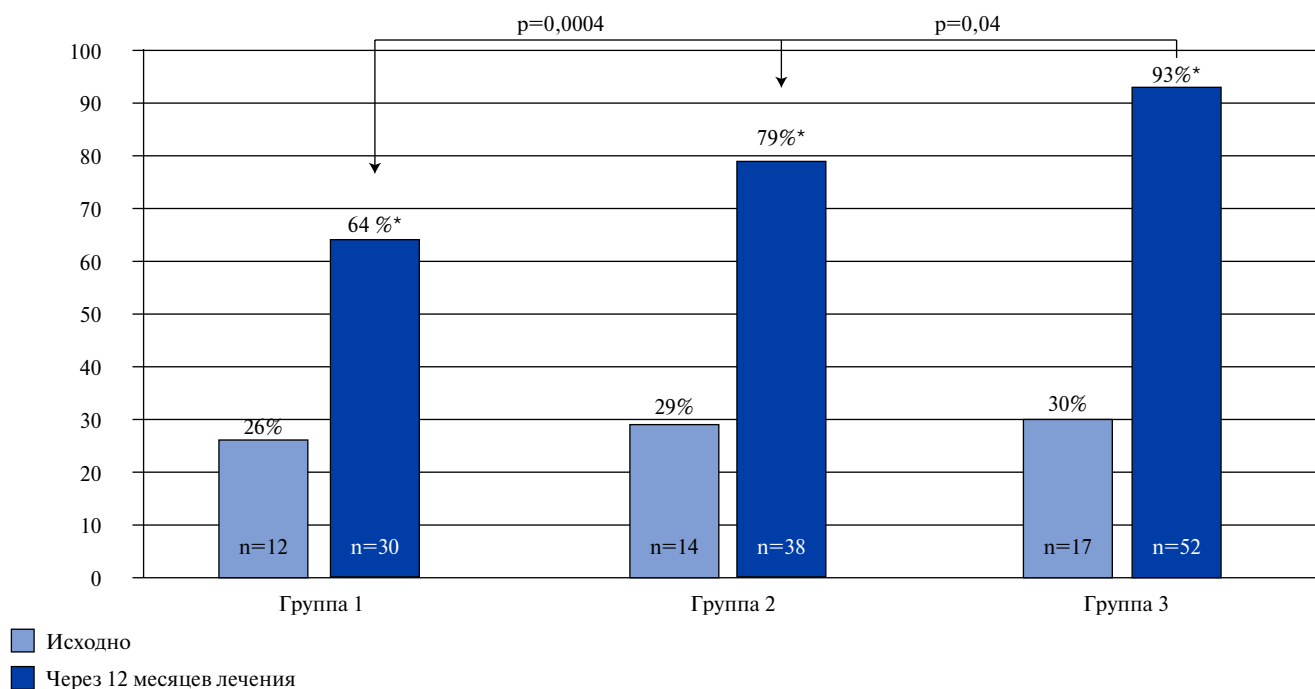
Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 1 и группой 2, ** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 1 и группой 3, *** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 2 и группой 3.

Сокращения: ТД — тиазидоподобный диуретик, В — валсартан.

“dipper”). Вместе с тем достижение ЦУ АД через 8 нед. терапии регистрировалось достоверно чаще в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й. Важно, что двукратный прием валсартана и утренний — индапамида ретард, обеспечивал более выраженные позитивные изменения параметров СМАД, ЦАД,

а также жесткости сосудистой стенки по сравнению с другими режимами назначения препаратов в течение суток. Вариант хронофармакотерапии с назначением сартана перед сном и диуретика утром по антигипертензивной эффективности занимал промежуточное положение, поскольку превосходил

А



Б

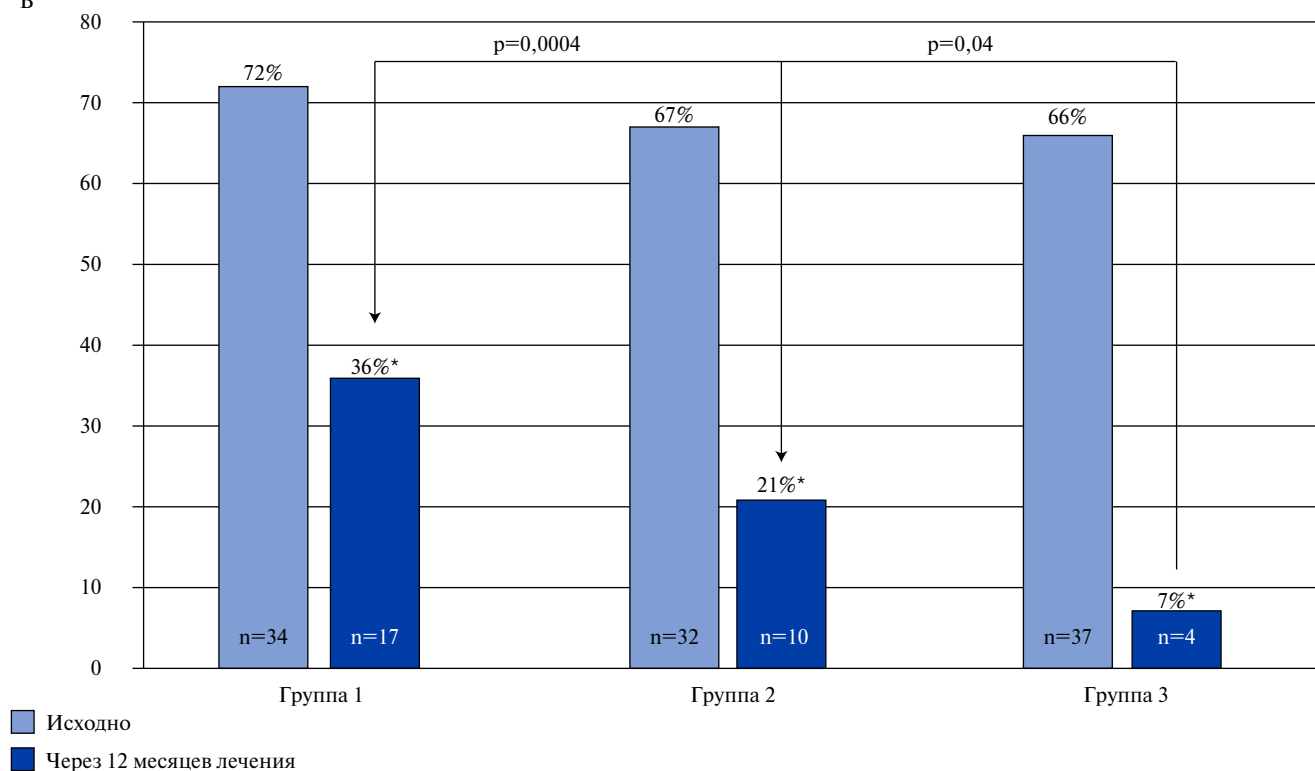


Рис. 3 (А, Б). Количество пациентов до и через 12 месяцев лечения с суточным профилем "dipper" (А) и "non-dipper" (Б).

Примечание: * — различия показателей достоверны по сравнению с исходными до лечения ($p < 0,01$).

возможности приема обоих препаратов диуретика и БРА только в утренние часы, но уступал варианту с двукратным приемом валсартана и утренним индапамида ретард.

Обсуждение

Преимущества двукратного назначения валсартана в составе комбинированной фармакотерапии у больных АГ и ИИ, продемонстрированные в дан-

ном исследовании, могут быть объяснены с нескольких позиций. Первое, на что следует обратить внимание — преобладание во всех группах наблюдения до начала лечения пациентов с неадекватным ночным снижением АД (профиль “non-dipper”). Известно, что недостаточное снижение АД ночью, как правило, свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы, в том числе во время сна. Кроме того, у пациентов с кардиоваскулярной патологией в ночные часы увеличивается и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9, 14]. В этой связи можно полагать, что назначение сартана непосредственно перед сном, в том числе, при двукратном режиме дозирования, обеспечивало подавление избыточной активности РААС и косвенно симпатической нервной системы в этот период суток и как результат оптимизацию суточной кривой АД, а также улучшение упруго-эластических свойств артерий.

Более значимый позитивный эффект применения валсартана дважды в течение суток по сравнению с однократным утренним или вечерним приемом возможно связан с некоторыми особенностями его фармакокинетики, а именно, относительно коротким периодом полувыведения, который составляет около 6–9 ч. Следовательно, назначение валсартана утром и непосредственно перед сном обеспечивает более стабильный и выраженный антигипертензивный эффект, обусловленный равномерным подавлением в течение суток активности РААС [14].

Одним из возможных, но достаточно дискуссионных механизмов, обеспечивающих установленный нами вазопротективный эффект двукратного приема сартана, является его церебропротективное действие и ассоциированное с ним изменение ритмики секреции такого гормона как мелатонин в эпифизе [15]. Известно, что при ИИ нарушается суточный ритм выработки мелатонина, в частности, отсутствует характерный для здоровых лиц ночной подъем его плазменной концентрации [16]. Возможно, что улучшение мозгового кровотока, в том числе эпифизарной области, на фоне использования валсартана способствует нормализации суточных колебаний секреции мелатонина и повышению его уровня в ночные часы. В свою очередь, мелатонин обладает доказанным вазодилатирующим действием, связанным с уве-

личением уровня оксида азота. Кроме того, данный гормон стимулирует эндотелий-зависимую вазодилатацию, снижает уровень катехоламинов плазмы крови, обеспечивает развитие антиоксидантного и противовоспалительных эффектов, реализующихся, прежде всего, на уровне сосудов [17]. Очевидно, совокупность вышеуказанных эффектов способствует позитивным изменениям показателей суточного профиля АД (суточной, дневной и ночной вариабельности САД, ПАД), основных параметров ЦАД (САД в аорте, пульсовое давление в аорте, индекс аугментации в аорте) и жесткости сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации) на фоне двукратного или однократного непосредственно перед сном назначения валсартана в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ и ИИ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с АГ, перенесших ИИ, применение хронофармакотерапевтического подхода не только обеспечивает достижение ЦУ АД, но и способствует значительному улучшению основных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Вместе с тем прием валсартана дважды в сутки или только перед сном совместно с однократным утренним назначением диуретика приводит к более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ригидности артерий и ЦАД, по сравнению с применением препаратов только в утренние часы. При этом, двукратный прием валсартана отличается достоверно большей частотой достижения ЦУ АД, нормализацией суточного профиля АД у большинства пациентов и более выраженным улучшением ключевых параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с однократным назначением препарата только в утренние или вечерние часы.

Следовательно, можно полагать, что хронотерапевтический подход с использованием БРА, в частности, валсартана, является эффективным способом коррекции суточного профиля АД, ригидности сосудистой стенки, а также показателей ЦАД у больных АГ, перенесших ИИ, и, вероятно, может использоваться для профилактики цереброваскулярных осложнений у данной категории пациентов.

Литература

1. Shu J-E, Ying M-L, Chen XR, et al. Prognostic value of high-resolution magnetic resonance imaging in evaluating carotid atherosclerotic plaque in patients with ischemic stroke. *Medicine* 2017; 96 (45): 8515. DOI: 10.1097/MD.00000000000008515.
2. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J. Hypertens* 2010; 28 (2): 384–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333d228.
3. Karpov YuA. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? *Atmosphere. News of Cardiology* 2016; 3; 2–10. (In Russ.) Карпов Ю. А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? *Атмосфера. Новости Кардиологии* 2016; 3; 2–10.
4. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, et al. Chronopharmacology of angiotensin II-receptor blockers in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci* 2011; 115 (2): 196–204. DOI: 10.1254/jphs.10284FP.
5. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Tsoma VV, et al. Central pressure in the aorta as a target for antihypertensive therapy. *Pharmateka* 2011; 20: 30–7. (In Russ.) Недогода С. В., Ледяева А. А., Цома В. В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. *Фарматека* 2011; 20: 30–7.
6. Geraskina LA, Fonyakin AV, Suslina ZA. Endothelial function, elastic properties of the vascular wall in hypertensive ischemic cerebrovascular diseases. *Anne experiment and wedge neuron* 2009; 2: 4–8. (In Russ) Гераскина Л. А., Фонакин А. В., Суслина, З. А.

- Эндотелиальная функция, эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009; 2: 4-8.
7. Skibitsky VV, Kiselev AA, Fendrikova AV. The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Problems of Women's Health* 2016; 11 (4): 15-24. (In Russ) Скибицкий В. В., Киселёв А. А., Фендрикова А. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Проблемы женского здоровья* 2016; 11 (4): 15-24.
 8. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51 (1): 69-76. DOI: 10.4061/2011/236239.
 9. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concept and patient outcomes. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (6): 773-90. DOI: 10.1007/s11096-015-0228-7.
 10. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev.* 2017;33:4-16. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.02.003.
 11. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications. *Hypertens Res.* 2018 Mar 12. DOI: 10.1038/s41440-018-0029-1.
 12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
 13. Kotovskaya YuV, Semagina IM, Kobalava ZhD. A comparative analysis of the daily profile of arterial pressure in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2015; 21 (6): 567-76. (In Russ) Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторингировании у больных нелеченой артериальной гипертензией. *Артериальная Гипертензия* 2015; 21 (6): 567-76.
 14. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens.* 2005 Oct; 23 (10): 1913-22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5.
 15. Leonova MV. Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: valsartan features. *Medical advice* 2014; 17; 66-71. (In Russ) Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет* 2014; 17; 66-71.
 16. Levin YaI. Melatonin and cerebrovascular diseases. *RMJ. Neurology and Psychiatry* 2008; 16 (26): 1732-4. (In Russ) Левин Я. И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *РМЖ. Неврология и психиатрия* 2008; 16 (26): 1732-4.
 17. Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, et al. The effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial hypertension* 2017; 23 (2): 150-9. (In Russ) Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. *Артериальная гипертензия* 2017; 23 (2): 150-9. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159.

ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АНГИОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛ+ИНДАПАМИД ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А.

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации периндоприл+индапамид (Нолипрел Би Форте) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления (АД) на фоне предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии лозартан+гидрохлортиазид (ГХТЗ).

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительно — 12 нед. было включено 25 пациентов, получавших ранее терапию лозартан+ГХТЗ 100/12,5 мг.

Результаты. В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, глюкоза натощак, индекс НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), определение сосудистого возраста).

После перевода пациентов с терапии лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид дополнительное снижение систолического АД составило 3,9%, диастолического АД — 5,4% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение индекса аугментации на 9,4% и сосудистого возраста на 6,0% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 14,4%, вЧСРБ на 11,0%, повышение адипонектина на 9,9% ($p < 0,05$).

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприл+индапамид обладает преимуществами перед комбинацией лозартан+ГХТЗ в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению индекса массы тела, инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 67–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-67-74>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, центральное АД, индекс аугментации, комбинированная антигипертензивная терапия, периндоприл, индапамид, адипокины.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, Ледяева А. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Чумачек Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Цома В. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Смирнова В. О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Хрипаева В. Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р. В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Попова Е. А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГХТЗ — гидрохлортиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СПВ — скорость пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ЧСС — частота сердечных сокращений, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Рукопись получена 13.03.2018
Рецензия получена 16.03.2018
Принята к публикации 23.03.2018

ADDITIONAL ANGIOPROTECTION AND METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS REACHED TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS, WITH FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE

Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Khripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A.

Aim. Evaluation of the ability of fixed combination of perindopril and indapamide (Noliprel Bi Forte) to achieve additional angioprotection in patients with arterial hypertension already reached target blood pressure (BP) at previous antihypertension therapy with losartan and hydrochlorothiazide (HCT).

Material and methods. To open observational study, lasting 12 weeks, 25 patients included, those who had been taking losartan+HCT 100/12,5 mg.

Results. During the study, all patients underwent 24 hour BP monitoring, applanation tonometry (augmentation index assessment and of central BP), measurement of pulse wave velocity (PWV), laboratory tests (lipids, fasting glucose, HOMA index, homocystein, leptin, adiponectin, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), vascular age assessment).

After shifting the therapy with losartan and HCT to combination perindopril and indapamide, BP decreased additionally by 3,9%, and diastolic BP — 5,4% ($p < 0,05$). There was decrease of augmentation index by 9,4% and vascular age by 6,0%

($p < 0,05$). There was also decrease of leptin level by 14,5%, hsCRP by 11,0%, and increase of adiponectin by 9,9% ($p < 0,05$).

Conclusion. The fixed combination perindopril and indapamide does have advantages for losartan and HCT combination in BP control, vascular elasticity improvement, and facilitates the decrease of body mass index, insulin resistance and non-infectious inflammation.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 67–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-67-74>

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central BP, augmentation index, combination antihypertension therapy, perindopril, indapamide, adipokines.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Достижение целевого артериального давления (АД) остается главной задачей антигипертензивной терапии (АГТ), причем в последнее время рассматриваются все более низкие значения [1]. Вместе с тем, органопротекция остается важным аспектом при лечении артериальной гипертензии (АГ). В последнее время все большую значимость приобретает необходимость коррекции центрального АД, улучшения эластичности сосудов и влияния на так называемые “новые” факторы риска (С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин, лептин и адипонектин) [2-5]. Выявлены существенные различия между классами антигипертензивных препаратов и их отдельными представителями по влиянию на показатели эластичности сосудов различного калибра [6-13]. В исследованиях CAFÉ [14], EXPLOR [15], J-CORE [16] убедительно доказано более значимое снижение центрального АД при назначении комбинаций периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин и олмесартан+азелнидипин, чем атенолол+гидрохлортиазид, атенолол+амлодипин и олмесартан+гидрохлортиазид. Более того, в исследовании ASCOT меньшая частота развития первичной конечной точки при использовании комбинации периндоприл+амлодипин по сравнению с атенолол+гидрохлортиазид в значительной мере связана с их различным влиянием на показатели эластичности (индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) крупных сосудов [17, 18]. Приобретают новое значение результаты исследования о снижении смертности пациентов с АГ при улучшении у них эластичности артерий (оценивался показатель скорости пульсовой волны (СПВ)) при одинаковом достигнутом уровне АД [18].

Представляется практически важным найти оптимальную комбинацию антигипертензивных препаратов для обеспечения наилучшей ангиопротекции и влияния на факторы риска у пациентов с АГ.

Целью проведенного исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации периндоприл+индапамид (Нолипрел Би Форте) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ, достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующей комбинированной АГТ лозартан+гидрохлортиазид (ГХТЗ). Задачей исследования была оценка изменений показателей, характе-

ризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс отраженной волны (аугментации), центральное АД, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), поток-зависимая вазодилатация), метаболических параметров углеводного и липидного обмена, адипокинов, маркеров воспаления при переводе пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид. Исследование было открытым неконтролируемым наблюдательным.

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие всем следующим критериям:

- возраст от 18 до 60 лет.
- предшествующая комбинированная АГТ комбинацией лозартан 100 мг+ГХТЗ 12,5 мг продолжительностью не менее 3 мес.
- достигнутая на предшествующей терапии медикаментозная коррекция АГ (АД <140/90 мм рт.ст.)
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли включаться пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина, индапамиду и гидрохлортиазиду.
- нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее месяца, клинически значимый аортальный стеноз.
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- АГ 3 степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), требующая тройной комбинированной терапии.
- тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе психические.
- злоупотребление алкоголем.
- серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше верхней границы нормы).
- серьезные нарушения функции печени (АЛТ и АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы).
- злокачественные новообразования.
- беременность или лактация.
- неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование было включено 25 пациентов на предшествующей комбинированной АГТ лозартан+ГХТЗ (рис. 1).

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу:

- В1 — визит включения.
- В2 — первый контрольный визит через 4 нед. после визита включения.
- В3 — третий контрольный визит через 12 нед. после визита включения.

На визите включения (В1) пациенту вместо комбинации лозартан 100 мг+ГХТЗ 12,5 мг назначалась

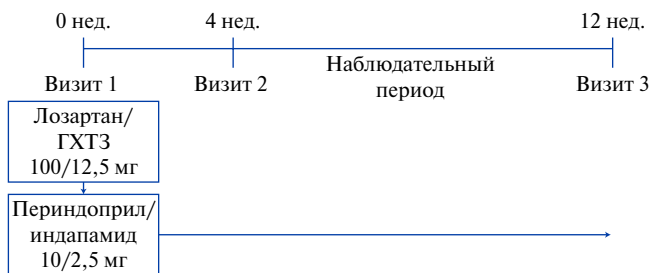


Рис. 1. Дизайн исследования.

Нолипрел® А
(Би) – форте

Периндоприла аргинин+индапамід

130
80

Нолипрел® А, Нолипрел® А-форте, Нолипрел® А Би-форте

[illegible]

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, исходно на терапии Лозартан+ГХТЗ (n=25)
Возраст, годы	54,8±6,6
Пол (М/Ж)	12/13
Рост, см	172,8±5,4
Вес, кг	91,3±11,5
ИМТ, кг/м ²	32,5±3,2
ОТ, см	101,5±10,0
% жировой ткани	34,2±5,7
САД офисное, мм рт.ст.	134,3±4,1
ДАД офисное, мм рт.ст.	85,8±4,8
ЧСС, уд./мин	70,9±7,2
СПВ, м/с	9,3±2,8
ОХ, ммоль/л	5,8±1,3
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4±0,7

Сокращения: ОТ — окружность талии.

фиксированная комбинация периндоприл 10 мг+индапамид 2,5 мг. Продолжительность лечения фиксированной комбинацией периндоприл+индапамид (Нолипрел Би форте) для каждого пациента составляла 12 нед.

Материал и методы

В исследование было включено 25 пациентов (12 мужчин и 13 женщин) средний возраст которых составил 54,8±6,6 года и индексом массы тела (ИМТ) 32,5±3,2 кг/м².

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось физикальное обследование с определением содержания жировой ткани (импедансный метод), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование сосудистой эластичности (СПВ; аппланационная тонометрия с определением центрального САД и пульсового давления (ПД), индекса аугментации; поток-зависимой вазодилатации), эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (с определением ТИМ — толщины интимедиа каротидной артерии, мм) и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение СПВ проведено с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [19, 20].

Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и BCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С. Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Mercodia AB, Швеция). Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле : HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Для определения уровня гомоцистеина использован иммуноферментный метод (Axis-Shield).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у 87% пациентов, исходно достигших целевого уровня АД на терапии лозартан+ГХТЗ, фиксированная комбинация периндоприл+индапамид обеспечила дополнительное снижение систолического АД (САД) на 3,9%, диастолического (ДАД) — на 5,4% и частоты сердечных сокращений (ЧСС) — на 4,4% (везде $p < 0,05$).

Данные СМАД свидетельствуют, что применение фиксированной комбинации периндоприл+индапамид приводит к дополнительному снижению среднего уровня САД на 7,4% ДАД на 13,3% (везде $p < 0,05$), уменьшению нагрузки повышенным САД и ДАД и вариабельности АД (табл. 3).

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние сосудов эластического, мышечного типа и амортизирующих сосудов в процессе исследования. После перевода пациентов

Таблица 2

Офисные показатели АД и ЧСС исходно и через 12 нед. лечения

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
САД, мм рт.ст.	134,3±4,1	129,1±4,8	-3,9*
ДАД, мм рт.ст.	85,8±4,8	81,2±10,0	-5,4*
ЧСС, в мин	70,9±7,2	67,8±5,1	-4,4*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД через 12 нед. терапии исследования

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
САД день, мм рт.ст.	146,1±7,3	141,7±5,2	-3,0
ДАД день, мм рт.ст.	90,4±6,8	89,5±5,7	-1,0
ЧСС день, в мин	72,6±5,8	71,0±4,4	-2,3
Индекс времени САД день, %	61,0±19,0	52,7±14,3	-13,7*
Индекс времени ДАД день, %	51,9±25,6	47,0±22,2	-9,4*
САД ночь, мм рт.ст.	130,6±13,7	120,9±11,1	-7,4*
ДАД ночь, мм рт.ст.	80,0±10,8	75,4±8,4	-13,3*
ЧСС ночь, в мин	68,8±6,6	67,4±5,7	-2,0
Индекс времени САД ночь, %	58,7±30,2	50,9±21,5	-13,3*
Индекс времени ДАД ночь, %	59,7±31,6	49,4±24,2	-17,3*
Индекс времени САД сут., %	59,8±20,3	51,8±14,1	-13,4*
Индекс времени ДАД сут., %	55,8±23,8	48,2±17,6	-13,6*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика показателей эластичности сосудов

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
ТИМ, мм	0,80±0,18	0,79±0,18	-0,3
ПЗВД, %	6,2±2,1	6,8±1,6	8,8*
СПВ, м/с	9,3±2,8	9,1±2,8	-2,2
цСАД, мм рт.ст.	133,0±12,0	130,2±10,2	-2,1
цПАД, мм рт.ст.	47,4±8,7	46,4±8,7	-2,1
Индекс аугментации, %	18,7±9,1	16,9±8,1	-9,4*
Сосудистый возраст, годы	54,9±10,3	51,6±8,6	-6,0*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, цСАД — центральное аортальное систолическое АД, цПАД — центральное аортальное пульсовое АД.

на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид наблюдалось снижение СПВ на 2,2%, индекса аугментации на 9,4% ($p < 0,05$) и сосудистого возраста на 6,0% ($p < 0,05$). Улучшились и показатели центральной гемодинамики: цСАД и цПАД уменьшились на 2,1% ($p < 0,05$).

После перевода пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид наблюдалась позитивная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 13,5% ($p < 0,05$) и повышение липопротеидов высокой плот-

ности (ЛПВП) на 9,6% ($p < 0,05$). Стоит отметить и наметившуюся тенденцию к улучшению показателей общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты, креатинина (табл. 5). Обращают на себя внимание положительные изменения показателей углеводного обмена при использовании фиксированной комбинации периндоприл+индапамид. Уровень гликемии натощак, инсулинемии, индекса НОМА достоверно уменьшились на 4,9% ($p < 0,05$), 6,0% ($p < 0,05$) и 10,3% ($p < 0,05$), соответственно (табл. 6).

Таблица 5

Динамика изменений биохимических показателей

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
ОХ, ммоль/л	5,8±1,3	5,7±1,2	-3,3
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,2	1,0±0,1	9,6*
ТГ, ммоль/л	2,4±1,2	2,1±1,3	-13,5*
ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,1	3,8±1,1	-6,0
АлАТ, мЕ/л	31,2±13,4	27,6±9,3	-11,6
АсАТ, мЕ/л	24,8±8,6	23,3±8,1	-6,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	368,6±57,7	345,1±40,0	-6,4
Креатинин, мкмоль/л	84,4±16,0	82,7±13,2	-2,1
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	92,3±13,2	93,6±11,4	1,4

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6

Динамика показателей углеводного обмена

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4±0,7	5,2±0,7	-4,9*
HbA _{1c} , %	5,7±0,5	5,5±0,4	-3,7
Инсулин, мкЕд/мл	12,4±4,0	11,7±4,9	-6,0*
Индекс НОМА	3,2±1,2	2,9±1,4	-10,3*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 7

Динамика показателей адипокинового статуса

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
Лептин, нг/мл	44,5±20,0	38,1±12,3	-14,4*
Адипонектин, мкг/мл	7,0±2,8	7,7±2,7	9,9*
вЧСРБ, мг/л	4,9±1,80	4,36±2,75	-11,0*
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,9±3,5	10,3±2,8	-6,0

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 8

Динамика антропометрических показателей

Показатель	Пациенты, на терапии периндоприл+индапамид (n=25)		
	Исходно	12 нед.	Δ %
Вес, кг	91,3±11,5	85,8±12,3	-6,0*
ИМТ, кг/м ²	31,0±3,4	30,6±3,8	-1,2
ОТ, см	101,5±10,0	99,6±10,0	-1,9
ОБ, см	109,8±11,3	108,6±10,5	-1,1
ОТ/ОБ	1,02±0,06	1,01±0,07	-0,63
% жировой ткани	34,2±5,7	33,4±5,9	-2,4

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер.

Применение фиксированной комбинации периндоприл+индапамид позволяет значимо улучшить состояние адипокинового статуса, снизить интенсивность неинфекционного воспаления. В ходе исследования подтверждено снижение уровня леп-

тина на 14,4% ($p < 0,05$), вЧСРБ на 11,0% ($p < 0,05$), повышение адипонектина на 9,9% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Клинически важными результатами представляются уменьшение ИМТ и тенденция к улучшению ряда других антропометрических показателей после

перевода пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид (табл. 8).

Обсуждение

Достижение целевого АД и обеспечение ангиопротекции у пациентов с АГ являются важнейшими задачами АГТ [3], что подтверждается началом крупного исследования Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial (The LOW CBP study). К настоящему времени доказано, что иАПФ оказывают лучшее влияние на индекс аугментации, центральное систолическое АД, аортальную жесткость, чем сартаны и антагонисты кальция, которые, в свою очередь, оказываются более эффективными, чем бета-адреноблокаторы и диуретики [21]. Установлено, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, олемсартан+азелнидипин оказывают лучшее влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+ГХТЗ, атенолол+амлодипин, олемсартан+ГХТЗ, соответственно [14-16]. В то же время, в исследовании REASON [22] была продемонстрирована принципиальная возможность положительного влияния индапамида и его комбинации с периндоприлом на показатели эластичности крупных сосудов. В связи с этим, представлялось актуальным оценить возможность дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации периндоприл+индапамид у пациентов с АГ, достигших на двухкомпонентной АГТ лозартан+ГХТЗ целевое АД. Важно было получить информацию и о влиянии различных комбинаций на параметры углеводного, липидного обмена, воспаление и адипокины, поскольку они являются не только факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и обуславливают раннее сосудистое старение.

Прежде всего, стоит отметить, что перевод с комбинации лозартан+ГХТЗ, на терапии которой пациенты находились не менее 3 мес. перед включением в исследование, на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид обеспечил дополнительное снижение АД, что важно в связи с имеющейся тенденцией к определению более низкого (<120/80 мм рт.ст.) уровня целевого АД.

Улучшение контроля АД на фиксированной комбинации периндоприл+индапамид сопровождалось выраженными положительными изменениями показателей, характеризующих сосудистую эластичность (снижение индекса аугментации).

Перевод пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид благоприятно влиял на показатели углеводного, липидного (ТГ и ЛПВП) и пуринового обмена. Все эти изменения происходили на фоне уменьшения неинфекционного воспаления и инсулинорезистентности.

Необходимо также отметить снижение ИМТ и тенденцию к улучшению других антропометрических показателей на комбинации периндоприл+индапамид, что может быть объяснено ее положительным влиянием на уровень лептина и адипонектина.

По-видимому, именно сочетание периндоприла и индапамида в составе фиксированной комбинации обеспечивает ее большую антигипертензивную активность [23-25], ангиопротекцию [26-31], положительное влияние на инсулинорезистентность и воспаление по сравнению с тиазидсодержащей комбинацией.

Периндоприл положительно влияет на уровень адипонектина и лептина, превосходя при этом другие средства, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является важным не только с позиции улучшения жирового обмена, но и служит дополнительным фактором ангиопротекции [25-27].

Максимальная среди всех иАПФ липофильность периндоприла обеспечивает в наибольшей степени подавление гиперактивации РААС, снижение продукции атерогенных адипокинов и воспаления [27, 28].

Совокупность всех указанных изменений позволяет на терапии периндоприл+индапамид добиться дополнительного снижения сосудистого возраста.

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с комбинации лозартан+ГХТЗ на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид позволяет обеспечить не только улучшение контроля АД, но и усилить ангиопротекцию, уменьшить воспаление и инсулинорезистентность, оказать положительное влияние на углеводный, липидный обмен и адипокины.

Заключение

Перевод пациентов, достигших целевого АД, на фиксированную комбинацию периндоприл+индапамид с комбинации лозартан+ГХТЗ обеспечивает дополнительное снижение АД, улучшение показателей эластичности сосудов, способствует снижению ИМТ, уровня лептина и повышению — адипонектина, уменьшает инсулинорезистентность и неинфекционное воспаление.

Литература

- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group Control A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J med* 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Adel M, ELSheikh A, Sameer S, et al. Arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2016; 28 (4): 249-56. DOI: 10.1016/j.jsha.2015.12.005.
- Nemcsik J, Cseppekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2016. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
- Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson PM. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* 2011; 29: 1847-53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- Peter MN. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology.* 2015; 11 (1): 26-31.
- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015; 7 (12): 2339-47. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-13.
- Elliott WJ, Childers WK. Should beta blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 507-16. DOI: 10.1007/s11886-011-0216-z.
- Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551-6.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
- Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9.
- Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541-6.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314-22.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis* 2011; 215: 184-8.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54: 724-30.
- Doupis J, Papanas N, Cohen A, et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J.* 2016; 31; 10: 188-95.
- Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of Arterial Stiffness Measurements Make Them Ready for Use in Clinical Practice. *Am J Hypertens* 2016; 5.
- McEniery CM. Antihypertensive drugs and central blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 253-9.
- Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage. *J Hypertens Suppl.* 2003 Jun; 21 (3): S11-8.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-9.
- Karpov YuA, Deev AD; Participants of the PRIVILEGIYA Study. PRIVILEGIYA (Privilege) Study — Prestarium in the treatment of arterial hypertension: antihypertensive efficacy and safety in comparison with enalapril. *Kardiologiya* 2007; 47: 35-40. (In Russ.) Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум в лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология* 2007; 47: 35-40.
- Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 767-76.
- Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (8): S30-2.
- Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): PI 41-5.
- Nedogoda S, Ledyeva AA, Chumachok EV, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 553-61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9.
- The Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study on behalf of the EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT—perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 83-91.
- Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial Pressure-Independent Reduction in Carotid Stiffness After Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.
- Nedogoda SV, Smirnova VO, Hripaeva VJu, et al. Angioprotective possibilities of indapamide in patients with metabolic syndrome after thiazide-based combinations therapy. *Serdze: zhurnal dlja praktikujuschih vrachei* 2016; 15 (3): 193-7. (In Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В. и др. Возможности индапамида в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15 (3): 193-7.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИКА (КЛАПИТАКС): РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Скотников А. С.^{1,2}, Сизова Ж. М.¹, Багликов А. Н.³, Рожнова О. Г.², Новицкий Н. И.³

Цель. Сравнить антиагрегантную активность оригинального клопидогрела и его дженерика, а также изучить рутинную практику приёма антиагрегантных препаратов пациентами со стабильными проявлениями атеросклероза.

Материал и методы. Общее число наблюдаемых пациентов, ранее получавших клопидогрел, составило 186 человек, из которых 54 человека амбулаторно длительно принимали оригинальный клопидогрел, а остальные 132 пациента — его дженерики. Аденозиндифосфат индуцированная активность тромбоцитов определялась в двух группах пациентов (n=57) принимавших поочередно Плавикс и Клапитакс до замены препарата и через 14 дней после замены.

Результаты. При смене препаратов в группе 1 (Клапитакс→Плавикс) и группе 2 (Плавикс→Клапитакс) уровень достигнутого эффекта сохранялся, а в группе 2 характеризовался дополнительным статистически не значимым снижением. Нежелательных явлений, связанных с проведением антиагрегантной терапии не выявлено. На стационарном этапе в терапии 117 больных авторами была зафиксирована замена (в т.ч. неоднократно) оригинального клопидогрела на его различные дженерики (n=65), и наоборот (n=52), что было связано с рядом рутинных причин, среди которых пожелания пациентов и их родственников, особенности лекарственного обеспечения лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводилась неинтервенционная программа.

Заключение. Установленная одинаковая остаточная реактивность тромбоцитов после приёма Клапитакса и Плавикса в двух группах свидетельствует об их терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: антиагреганты, терапевтическая эквивалентность, клопидогрел, Клапитакс, Плавикс.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; ²АНО Научно-исследовательский центр коморбидной патологии "Рациональная медицина", Москва; ³ГБУЗ Калужской области Городская клиническая больница № 2 "Сосновая роща", Калуга, Россия.

Скотников А. С. * — к.м.н., Сизова Ж. М. — д.м.н., профессор, Багликов А. Н. — к.м.н., Рожнова О. Г. — врач, Новицкий Н. И. — врач.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skotnikov.as@mail.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 02.04.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 75–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81>

COMPARISON OF THE ORIGINAL (PLAVIX) AND GENERIC (CLAPITAX) CLOPIDOGREL ON PLATELET AGGREGATION: OBSERVATIONAL STUDY

Skotnikov A. S.^{1,2}, Sizova Zh. M.¹, Baglikov A. N.³, Rozhnova O. G.², Novitsky N. I.³

Aim. To compare antiplatelet activeness of the original clopidogrel and its generic, and to evaluate the routine practice of antiplatelet drugs intake by clinically stable patients aiming prevention of atherothrombosis.

Material and methods. Total number of patients that have been taking clopidogrel: 186, of those at outpatient stage 54 on original clopidogrel, the rest 132 on generic. Adenosindiphosphate-induced activeness was measured in two groups (n=57) taking consequently Plavix and Clapitax before replacement of the drug and 14 days after.

Results. At interchange of the drug in group 1 (Clapitax to Plavix) and group 2 (Plavix to Clapitax) the grade of achieved effect remained, and in group 2 it showed additional non-significant decrease. Adverse events related to antiplatelet therapy were not registered. At in-patient stage, 117 patients had an interchange of the drug (incl. several times) of original clopidogrel to its various generics (n=65), and vice versa (n=52), that was related to a range of

routine reasons, of those patient and relatives preferences, specifics of drug supply in a clinic.

Conclusion. The found equal residual reactivity of the platelets after Clapitax and Plavix intake in two groups witness on therapeutical equivalence of the drugs.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 75–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-75-81>

Key words: antiplatelets, therapeutical equivalence, clopidogrel, Clapitax, Plavix.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific-Research Center of Comorbid Pathology "Rational Medicine", Moscow; ³Kaluzhskaya Oblast City Clinical Hospital № 2 "Pine Grove", Kaluga, Russia.

Агрегация тромбоцитов в местах поврежденного эндотелия запускает каскад реакций, завершающихся образованием тромба, способного привести к окклюзии склерозированного сосуда. Атеротромбоз — наиболее частая причина сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, кото-

рые преобладают в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Именно поэтому антиагрегантная терапия играет важную роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом.

К наиболее частым кардиологическим показаниям антиагрегантов относятся острый коронарный

синдром (ОКС) и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОКС и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; нестабильная стенокардия; постинфарктный кардиосклероз; стабильная стенокардия напряжения; ревматический митральный порок с мерцательной аритмией и эпизодами системной эмболии на фоне приема оральных антикоагулянтов (при МНО 2,0-3,0); пролапс митрального клапана; транзиторные ишемические атаки; сочетание механических протезов клапанов сердца с мерцательной аритмией, инфарктом миокарда, расширением левого желудочка, поражением эндокарда, низкой фракцией выброса; биологические протезы клапанов и синусовый ритм при отсутствии инфаркта миокарда, расширения левого желудочка, поражения эндокарда, низкой фракции выброса. Основными кардиохирургическими показаниями являются ангиопластика с последующим стентированием или без него, а также аорто-коронарное шунтирование.

Антиагреганты широко применяются в неврологии с целью лечения ишемического инсульта, установленного с помощью компьютерной томографии (КТ) и продолжительностью более трех часов; профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак; терапии асимптомного и рецидивирующего стеноза сонных артерий; профилактики ишемических инсультов, связанных с атеросклерозом аорты и ее ветвей, открытым овальным окном, наличием тромбов в дуге аорты; профилактики церебральных ишемических эпизодов и проведения каротидной эндартерэктомии.

Кроме того, антиагреганты назначают при ишемической болезни сосудов нижних конечностей; реконструктивных операциях на них; с целью предотвращения тромбозов при сахарном диабете (СД) и антифосфолипидном синдроме; а также для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Препараты тиаенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, являются наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК) важнейшей составляющей антиагрегантной терапии. В то же время, обширная доказательная база и высокий профиль безопасности в отношении нежелательных явлений в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объясняемый стимуляцией образования простагличина и простагличидинов E1 и D2, а также выраженным ангиогенезом, обеспечивающим регенерацию поврежденных слизистых оболочек желудка и кишечника, укрепили прежде всего клопидогрел на одной из ведущих позиций врачебного рейтинга популярности антиагрегантов [1].

Преимущества клопидогрела в аспектах безопасности позволили добавить его к АСК с целью проведения двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ), которая показана всем больным ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) независимо от выбора

стратегии их ведения (инвазивно или консервативно) сроком на 12 мес. или дольше [2]. Максимально возможная длительность двойной антиагрегантной терапии пока не определена, а поэтому её продолжение может обсуждаться в случаях имплантации стента, выделяющего лекарство, в левой основной коронарной артерии; СД 2 типа; при условии низкого риска кровотечения, определенного по шкале CRUSADE [3].

Известно, что при ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Предпочтение клопидогрелу следует отдавать при необходимости неопределенно долгой терапии больных, перенесших ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST; при окклюзионной болезни периферических артерий; а также при аспиринорезистентности и непереносимости АСК.

Вместе с тем, лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несет сам пациент. При этом, наличие большого выбора дженерических клопидогрелов различной стоимости не менее остро, чем раньше, ставит перед врачом и пациентом извечный вопрос — все ли препараты клопидогрела сопоставимы по своим антиагрегантным свойствам и влиянию на прогноз больных?

По данным исследования CRAVITAS [4], определение агрегационной активности тромбоцитов, не рекомендуемое в рутинной практике, тесно коррелирует с клиническими исходами. Следовательно, сопоставление данного параметра для двух клопидогрелов (оригинала и дженерика) позволяет говорить об их взаимозаменяемости.

Целью нашей работы было сравнение антиагрегантной активности оригинального клопидогрела и его дженерика, а также изучение рутинной практики приема антиагрегантных препаратов пациентами со стабильными проявлениями атеросклероза (профилактика атеротромбоза у пациентов со стабильными проявлениями коронарного, церебрального, периферического атеросклероза) в рамках неинтервенционного исследования.

Материал и методы

Неинтервенционную программу проводили на базе кардиологического отделения ГБУЗ Калужской обла-

сти “Городская клиническая больница № 2 “Сосновая роща” г. Калуга. До начала исследования авторами было получено одобрение локального этического комитета (протокол заседания № 15 от 24.10.2016г).

Наблюдение осуществляли за пациентами, которым после перенесенного ранее ОИМ их лечащим врачом в стационаре (в т.ч., при участии смежных специалистов, кафедральных консультантов, консилиума) проводилась ДАТТ, включающая АСК и клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/сут.

Обязательным условием включения в наблюдательную программу являлись наличие подписанного информированного листа пациента и возраст старше 18 лет. После подписания информированного согласия в течение 24 ч проводился скрининг для уточнения соответствия больных критериям включения и невключения в него. При наличии клинических состояний и прочих особенностей пациента, которые по мнению лечащего врача не требовали назначения клопидогрела или способствовали его отмене, пациент не включался или выбывал из неинтервенционного исследования.

Критериями невключения являлись: декомпенсированная артериальная гипертензия; подтвержденные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; выраженные нарушения функций почек и печени; геморрагический синдром; непереносимость клопидогрела; хроническая алкогольная интоксикация; беременность и лактация; а также тяжёлая коморбидная патология, требующая комплексного медикаментозного лечения.

В исследование также не включали пациентов, принимающих клопидогрел вместе с другими антиагрегантами (кроме АСК), в сочетании с любыми антикоагулянтами, в сочетании с ингибиторами протонной помпы, уменьшающими его эффективность (омепразол, эзомепразол), а также вместе с другими препаратами, влияющими на адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов (например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина).

Общее число наблюдаемых пациентов, уже получающих клопидогрел, составило 186 человек, из которых 54 амбулаторно длительно принимали оригинальный клопидогрел, а остальные 132 — его дженерики (44 человек “Зилт” (КРКА), 32 — “Плагрил” (Др. Реддис), 29 — “Клапитакс” (ЕСКО ФАРМА); 22 — “Эгитромб” (Эгис) и т.д.).

На стационарном этапе в терапии 117 больных авторами была зафиксирована замена (в т.ч. неоднократная) оригинального клопидогрела на его различные дженерики (n=65), и наоборот (n=52), что было связано с рядом рутинных причин, среди которых пожелания пациентов и их родственников, особенности лекарственного обеспечения лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводилась неинтервенционная программа, и т.д.



*Чтобы жить
дольше*



УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Защита от
атеротромбоза
любой локализации*



ESKO PHARMA
excellence is in idea

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка,
квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15;
WWW.ESKOPHARMA.RU

1. По разнообразию дозировок клопидогрела
2. По данным исследования биоэквивалентности
3. По стоимости курса лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом,
а также некоторыми дженериками

Таблица 1
Характеристики наблюдаемых групп пациентов (n=57)

Показатели	Группа "1" (n=29)	Группа "2" (n=28)
Возраст, лет	57,7±4,3	58,2±4,1
Пол (мужчины/женщины)	18/11	16/12
Курение	5	4
ОКС/ОИМ в анамнезе	29	28
ОНМК в анамнезе	2	3
ФП	0	0
АГ	27	25
СД 2 типа	3	3
Атерогенная дислипидемия	27	26
ХСН	9	8
I-II класс NYHA	8	7
III-IV класс NYHA	1	1
ХБП	13	11
C1-C3a	13	11
C3b-C5	0	0
ИМТ, кг/м ²	28,9±1,2	28,5±1,3
САД (исходно), мм рт.ст.	162,1±8,1	157,8±7,3
ДАД (исходно), мм рт.ст.	97,3±3,5	95,2±3,2
ЧСС (исходно), уд./мин	162,1±8,1	162,1±8,1
Гемоглобин, г/л	132,1±12,1	134,2±11,8
Эритроциты, Т/л	4,3±0,4	4,1±0,5
Лейкоциты, Г/л	7,6±0,8	7,2±0,7
Тромбоциты, Г/л	304,1±24,6	302,1±30,1
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2±1,2	5,5±0,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,7	4,3±0,8
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,8	2,5±0,7
Общий билирубин, мкмоль/л	16,7±2,7	15,9±2,8
Креатинин крови, мкмоль/л	91,7±14,9	93,6±13,4

Примечание: * — соответствует значению $p < 0,05$ при сравнении по показателям между группами.

Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Синописис исследования

Процедуры визита	Скрининг	Наблюдение		
		Д ₁	Д ₇	Д ₁₄
Подписание информированного согласия	+			
Общее клиническое обследование		+	+	+
Оценка сопутствующей патологии	+			
Оценка сопутствующей терапии	+		+	+
Общий и биохимический анализ крови; ЭКГ		+		+
АДФ индукция		+		+
Агрегация тромбоцитов		+		+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+

Сокращения: ЭКГ — электрокардиография.

Из 65 случаев замены оригинального клопидогрела на его аналог, дженерическим препаратом в 28 случаях являлся “Клопитакс” (ЕСКО ФАРМА), в 21 случае — “Зилт” (КРКА), в 16 — “Плагрил” (Др. Реддис).

Именно из них авторами были сформированы две группы, равнозначные по численности, возрасту, полу, гендерным параметрам, тяжести основного заболевания, потребовавшей очередной госпитализации, а также спектру сопутствующей патологии (табл. 1). Учитывая интерес авторов к новым аналогам клопидогрела, еще не достаточно известным на рынке, более детальное дальнейшее наблюдение проводили за пациентами, в терапии которых присутствовал препарат Клопитакс в дозе 75 мг (n=57).

Именно из этих 57 больных были сформированы две когорты сравнения: группа “1” (n=28) — предшествующая амбулаторная терапия оригинальным клопидогрелом (Плавикс) с последующей заменой в стационаре на дженерический аналог (Клопитакс); группа “2” (n=29) — предшествующая амбулаторная терапия воспроизведенным клопидогрелом (Клопитакс) с последующей заменой в стационаре на оригинальный препарат (Плавикс)).

Длительность проспективного наблюдения за каждым пациентом составила 14 дней и подразумевала ряд необременительных для врачей и пациентов процедур, которые проводили при поступлении в стационар (Д₁), а также на 7-й (Д₇) день лечения и при выписке из стационара (Д₁₄) (табл. 2).

Обследование пациентов подразумевало повторное выполнение стандартных методов лабораторного и инструментального обследования, включающих общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, а также определение остаточной реактивности тромбоцитов методом оптической агрегатометрии, в основе которого лежит способность тромбоцитов под воздействием индукторов (аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл) активироваться и образовывать клеточные агрегаты (табл. 2).

Данное лабораторное исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chrono-log (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча PRP по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны PRP при температуре 37° С, метод Борна).

Практически все использованные методы обследования пациентов повседневно используются в практике врача, лишь оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК или клопидогрелом или ими вместе, не является рекомендованной (Ib-C) [5], в связи с чем в информированном согласии авторы уведомляли всех пациентов о минимальной дополнительной нагрузке

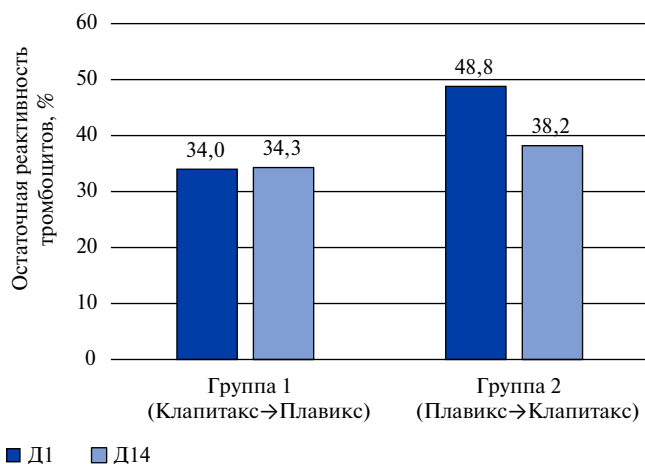


Рис. 1. Сравнение остаточной реактивности тромбоцитов.

на них в виде взятия крови из локтевой вены для проведения лабораторной методики, не входящей в стандарты оказания медицинской помощи при их заболевании.

Показатель прироста светопропускания (данные оптической агрегатометрии, измеряется в процентах) был единственным в настоящем исследовании параметром эффективности проводимой терапии. Данный параметр оценивался в двух временных точках для каждого периода исследования: после терапии оригинальным клопидогрелом и после окончания наблюдения за терапией воспроизведенным клопидогрелом.

Для каждого периода исследования рассчитывалась разность параметров между вторым и первым измерениями, были образованы 2 переменные, отражающие изменение параметра эффективности: в период приёма оригинального клопидогрела и в период приёма воспроизведенного клопидогрела: отрицательные значения переменных говорили о снижении показателя прироста светопропускания, а положительные — об его увеличении.

Настоящее исследование являлось наблюдательным, поэтому в нем не было формальной статистической гипотезы, однако мощность исследования достаточна для статистического сравнения периодов исследования.

Также был проведен расчёт разности переменных, который позволил сравнить динамику результатов агрегатометрии между двумя периодами исследования; для данной переменной были рассчитаны описательные статистики, предусмотренные для непрерывных данных, в т.ч. и односторонний 95% ДИ. Дополнительно проводилось сравнение переменных с помощью t-теста для зависимых выборок, или непараметрического теста Уилкоксона для зависимых выборок.

Таблица 3

Витальные показатели и лабораторные данные

Показатель	Плавикс		Клопидогрел	
	День 1	День 14	День 1	День 14
Витальные показатели				
САД	127,4±10	126,2±9,9	127,5±8,2	126±8,5
ДАД	78,7±6,3	79±6,9	78,5±5,3	77,3±6
ЧСС, уд./мин	68,2±6	67,6±5	68,5±5,9	67,7±5,6
Общий анализ крови				
Гемоглобин	145,8±13	144,3±13,4	144±14,4	143,6±13,6
Эритроциты	4,8±0,5	4,8±0,4	4,7±0,8	4,9±0,4
Лейкоциты	7,6±1,1	7,3±1,2	7,6±1,2	7,5±0,7
Тромбоциты	304,1±44,5	300±43,5	303,1±50,4	300,3±43,4
Биохимический анализ крови				
Глюкоза	5±0,9	4,9±0,9	4,9±0,8	4,8±0,8
Холестерин	4,3±0,7	4,1±0,7	4,2±0,8	3,9±0,5
ХС-ЛПНП	2,5±0,8	2,4±0,7	2,5±0,8	2,2±0,5
Билирубин	16,7±2,7	15,5±2,5	15,9±2,8	15,6±2,7
Креатинин	89,7±14,9	88,5±12,4	86,5±13,4	84,7±10,8
АСТ	26,2±6,5	26±5,9	24,6±5,5	25,7±5,3
АЛТ	26,4±7,7	26,3±7,9	28,5±8	26,7±6,7

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Значения АДФ-индуцированной активности тромбоцитов

Значения описательной статистики	Плавикс	Клопидогрел
Среднее	41,57	36,1
Стандартное отклонение	19,71	16,66
Медиана	39,5	32
Мода	44	14
Минимум	16	14
Максимум	89	71

Результаты

За 14 дней наблюдения за пациентами, получающими разные препараты клопидогрела, нежелательных явлений со стороны органов кроветворения и пищеварения, а также центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, не зафиксировано. Достоверной динамики лабораторных и инструментальных показателей к 14-му дню терапии клопидогрелом также не было получено (табл. 3). При смене препаратов в группе 1 (Клопидогрел → Плавикс) и группе 2 (Плавикс → Клопидогрел) уровень достигнутого эффекта сохранялся, а в группе 2 характеризовался дополнительным статистически не значимым снижением (рис. 1).

Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания) в каждой из групп идентично снизилась и находилась в рамках референсных значений вне зависи-

Таблица 5

Сравнение выборок (парный t-критерий Стьюдента)

Параметр	Значение t-критерия Стьюдента	Уровень статистической значимости (p)	Гипотеза о равенстве нулю разности средних двух связанных выборок (при $\alpha=0,05$)
АДФ-индуцированная активность тромбоцитов	1,18	0,2475	Недостаточно оснований для отклонения нулевой гипотезы

Таблица 6

Сравнение средних розничных цен по данным IMS за 2017г

Антитромбоцитарный препарат	Средняя стоимость 1 мес. терапии, руб.
Брилинта (тикагрелор), Астра Зенека	4800
Плавикс, Санофи-Авентис	2840
Зилт, КРКА	1000
Клапатакс, ЕСКО ФАРМА	520
Плагрил, Др.Реддис	440

мости от последовательности приема двух форм клопидогрела, что, в свою очередь, подразумевает одинаковый терапевтический эффект и схожее влияние оригинального и дженерического (Клапатакс) препаратов клопидогрела на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, ставших поводом для их назначения.

Как видно в таблицах 4 и 5, через 14 дней приёма клопидогрела у пациентов, перешедших с дженерического препарата Клапатакс на оригинальный клопидогрел (группа 1), как и у больных, перешедших с оригинального клопидогрела на дженерический препарат Клапатакс (группа 2), существенных различий в АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов получено не было ($p=0,2475$). Не обнаружено статистически значимых различий ни по фактору “Препарат”, ни по фактору “Период”. Использована специальная модификация t-критерия Стьюдента для АБ/БА кроссовер-дизайна.

Обсуждение

Результаты нашего исследования становятся еще более актуальными учитывая, что при всех плюсах клопидогрела терапию оригинальным препаратом получает относительно узкий круг больных. Основной причиной отказа от приема оригинального клопидогрела является его высокая стоимость (табл. 6). Назначение более доступных по цене дженериков клопидогрела, сохраняющих на таком же высоком уровне качество антитромбоцитарной терапии, несомненно повышает комплаинс большинства больных ИБС. Рост требований к качеству препаратов дженериков вызван неуклонным расширением практики их назначения. Кроме того, в клинической практике нередки случаи, когда клопидогрел

не демонстрирует достаточного антитромбоцитарного эффекта или вовсе не оказывает влияния на пациента и его прогноз. Резистентность к клопидогрелу обусловлена большим количеством составляющих (гендерных, социальных, фармакологических и т.д.), но путей её преодоления не так много. Среди доступных по цене — увеличение нагрузочной (до 600 мг/сут.) и поддерживающей (до 150 мг/сут.) доз клопидогрела, соблюдение которых допустимо [6], но не всегда возможно по ряду причин, обусловленных соматическим статусом больного. Из всех препаратов клопидогрела только Клапатакс выпускается в трех дозировках: 75 мг, 150 мг и 300 мг.

Одним из более дорогостоящих способов преодоления невосприимчивости к клопидогрелу является назначение тикагрелора. Ключевой особенностью данного препарата являются быстрое начало действия, короткий период полужизни и обратимый характер связывания с соответствующими рецепторами, что удобно в неотложных ситуациях, а также в случаях вынужденной отмены препарата незадолго до внепланового аорто-коронарного шунтирования и реваскуляризации [7-11] (кроме раннего чрескожного коронарного вмешательства).

С другой стороны, короткий период полувыведения диктует необходимость назначения тикагрелора (имеется только пероральная форма) в поддерживающей дозе дважды в сутки, что, вероятно, несколько снижает комплаинс пациентов при длительном применении по сравнению с однократным приёмом препарата. Следующими обсуждаемыми моментами, свойственными приёму тикагрелора, являются одышка, желудочковые паузы, брадикардия, а также транзиторное повышение уровней креатинина и мочевой кислоты, генез которых может быть связан со временным подавлением захвата аденозина и увеличением его концентрации, участием тикагрелора в пуриновом обмене, а также обратимостью его связи с рецепторами P_2Y_{12} . Из данных ограничений следует осторожность и избирательность его назначения, особенно пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой, подагрой, атриовентрикулярными блокадами, хронической болезнью почек и, конечно же, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ.

Переход с клопидогрела на тикагрелор признан целесообразным лишь при сниженной реакции на клопидогрел, т.к. на 7-е сутки АДФ-индуцирован-

ная агрегация тромбоцитов у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получающих тикагрелор, достоверно ниже [12].

Заключение

В рутинной практике происходит частая замена оригинального препарата на дженерики по различным причинам, в том числе из-за высокой стоимости лече-

ния. Препарат Клапитакс является качественным дженериком, производимым по стандартам GMP, сертифицированным ВОЗ, с подтвержденной терапевтической эквивалентностью, что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела. Относительно доступная цена этого препарата (табл. 6) может значительно повысить приверженность пациентов к лечению.

Литература

1. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 966-72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
2. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2006 Dec 5; E1-E10.
3. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) investigators. Effects of dopedogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl.J.Med*. 2001; 345: 494-8.
4. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a Verify Now P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. 2011 Sep 6; 124 (10):1132-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165.
5. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm161.
6. Palmerini T, Barozzi C, Tomasi L, et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study. *Thromb Res*. 2010; 125 (4): 309-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.06.016.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375 (9711): 283-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57(6):672-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective e randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342: d3527. DOI: 10.1136/bmj.d3527.
10. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur.Heart J*. 2014; 35 (31): 2083-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160.
11. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371: 1016-27.
12. Tavlueva EV, Yarkovskaya AP, Penskaya TY, et al. Hypoaggregatory effect in patients with myocardial infarction with an elevation of the ST segment with the replacement of clopidogrel with ticagrelor. *Atherothrombosis*. 2016; 2: 54-60. (In Russ.) Тавлуева Е.В., Ярковская А.П., Алексеенко А.В., и др. Гипоагрегационный эффект у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*, 2016; 2: 54-60. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-54-60.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТАУРИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Васильева И. С., Резван В. В.

Цель. Изучение эффективности и безопасности таурина в лечении больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы. Обследовано 95 больных с постинфарктным кардиосклерозом и со стенокардией напряжения II и III функционального класса. В исследование были включены пациенты, отказавшиеся от реваскуляризирующих вмешательств. В основную группу были включены 48, которым для усиления эффекта базисной терапии был добавлен таурин (Дибикор, "ПИК-ФАРМА", Россия, 750 мг/сут.), в группу сравнения — 47 пациентов, которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Результаты. Клиническая эффективность таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом со стабильной стенокардией напряжения подтверждается достоверными улучшениями следующих показателей: субъективного статуса (снижением утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки и частоты приступов стенокардии), показателей качества жизни больных по шкалам Сизтлского опросника; эхокардиографических показателей, нормализацией ритма сердца. Полученные на фоне базисной терапии с добавлением таурина положительные изменения клинических и инструментальных показателей, параметров качества жизни у обследуемых пациентов сохранялись и спустя 3 мес. после окончания приема таурина.

Заключение. Положительное влияние таурина на клинико-инструментальные характеристики больных позволяют рекомендовать его назначение при лечении стабильной стенокардии напряжения на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, таурин, качество жизни, толерантность к физической нагрузке, нарушения ритма сердца.

ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Васильева И. С.* — старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 2, Резван В. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
emmans@rambler.ru

ЖЭС — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛС — лекарственное средство, МЖП — межжелудочковая перегородка, НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы, ПП — правое предсердие, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, КСО — конечно-систолический объем, МЕТ — метаболический эквивалент, ЭКГ — электрокардиограмма, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 16.03.2018

Принята к публикации 23.03.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 82–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-82-88>

TAURIN INFLUENCE ON CLINICAL COURSE OF STABLE ANGINA IN POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS PATIENTS

Vasilieva I. S., Rezvan V. V.

Aim. Study of efficacy and safety of taurin in management of stable angina patients with postinfarction cardiosclerosis.

Material and methods. Totally, 95 postinfarction cardiosclerosis patients included, with stable angina of II and III functional class. The patients that were included, had refused revascularization. To the main group, 48 were included with added taurin (Dibicor, "PIK-Pharma", Russia, 750 mg daily), and to comparison group — 47 patients that were taking standard treatment and placebo. Treatment duration 3 months.

Results. Clinical efficacy of taurin in postinfarction cardiosclerosis and stable angina is confirmed by significant improvement of the following parameters: subjective state (decreased fatigue, less complaints on palpitation, less severity of dyspnea and rarer angina attacks), of the life quality parameters by Seattle questionnaire; echocardiographic parameters, normalized cardiac rhythm. Positive changes achieved on the basis therapy with taurin, remained for 3 months after drug discontinuation.

Conclusion. Positive influence of taurin on clinical and instrumental parameters of patients make it to recommend its prescription for stable angina treatment in postinfarction cardiosclerosis patients.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 82–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-82-88>

Key words: stable angina, postinfarction cardiosclerosis, taurin, life quality, exercise tolerance, cardiac dysrhythmias.

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

Проблема постинфарктного кардиосклероза отражена во многих научных работах последнего времени. Основой этих исследований является изучение особенностей гемодинамики и состояния структурно-геометрического ремоделирования сердца, нейровегетативной регуляции, электрофизиологических признаков электрической нестабильности мио-

карда — нарушения сердечного ритма, дисперсии интервала QT, наличия поздних потенциалов желудочков [1–3]. Ряд работ посвящен поиску эффективных и безопасных методов лечения и профилактики вышеописанных отклонений [3, 4], при этом в качестве перспективного подхода в этом аспекте рассматривается применение таурина [4–6].

К настоящему времени в ряде исследований в высокой степени достоверности показана обратная корреляция между потреблением таурина в составе пищи и уровнем риска сердечно-сосудистых катастроф, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 7]. Показано участие этого вещества в регуляции обмена внутриклеточного кальция, поскольку таурин является кальциевым антагонистом, влияет на чувствительность сократительных белков к кальцию, ингибирует апоптоз, оказывает протективное действие в отношении клеток миокарда, имеются доказательства о влиянии его на уровень аденозинтрифосфата [5, 8]. Таким образом, по результатам ряда исследований продемонстрированы перспективы применения таурина в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Однако, сообщения о возможности применения этого лекарственного средства (ЛС) у больных постинфарктным кардиосклерозом не систематизированы, не выработаны единые взгляды на целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов. В связи с этим, актуальными представляются на сегодняшний день исследования по оценке клинической эффективности и безопасности применения этого препарата, его влияния на клинико-инструментальные и лабораторные характеристики ишемической болезни сердца (ИБС), качество жизни этих больных, в том числе, в отдаленном периоде после окончания приема таурина.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности таурина в лечении больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы

В исследование было включено 95 больных с постинфарктным кардиосклерозом и со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК), проходивших обследование и лечение в ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы.

Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Диагноз основного заболевания установлен на основании жалоб, анамнеза, клинических симптомов, инструментальных данных: электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), пробы с физической нагрузкой, холтеровского мониторинга.

Критериями исключения из исследования были: нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляция предсердий, устойчивая желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, полная блокада ножек пучка Гиса), реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность IIb ст. и выше, беременность, кормление грудью, сахарный диабет.

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



- улучшает липидный обмен
- снижает количество желудочковых экстрасистол
- повышает сократимость миокарда
- улучшает качество жизни



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации
ВНОК "Кардиоваскулярная профилактика"

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

После подписания информированного согласия пациенты были распределены случайным образом на две группы:

— основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст $65,8 \pm 7,2$ года), которым к стандартной терапии добавлен таурин (Дибикор, 750 мг/сут.);

— группу сравнения — 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст $63,6 \pm 6,9$ лет), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Сравнение показателей пациентов основной группы и группы сравнения до начала лечения показало, что по клиническим проявлениям, результатам инструментальных и лабораторных исследований, значимых межгрупповых отличий нет.

Пациентов включали в исследование в стабильном состоянии, они получали унифицированную стандартную терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов для лечения ИБС и хронической сердечной недостаточности: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты альдостерона, клопидогрел 75 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут. По показаниям назначали тиазидные либо петлевые диуретики. Терапию не меняли на протяжении всего периода наблюдения.

Пациентам основной группы был добавлен таурин (Дибикор, 750 мг/сут.), а участники группы сравнения получали стандартную терапию и плацебо.

До начала исследования, через 3 и через 6 мес. от начала исследования выполняли общую оценку клинического состояния пациентов основной группы и группы сравнения. В рамках исследования учитывали жалобы пациентов на утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку и боль в сердце. Для каждой жалобы пациент выставлял оценку по пятибалльной шкале от 0 (не беспокоит) до 5 (сильно беспокоит).

Регистрацию ЭКГ проводили в 12 отведениях (скорость 25 мм/с) всем больным на аппарате “Cardovit AT-2” (Schiller, Швейцария). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили всем пациентам с использованием автоматической системы мониторирования “MT-100” (Schiller, Швейцария, двухканальный кабель) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч. Оценивали наличие признаков ишемии, динамику нарушений сердечного ритма пациентов по числу желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за 24 ч.

Оценку толерантности к физической нагрузке производили с использованием аппарата “MTM-1500” (Schiller, Швейцария). Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса. По итогам теста оценивали количество

метаболических эквивалентов (МЕТ) для каждого пациента.

Эхокардиографию проводили с использованием устройства “VIVID 4” (GE Healthcare, Великобритания). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ), толщину задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО).

При оценке качества жизни пациентов с ИБС применяли Сиэтлский опросник, разработанный Spertus J, и et al. [9]. Этот опросник включает 19 вопросов, объединенных по подразделам: 9 вопросов по переносимости физических нагрузок, 1 вопрос по стабильности течения стенокардии, 2 вопроса по частоте ангинозных приступов, 4 вопроса по удовлетворенности лечением и 3 вопроса по восприятию болезни. В зависимости от ответа пациента выставляли оценку от 1 до 5 баллов по каждому вопросу, а затем рассчитывали суммарный балл.

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программного продукта STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех исследованных количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При оценке статистической значимости различий между исследуемыми группами применяли параметрический t-критерий Стьюдента (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и непараметрический критерий Манна-Уитни во всех остальных случаях. Для оценки статистической значимости различий между показателями одной группы на разных этапах наблюдения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и критерий Вилкоксона (для выборок с ненормальным распределением). Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных вычисляли показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

После проведенного лечения у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза — через 3 мес. от начала лечения с $1,52 \pm 0,14$ до $0,83 \pm 0,10$ балла, $p < 0,0005$), которое сохранилось и через 6 мес. от начала исследования — $0,71 \pm 0,08$ балла (рис. 1). В группе сравнения снижение выраженности жалоб на утомляемость было существенно

Таблица 1
Динамика показателей качества жизни больных
(Сиэтлский опросник), $M \pm m$ (n=95)

Срок	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
Шкала PL (Ограничение физической активности)		
До лечения	34,4 $\pm$ 1,0	35,1 $\pm$ 1,8
Через 3 мес.	39,3 $\pm$ 1,4	48,3 $\pm$ 2,0* [#]
Через 6 мес.	37,2 $\pm$ 1,3	49,0 $\pm$ 1,8* [#]
Шкала AS (Стабильность стенокардии)		
До лечения	38,8 $\pm$ 4,2	40,1 $\pm$ 3,7
Через 3 мес.	42,6 $\pm$ 3,4	51,3 $\pm$ 3,1* [#]
Через 6 мес.	40,4 $\pm$ 3,2	48,4 $\pm$ 3,0* [#]
Шкала AF (Частота стенокардии)		
До лечения	35,3 $\pm$ 2,2	36,3 $\pm$ 2,3
Через 3 мес.	39,8 $\pm$ 2,6	48,1 $\pm$ 3,4* [#]
Через 6 мес.	38,9 $\pm$ 2,5	45,4 $\pm$ 2,7* [#]
Шкала TS (Удовлетворенность лечением)		
До лечения	33,1 $\pm$ 1,4	34,8 $\pm$ 2,3
Через 3 мес.	38,6 $\pm$ 1,9	47,6 $\pm$ 2,5* [#]
Через 6 мес.	35,4 $\pm$ 1,3	48,5 $\pm$ 2,3* [#]
Шкала DP (Восприятие болезни)		
До лечения	36,2 $\pm$ 2,3	37,0 $\pm$ 2,1
Через 3 мес.	39,7 $\pm$ 2,4	47,9 $\pm$ 2,1* [#]
Через 6 мес.	35,4 $\pm$ 2,0	42,5 $\pm$ 1,9* [#]

Примечание: * — различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно показателя группы сравнения (кр. Манна-Уитни), [#] — различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно уровня до лечения (кр. Вилкоксона).

менее выраженным, значения показателя составили в эти сроки, соответственно, $1,30 \pm 0,10$ и $1,19 \pm 0,10$ балла, что было в обоих случаях значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных, в лечении которых использовали таурин.

Интенсивность жалоб на сердцебиение в группе пациентов, принимавших таурин, снизилась за первые 3 мес. на 73% (с $0,48 \pm 0,07$ до $0,13 \pm 0,05$ балла, $p < 0,001$). В группе сравнения статистически значимой динамики жалоб на сердцебиение за первые 3 мес. исследования выявлено не было, значение этого показателя было фактически на том же уровне, составив $0,51 \pm 0,10$ до начала лечения и $0,53 \pm 0,09$ через 3 мес., что было значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, принимавших таурин. Через 6 мес. от начала лечения в основной группе выраженность жалоб на сердцебиение составила $0,19 \pm 0,06$ балла, что было значимо ниже, чем до начала лечения ($p < 0,02$). У пациентов, принимавших плацебо, через 6 мес. после начала исследования, сохранялась интенсивность жалоб на сердцебиение на прежнем уровне ($0,55 \pm 0,09$), что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в основной группе.

Пациенты основной группы через 3 мес. после начала терапии значимо реже ($p < 0,05$), чем больные группы сравнения, предъявляли и другие жалобы — на перебои в работе сердца, на одышку и на боли

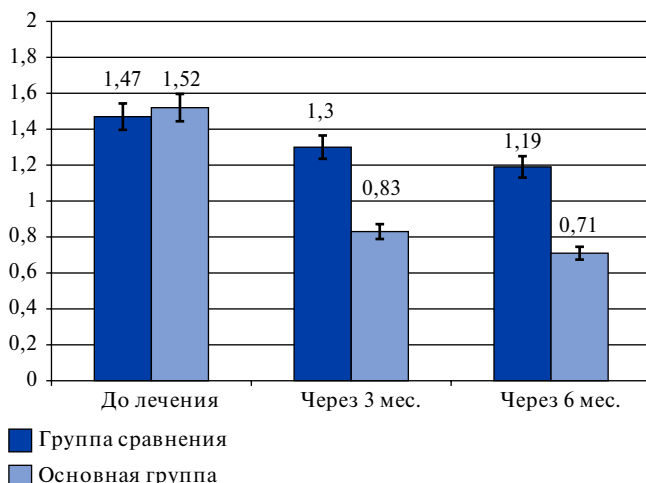


Рис. 1. Динамика жалоб на утомляемость в основной группе и в группе сравнения.

в сердце. Так, после проведенного лечения средняя выраженность жалоб на боли в сердце у больных основной группы достоверно снизилась более чем на 50% (с $0,65 \pm 0,10$ до $0,38 \pm 0,07$ балла, $p < 0,001$), значение данного параметра оставалось сниженным и на момент окончания наблюдения — через 6 мес., составив $0,42 \pm 0,07$ балла. У пациентов из группы сравнения значение этого показателя через 3 мес. возросло с $0,70 \pm 0,60$ до $0,77 \pm 0,10$ балла, в дальнейшем снизилось до $0,66 \pm 0,08$ балла, при этом значимо не отличалось от исходного уровня и было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в основной группе.

Оценка качества жизни пациентов с помощью Сиэтлского опросника показала, что через 3 мес. после начала терапии показатели больных, принимавших таурин, по большинству шкал достоверно увеличились (табл. 1). Так, выявлено значимое ($p < 0,05$) возрастание показателя “ограничение физической активности” (PL) отмечено улучшение переносимости физических нагрузок у пациентов обеих групп, при этом у больных основной группы значение данного показателя было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения.

После окончания лечения выявлено также возрастание уровней показателей этого опросника: шкалы “стабильность стенокардии (AS)”, “частота стенокардии (AF)”, “удовлетворенность лечением (TS)”. Уровни этих показателей в основной группе повысились относительно исходных данных, соответственно, на 30-58%.

В группе сравнения через 6 мес. после начала лечения выявленные изменения качества жизни больных сохранились, о чем свидетельствовал уровень значений опросника.

У этих пациентов по-прежнему были значимо выше относительно исходного уровня параметры

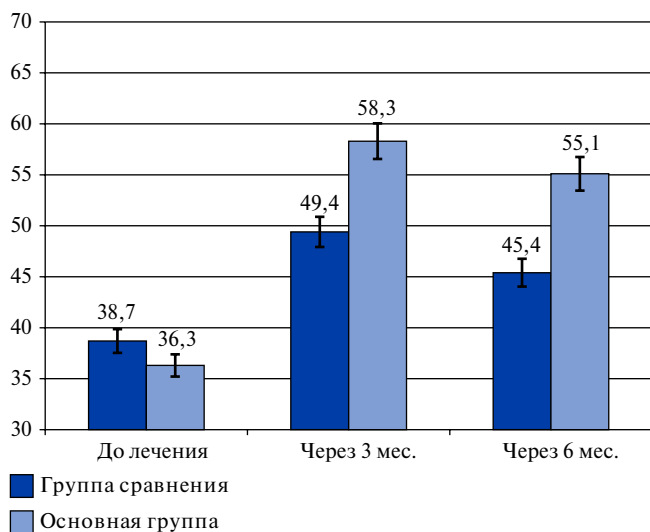


Рис. 2. Динамика итогового показателя Сиэтлского опросника.

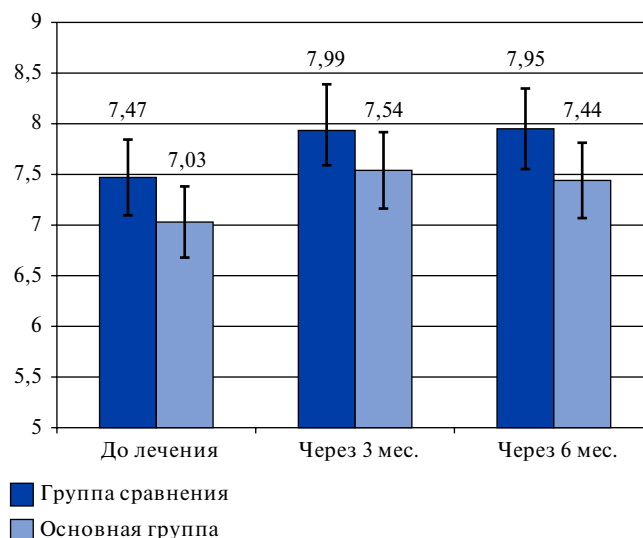


Рис. 3. Динамика толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста.

шкал “PL — ограничение физической активности”, “AF — частота стенокардии” и итогового показателя. Итоговый показатель опросника был выше исходного уровня на 52% (рис. 2).

В то же время, оценка динамики качества жизни обследуемых больных основной группы, которые принимали таурин, показала, что результаты большинства шкал опросника — PL, AS, AF, TS были значимо ($p < 0,05$) выше исходного уровня, так и по сравнению с соответствующими показателями в группе сравнения. Значения показателей шкал PL, AS, AF, TS опросника у пациентов основной группы были достоверно ($p < 0,05$) выше исходных значений.

Таким образом, проведенное лечение способствовало повышению качества жизни пациентов обеих групп, но при этом более выраженная динамика наблюдалась у пациентов, которые получали таурин. Выявленные различия были значимыми через 3 мес. после начала терапии. В этот срок наблюдения такие показатели качества жизни, как физическая активность, стабильность стенокардии, частота приступов стенокардии и удовлетворенность лечением были значимо ($p < 0,05$) выше в группе пациентов, получавших таурин, чем у больных группы сравнения. Через 6 мес. различия между показателями качества жизни в исследуемых группах были менее выраженными. Тем не менее, и в этот период сохранялись статистически значимые отличия по всем шкалам.

Оценка результатов тредмил-теста по модифицированному протоколу Брюса позволила выявить повышение уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих групп, при этом, различия между группами по показателю теста после лечения не были статистически достоверны ($p > 0,05$). В основной группе значение этого пока-

зателя спустя 3 мес. с момента начала лечения увеличилось $7,03 \pm 0,45$ до $7,54 \pm 0,36$ MET, а в группе сравнения с $7,47 \pm 0,33$ до $7,99 \pm 0,25$ MET, однако значения в обеих группах статистически значимо не различались по сравнению с исходными уровнями (рис. 3).

Через 6 мес. наблюдения в группе сравнения результаты тредмил-теста оставались практически такими же ($7,95 \pm 0,21$ MET), что было отмечено и у пациентов основной группы, где значение данного показателя составило $7,44 \pm 0,34$ MET. При этом, значимых различий через 3 мес. после окончания лечения не было выявлено как между показателями разных групп, так и относительно уровня данного параметра до начала лечения ($p > 0,05$).

Изучение динамики нарушений сердечного ритма у обследуемых пациентов показало, что после проведенного лечения среднее количество ЖЭС в сутки в основной группе значимо снизилось на 31,7%, с $483,7 \pm 90,4$ до $330,8 \pm 49,1$ ($p < 0,005$) (рис. 4). Через 6 мес. значение этого показателя у пациентов этой группы продолжило снижение — до $280,4 \pm 45,7$ в сут., что также было значимо ниже, чем до начала лечения ($p < 0,01$). При этом, в группе сравнения число ЖЭС в течение 3 мес. наблюдения оставалось практически неизменным и составило $432,9 \pm 87,1$ в начале исследования, $426,5 \pm 79,0$ через 3 мес. после начала наблюдения. Еще спустя 3 мес., то есть через 6 мес. от начала исследования количество ЖЭС у больных группы сравнения снизилось до $331,8 \pm 63,0$, при этом, выявленные колебания не имели статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время, значение данного показателя после лечения было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, в лечение которых был включен прием таурина.

Таблица 2

Сравнение параметров эхокардиографии
обследуемых больных после окончания лечения, $M \pm m$

Параметры	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
КСР ЛЖ, мм	34,1 $\pm$ 1,9	32,3 $\pm$ 1,6
КДР ЛЖ, мм	51,7 $\pm$ 2,0	52,7 $\pm$ 2,2
КСО ЛЖ, мл	47,13 $\pm$ 1,1	45,3 $\pm$ 1,3
КДО ЛЖ, мл	101,3 $\pm$ 1,5	103,0 $\pm$ 2,2
ФВ, %	53,5 $\pm$ 1,1	56,0 $\pm$ 1,8*
УО, %	54,2 $\pm$ 1,6	57,7 $\pm$ 2,1

Примечание: * — различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно показателя группы сравнения (кр. Манна-Уитни).

Оценка динамики количества наджелудочковых экстрасистол в сутки показала, что через 3 мес. после начала лечения в основной группе количество НЖЭС статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось на 64,7%, с 552,8 $\pm$ 74,6 до 195,2 $\pm$ 35,7 в сут. Впоследствии значение данного показателя у больных этой группы несколько возросло (до 280,4 $\pm$ 37,3), но по-прежнему было ниже, чем до начала лечения ($p < 0,01$).

У пациентов, принимавших плацебо, количество НЖЭС после проведенного лечения несколько уменьшилось через 6 мес. после начала исследования, при этом среднее число НЖЭС в основной группе было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения как спустя 3 мес., так и через 6 мес. после начала лечения ($p < 0,01$ в оба срока).

Сравнение эхокардиографических параметров после окончания лечения в группах обследуемых больных показало, что у пациентов основной группы несколько выше, чем в группе сравнения, были уровни показателей КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ. В то же время, значения КСО ЛЖ и УО были, напротив, выше у пациентов группы сравнения, хотя значимых межгрупповых отличий по всем сравниваемым параметрам выявлено не было (табл. 2). У больных, принимавших таурин, значение показателя фракции выброса было значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, соответственно, 56,0 $\pm$ 1,8 и 53,5 $\pm$ 1,1%.

Заключение

Результаты исследований, представленные в литературе, подтверждают возможность применения таурина в профилактике ряда ССЗ [7, 10, 11]. Установлено, что широкий спектр действия таурина обусловлен его метаболической природой и регулирующим воздействием этого соединения на функциональное состояние органов и систем организма, а также различные виды обмена веществ [6-8, 10].

Проведенные нами исследования подтвердили его клиническую эффективность при использовании у больных со стабильной стенокардией напряжения

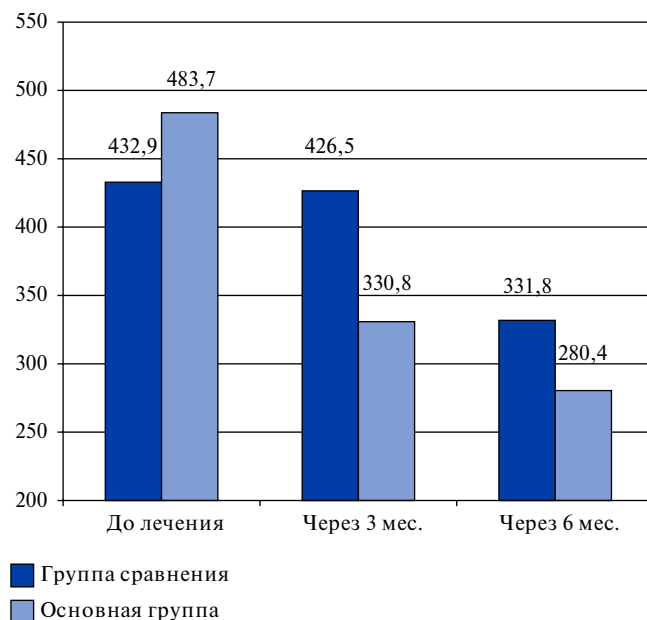


Рис. 4. Динамика количества ЖЭС в сутки.

и постинфарктным кардиосклерозом. Полученные результаты свидетельствуют о значимых изменениях по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса и качества жизни этих пациентов. В субъективном статусе обследованных было отмечено уменьшение выраженности утомляемости в 2 раза, снижение интенсивности жалоб на сердцебиение на 72,3%, уменьшение выраженности одышки на 30,0% и выраженности болей в области сердца на 50%. Показатели большинства шкал Сизтлского опросника у больных основной группы по окончании исследования достоверно превышали ($p < 0,05$) соответствующие значения у пациентов группы сравнения (PL — ограничение физической активности на 32%, AS — стабильность стенокардии на 20%, AF — частота стенокардии на 17% и TS — удовлетворенность лечением на 37%).

У больных, в курсе лечения которых был использован таурин, отмечено значимое увеличение фракции выброса (в основной группе 56,0 $\pm$ 1,8%, в группе сравнения 53,5 $\pm$ 1,1%, $p < 0,05$) и тенденция к уменьшению значения конечного систолического объема левого желудочка (основная группа 45,3 $\pm$ 1,3 мл, в группе сравнения 47,1 $\pm$ 1,1 мл, $p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования подтвердили, что использование таурина в комплексном лечении больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом безопасно и не сопровождается побочными явлениями.

Полученные данные, указывающие на положительное влияние таурина на клинико-инструментальные характеристики больных, позволяют рекомендовать его назначение при лечении стабильной стенокардии напряжения на фоне постинфарктного

кардиосклероза. Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда с целью улучшения инотропной функции миокарда,

усиления антиаритмического и гиполипидемического эффектов базисной терапии. Рекомендуемая доза таурина — 750 мг в сут. в качестве дополнения к стандартной терапии при длительности терапии не менее 3 мес.

Литература

1. Van de Werf F, Crea F. The year in cardiology 2014: acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 342-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu488. Epub 2015 Jan 2.
2. Nayyar S, Wilson L, Ganesan A, et al. Electrophysiologic features of protected channels in late postinfarction patients with and without spontaneous ventricular tachycardia. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2017; Dec 13. DOI: 10.1007/s10840-017-0299-6. [Epub ahead of print].
3. Cacciapuoli F, Tirelli P, Cacciapuoli F. Left Ventricular Postinfarction Pseudoaneurysm: Diagnostic Advantages of Three-Dimensional Echocardiography. *J. Cardiovasc. Echogr.* 2017; 27 (2): 74-6. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_49_16.
4. Allo SN, Bagby L, Schaffer SW. Taurine depletion, a novel mechanism for cardioprotection from regional ischemia. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 1956-61.
5. D'yakova NA, Puzyreva IN, Ogaj MA, et al. Development of dosage forms with taurine. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2016; 1: P. 140-6. (In Russ.) Дьякова Н.А., Пузырева И.Н., Огай М.А. и др. Разработка лекарственных форм с таурином. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2016; 1: 140-6.
6. Doskina EV. What is taurine and "with what it is eaten"? Questions of dietetics. 2015; 5 (1): 58-61. (In Russ.) Доскина Е.В. Что такое таурин и "с чем его едят"? Вопросы диетологии. 2015; 5 (1): 58-61.
7. Nechaeva GI, Druk IV, Ryapolova EA. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus and left ventricular diastolic dysfunction. *Polyclinic.* 2015; 1: 58-62. (In Russ.) Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Поликлиника.* 2015; 1: 58-62.
8. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, et al. Impaired energy metabolism of the taurinedeficient heart. *Amino Acids.* 2016; 48 (2): 549-58. DOI: 10.1007/s00726-015-2110-2.
9. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25 (2): 333-41.
10. Stacenko ME, Turkina SV, Shilina NN, Vinnikova AA. Endothelioprotective properties of taurine in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016; 15 (2): 38-44. (In Russ.) Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15 (2): 38-44. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-38-44.
11. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 803: 637-649. DOI: 10.1007/978-3-319-15126-7_51.

СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ И ЕГО ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ — МАНДАТ ДЛЯ КАРДИОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Недогода С. В.

Результаты целого ряда крупных исследований (LEADER, EMPA-REG, CANVAS) убедительно доказывают целесообразность применения современных сахароснижающих препаратов для успешного управления кардиоваскулярным риском у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В данной работе всесторонне рассмотрены и проанализированы возможные механизмы и преимущества снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа при назначении агониста глюкагон-подобного пептида 1 лираглутида (Виктоза®).

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 89–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-89-92>

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, лираглутид, глюкагон-подобный пептид 1, адипокины.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АД — артериальное давление, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 16.03.2018

Принята к публикации 23.03.2018

LIRAGLUTIDE PLEIOTROPIC EFFECT IN CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN TYPE 2 DIABETES — A MANDATE FOR CARDIOLOGIST AND INTERNIST

Nedogoda S. V.

The data from a range of large trials (LEADER, EMPA-REG, CANVAS) show evidently the practical use of the modern glucose lowering drugs usage for successful management of cardiovascular risk in type 2 diabetes (DM2) patients. The article is focused on analysis and review of possible mechanisms and benefits of cardiovascular risk reduction in DM2 with prescription of the antagonist of glucagon-like peptide 1 — liraglutide (Victoza®).

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 89–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-89-92>

Key words: diabetes, cardiovascular risk, liraglutide, glucagon-like peptide 1, adipokines.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Результаты последних исследований (LEADER, EMPA-REG, CANVAS), продемонстрировавших, что новые сахароснижающие препараты снижают сердечно-сосудистый риск (ССР) при сахарном диабете (СД) 2 типа (СД 2), поставили вопросы о том, почему это происходит, и насколько широко должны использовать эти фармакотерапевтические технологии врачи других специальностей (терапевты и кардиологи) [1], помимо эндокринологов [2–7], тем более, что в России предпринята попытка достижения консенсуса по этой проблеме [8].

Сегодня в Российской Федерации из 4,5 млн человек, страдающих СД, около 90% имеют СД 2 и избыточную массу тела или ожирение [9] и около 80% из них умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10, 11]. При этом, необходимо отметить, что, как СД 2, так и ожирение являются основой для развития полиморбидности и сосудистой коморбидности [12], при том что и сам СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), повышающим риск развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта минимум в 4–5 раз [13–15].

До недавнего времени основным подходом к снижению ССР при СД было достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД) и липидов [16]. И на этом направлении были достигнуты несомненные успехи. Однако, очевидно, что потенциал современных антигипертензивных препаратов (включая их комбинации) и гиполипидемической терапии (статины) в значительной степени представляется исчерпанным (в ближайшей перспективе появление новых “прорывных” препаратов не предвидится). Потому наиболее реалистичным представляется подход с использованием новых сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения ССР на фоне выполнения уже существующих стандартов антигипертензивной и гиполипидемической терапии. И результаты ряда исследований с использова-

нием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) (LEADER — лираглутид против плацебо, SUSTAIN 6 — семаглутид* против плацебо) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (EMPA-REG OUTCOME — эмпаглифлозин против плацебо, CANVAS — канаглифлозин против плацебо) подтверждают правомочность такого подхода. В этих исследованиях частота назначения гипотензивных препаратов, статинов и дезагрегантов составляла, соответственно, около 90% (причем около 40% были на комбинации с диуретиками), 75% и 65%.

Особый интерес среди новых классов сахароснижающих препаратов представляет агонист рецепторов ГПП1, лираглутид, в связи с его высоким потенциалом не только по нормализации углеводного обмена, но и по снижению веса, что несомненно важно для современной популяции пациентов с СД 2.

На что можно рассчитывать при назначении лираглутида с точки зрения снижения ССР? В исследовании LEADER® (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [17] у 9340 пациентов с СД 2 со средним возрастом 64 года, из которых 20% были старше 60 лет, имели множественные факторы риска развития ССЗ, а более 80% имели сердечно-сосудистую патологию (инсульт, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелый стеноз периферических артерий, реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), терапия лираглутидом в дозе 1,8 мг (препарат Виктоза®) на протяжении в среднем 3,8 лет привела к достоверному снижению риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 13%, смертности от ССЗ на 22% и общей смертности на 15%. В основе этих положительных изменений лежали снижение риска ИМ на 14%, инсульта на 14%, почечных осложнений на 22% и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13% (статистически достоверным из вышеперечисленного было влияние на почечные осложнения). Важно отметить, что детальный анализ результатов исследования продемонстрировал, что максимальное снижение риска ССО наблюдалось у более тяжелых пациентов (перенесли сердечно-сосудистое событие ранее и имели хроническую болезнь почек тяжелее 3 стадии).

Таким образом, назначение лираглутида при СД 2 приводило к дополнительному снижению ССР у пациентов с СД2, с индексом массы тела $32,5 \text{ кг/м}^2$, со средним уровнем АД — 136/77 мм рт.ст., липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — 2,22 ммоль/л, HbA_{1c} — 8,7% и на фоне проводимой терапии (гипотензивные препараты получали — 92,6%, гиполипидемические препараты — 76,1% (72,7% статины)

*В настоящее время семаглутид не зарегистрирован в РФ.

и дезагреганты — 68,6%). Надо подчеркнуть, что фактически исходно в группе были достигнуты рекомендуемые для пациентов с СД 2 типа целевые показатели по АД и ЛПНП.

Что же лежит в основе этого выраженного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности?

Известно, что снижение HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению общей смертности на 7% при СД 2 вместе со снижением всех микрососудистых осложнений на 35%, смертности по причинам, связанным с СД на 25% и ИМ на 18%. В исследовании LEADER снижение HbA_{1c} на лираглутиде было клинически и статистически более значимым, чем в группе стандартной терапии на фоне приема меньшего количества сопутствующих сахароснижающих препаратов, включая более редкое применение препаратов сульфамочевины и инсулина (через 3 года средний уровень HbA_{1c} снизился на 1,16% и 0,77%, соответственно; разница составила 0,4%). При этом лучший гликемический контроль на лираглутиде ассоциировался с меньшей частотой гипогликемии.

По данным мета-анализа [18], при снижении холестерина ЛПНП на 1,0 ммоль/л при СД наблюдается уменьшение на 9% общей смертности, на 21% ССО, на 13% смертности от сосудистых причин, на 21% инсульта и на 22% коронарных событий. В исследовании LEADER снижение холестерина ЛПНП было на 0,04 ммоль/л больше, чем на стандартной многофакторной терапии.

По данным мета-анализа [19] снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению общей смертности на 13%, ССО на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28% и хронической почечной недостаточности на 5%. В исследовании LEADER снижение систолического АД также было более выраженным в группе лираглутида (через 3 года разница составила 1,2 мм рт.ст.).

Framingham study показало, что каждые 4,5 кг прибавки веса способствуют увеличению систолического АД на 4,4 мм Hg у мужчин и на 4,2 мм Hg у женщин [20]. Фактически, каждый лишний килограмм веса повышает АД на 1 мм рт.ст. Соответственно, эффекты по влиянию на ССО при снижении веса на 10 кг будут сопоставимы с эффектом от снижения АД на 10 мм рт.ст. Косвенным подтверждением этого является снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ожирением при уменьшении их веса более чем на 15%. В исследовании LEADER снижение веса на лираглутиде было в среднем на 2,1 кг больше, чем на стандартной терапии.

Если допустить прямую корреляцию и линейность между изменением веса, АД, ЛПНП и HbA_{1c} , то получится, что лираглутид за счет влияния на эти показатели должен был снизить общую смертность на 7,45% (-2,73% за счет веса, -1,56% за счет АД, -0,36% за счет

ЛПНП, -2,8% за счет HbA_{1c}), в сравнении со стандартной терапией, тогда как в исследовании это снижение составило 15%, то есть в 2 раза больше. Следовательно, это произошло за счет других механизмов.

Итак, какие иные факторы кроме перечисленных выше могли привести к такому эффекту? По-видимому, можно говорить о глюкозо-липид-АД-независимом влиянии ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. Механизм действия ГПП-1 обусловлен влиянием на рецепторы, расположенные в бета-клетках поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, нервной системе, сердце, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и макрофагах.

Результаты последних исследований продемонстрировали, что применение лираглутида снижает количество висцеральной жировой ткани, замедляет жировую гепатоз, уменьшает альбуминурию и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление у пациентов с СД 2 [21].

Более того, уже через 3 мес. приема лираглутида, начиная с дозы 0,65 мг пациентами с СД 2, имеет место положительная динамика по уровням лептина, адипонектина, В-типа натрийуретического пептида, С-реактивного белка (высокочувствительный тест), интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена 1, фактора некроза опухоли альфа [22, 23]. Здесь важно отметить, что каждый из этих параметров рассматривается как важный маркер ССР и развития хронической болезни почек. Через влияние на эти адипокины и провоспалительные цитокины можно объяснить положительный эффект лираглутида на функцию почек. Возможно, что именно влияние на адипокины делает перспективным применение лираглутида у пациентов с предиабетом [24].

Помимо гуморальных эффектов лираглутида положительная роль в снижении ССО может быть обусловлена его специфическим влиянием на сердце и сосуды.

Показано, что применение агонистов ГПП-1 улучшает сократительную функцию миокарда, увеличивает фракцию выброса [25, 26], уменьшает размер зоны инфаркта [27-30].

При уточнении механизма снижения АД у больных СД 2 был выявлен сосудорасширяющий [31] и натрийуретический эффект ГПП-1 [32].

Таким образом, очевидно, что лираглутид сегодня является мощным усилением комплексной стратегии лечения СД 2 [11], способствующим снижению массы тела, висцерального жира, АД, ЛПНП, триглицеридов, адипокинов и провоспалительных цитокинов

и сочетающим в себе кардио-, ангио- и нефропротективное действие [17, 33-37].

Извечный вопрос о наличии “класс-специфических” эффектов не миновал и группу ГПП1. Со строгих позиций доказательной медицины сегодня из всех агонистов рецепторов ГПП-1 только лираглутид доказал преимущество в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ [38].

В 2017г FDA одобрило назначение препарата Виктоза® (лираглутид) для “снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ”. В феврале 2018г инструкция по применению лекарственного препарата в России также была расширена дополнением в показаниях в отношении профилактики ССО: “Препарат Виктоза® показан для снижения риска серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, ИМ без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ, в качестве дополнения к стандартному лечению ССЗ”. Следовательно, препарат стал “междисциплинарным” для эндокринологов, кардиологов и терапевтов, не создающим дополнительных фармакотерапевтических проблем для них в связи с минимальным риском побочных эффектов, включая гипогликемические состояния. Лираглутид позволяет в значительной мере воплотить в условиях реальной клинической практики концепцию многоцелевой моно- или олиготерапии, когда назначение одного препарата позволяет добиться множественных целей лечения.

Дополнительная информация. Статья подготовлена по инициативе и при непосредственном участии автора на основании анализа ранее проведенных исследований, при поддержке компании Ново Нордиск. Исследования LEADER и SUSTAIN 6 спонсированы компанией Novo Nordisk A/S (Дания). Компания Ново Нордиск не оказывала влияния на выбор источников, анализ и интерпретацию данных.

Профессор Недогода С. В. выступает с лекциями и принимает участие в составе экспертных и консультативных советов от компаний АстраЗенека, Байер, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, КРКА, Новартис, Сервье, Такеда, Фармстандарт, Эбботт, а также принимает участие в исследованиях, проводимых при поддержке компаний АстраЗенека, Байер, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, КРКА, Новартис, Ново Нордиск, Сервье.

Литература

- Sattar N, Petrie MC, Zinman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 May 22; 69 (21): 2646-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.
- www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmacipoglicemizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali.
- Lehmann R, Bianda T, Brändle M, et al. Arbeitsgruppe der SGED/SSED Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Type 2. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Empfehlung_BZ-Kontrolle_T2DM_Finale_Version_12_korr_17.10.16.pdf.
- Nasional faglig retningslinje for diabetes. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes Sist oppdatert 20.9.2016. https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0ahUKewiFjdXg7jVAhUoDZoKHRKCAR8QFghVMAc&url=https%3A%2F%2Fmitt.uib.no%2Fcourses%2F1966%2Ffiles%2F213291%2Fdownload%3Fdownload_frd%3D1&usg=AFQjCNGKgmUfeZtHrmv41XGmwYhNk7VBw&cad=rjt.
- Policies, Guidelines, and Consensus Statements Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2016; 40: 484-6.
- Landgraf R, Kellerer M, Fach E, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016 Oct;11 (S 02): S117-29.
- Clinical guidelines. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes. Ed. Dedova II, Shestakova MV, Mayorova A.Yu. *Diabetes mellitus* 2017; 20 (1S): 1-112. (In Russ.) Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Сахарный диабет 2017; 20 (1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8.
- Editorial a. The possibility of reducing cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 9: 99-103. (In Russ.) Редакционная с. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 9: 99-103. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-99-103.
- www.who.int
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-7.
- Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, et al. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493-9.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010 Jun 26; 375 (9733): 2215-22.
- IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Rydén L, Grant P, Anker S, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 3 (107): 7-61. (In Russ.) Rydén L, Grant P, Anker S, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал* 2014, 3 (107): 7-61.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 387.10022 (2016): 957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Higgins M, Kannel W, Garrison R, et al. Hazards of Obesity-the Framingham Experience. *Journal of Internal Medicine*. 1987 Jan 12; 222 (S723): 23-36.
- Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine journal*. 2017; 64 (3): 269-81.
- Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Sep 1; 25 (9): 1129-31.
- Diaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, et al. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014 Apr 1; 104 (1): 92-6.
- Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct 1; 36 (10): 3276-82.
- Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*. 2016 Jul 12; 24 (1): 15-30.
- Thorens B, Porret A, Bühler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor: demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993 Nov 1; 42 (11): 1678-82.
- Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*. 1999 Jan 1; 44 (1): 81-6.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995 Mar 1; 80 (3): 952-7.
- Hansen L, Deacon CF, Ørskov C, et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*. 1999 Nov 1; 140 (11): 5356-63.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992 Apr 15; 267 (11): 7402-5.
- Falko JM, Crockett SE, Cataland S, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975 Aug 1; 41 (2): 260-5.
- McIntyre NE, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1965 Oct 1; 25 (10): 1317-24.
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 203-16.
- Du Q, Wang YJ, Yang S, et al. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2014; 31: 1182-95.
- Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3.
- Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (2): 222-30.
- Zavattaro M, Caputo M, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine* 2015; 50 (3): 620-6.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): 1-142.

РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО ФАКТОРА РОСТА 11 (GDF11) В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Гусева Е. С.^{1,2}, Давыдов С. О.^{1,2}, Кузник Б. И.^{1,2}, Смоляков Ю. Н.¹, Степанов А. В.^{1,2}, Файн И. В.³, Маген Е.⁴

Цель. Выявить роль “белка молодости” GDF11 в регуляции липидного обмена и деятельности сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни (ГБ) у женщин, находящихся на медикаментозной гипотензивной терапии и регулярно занимающихся умеренной физической нагрузкой (кинезитерапией).

Материал и методы. У всех исследуемых определялось содержание GDF11 методом иммуноферментного анализа, липидный спектр, а также регистрировалось кровяное давление, эхокардиография и состояние кровотока с помощью нового вида датчика динамического рассеяния света (mDLS).

Результаты. У женщин, страдающих ГБ, и находящихся на гипотензивной терапии, содержание GDF11 снижено более чем в 3 раза. У больных ГБ выявлены отклонения скорости кровотока со значимым повышением быстрых скоростных процессов. Обнаружены взаимосвязи между содержанием GDF11, возрастом, кровяным давлением, липидным спектром, состоянием деятельности сердца, гемодинамическими и осцилляторными индексами. В группе больных ГБ, регулярно занимающихся физическими упражнениями (кинезитерапией), уровень GDF11, кровяное давление, липидный спектр и все исследуемые показатели деятельности сердца и гемодинамики приближаются к норме.

Заключение. “Белок молодости” GDF11 является фактором, препятствующим развитию ГБ. Прием кинезитерапевтических процедур больными ГБ нормализует содержание GDF11, состояние липидного обмена и значительно улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 93–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-93-98>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, GDF11, умеренная физическая нагрузка, кинезитерапия, кровяное давление, деятельность сердца, гемодинамика.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; ²Иновационная клиника Академия здоровья, Чита, Россия; ³Научно-производственное объединение Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Израиль; ⁴Университетский медицинский центр Барзилай, Университет им. Бен Гуриона, Ashkelon, Израиль.

Гусева Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, заместитель директора по клинко-экспертной и организационно-методической работе клиники, Давыдов С. О. — д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, научный руководитель инновационной клиники, Кузник Б. И.* — д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ, профессор кафедры нормальной физиологии ЧГМА, научный консультант инновационной клиники, Смоляков Ю. Н. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики и информатики, Степанов А. В. — д.м.н., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, н.с. инновационной клиники, Файн И. В. — д.м.н., зав. отделением внутренних заболеваний и клинической иммунологии, Маген Е. — д.м., генеральный директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bi_kuznik@mail.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем сердца, СУ — систолическое укорочение, УО — ударный объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 05.10.2017

Принята к публикации 24.12.2017

THE ROLE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 11 (GDF11) IN REGULATION OF LIPID METABOLISM AND CARDIOHEMODYNAMIC FUNCTIONS IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS IN MODERATE EFFORT EXERCISES

Guseva E. S.^{1,2}, Davydov S. O.^{1,2}, Kuznik B. I.^{1,2}, Smolyakov Yu. N.¹, Stepanov A. V.^{1,2}, Fine I. V.³, Magen E.⁴

Aim. To reveal the role of a “youth protein” GDF11 in regulation of lipid metabolism and cardiovascular system work in essential hypertension (EH) in women taking antihypertension medications and regularly involved in moderate physical exercises (kinesitherapy).

Material and methods. In all participants, the level of GDF11 was measured by immune enzyme assay, and levels of lipids; registration was done of blood pressure, echocardiography and circulation condition with a novel sensor of dynamic light scattering (mDLS).

Results. In women with AH taking antihypertension medications, the level of GDF11 was lower more than 3 times. In EH patients the deviations found, in a shear flow velocity with significant increase of rapid velocity processes. Correlations found for GDF11 level with the age, blood pressure, condition of the heart work, hemodynamical and oscillatory indexes. In the EH group patients regularly doing exercises (kinesitherapy), the level of GDF11, blood pressure, lipid profile and all parameters of heart work and hemodynamics are close to normal.

Conclusion. The “youth protein” GDF11 is a factor of prevention of AH. Kinesitherapy in EH patients normalizes GDF11, lipid profile, and significantly increases the work of cardiovascular system.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-93-98>

Key words: essential hypertension, GDF11, moderate exertion, kinesitherapy, blood pressure, cardiodynamics, hemodynamics.

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ²Innovation Clinic “Health Academy”, Chita, Russia; ³Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel; ⁴Medicine C Department, Barzilai Medical Center, Ben Gurion University of Negev, Ashkelon, Israel.

За последние годы показано [1-3], что если старым мышам, страдающим кардиальной гипертрофией, вводить кровь или плазму молодых здоровых мышей, то очень скоро у них возникает регресс заболевания. При этом, отмечается не только ликвидация гипертрофии сердечной мышцы, но и уменьшается размер кардиомиоцитов. Оказалось, что соединением, приводящим при переливании крови или плазмы молодых особей к нормализации размеров и деятельности сердца у старых мышей, является дифференцировочный фактор роста 11 — GDF11 (Growth differentiation factor 11), получивший наименование “белка молодости” [2, 3]. Содержание GDF11 в крови с возрастом резко уменьшается. Лечение старых мышей кровью молодых восстанавливало концентрацию GDF11 в крови до уровня юных особей, за счет чего полностью ликвидировалась гипертрофия сердца. При этом, происходило удлинение диастолы, чему способствовало расслабление кардиомиоцитов [1].

В дальнейшем было установлено, что по мере старения концентрация фактора GDF11 снижается не только у мышей, но также у людей, крыс, лошадей и овец. Более того, чем выше в крови была концентрация GDF11 при ишемической болезни сердца, тем более благоприятным оказывался прогноз заболевания и тем реже возникали острый инфаркт миокарда и ишемические инсульты, в том числе, с летальным исходом [4].

Полученные данные позволили ряду авторов высказать предположение, что в ближайшее время GDF11 может быть использован как лекарственный препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [2-5].

Вместе с тем, Eggerman MA [6] указывает, что с возрастом содержание GDF11 у людей и крыс не только не уменьшается, но даже возрастает. Более того, белок GDF11 препятствует регенерации мышц и ни в коем случае не может быть использован для лечения возрастной кардиомиопатии.

Smith SC, et al. [7] в опытах, проведенных на старых мышках C57BL/6, не выявили действия рекомбинантного GDF11 (rGDF11), вводимого на протяжении 28 дней в дозе 0,1 мг/кг, на массу сердца или тела. Соотношения масса тела/масса сердца старых мышей, как и уровень натрийуретического пептида, не отличались от 8- или 12-недельных животных. Функция изгнания, внутренние размеры желудочков и толщины межжелудочковой перегородки существенно не отличались между крысами, получавшими rGDF11, и животными, принимавшими плацебо.

Известно, что в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями успешно используются сеансы лечебной физкультуры и, в частности, кинезитерапии. Установлено, что систематические занятия с умеренной физической нагрузкой, включая приём кинезитерапевтических процедур, у больных

гипертонической болезнью (ГБ) способствует стабилизации кровяного давления [8, 9]. В связи этим, представляло значительный интерес изучить, как у больных ГБ при систематическом приёме кинезитерапевтических процедур изменяется содержание GDF11 и как эти сдвиги связаны с изменениями в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Как видно из приведенных сведений, вопрос о роли GDF11 в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы пока еще далёк от разрешения. Исходя из сказанного, мы решили выяснить, как изменяется содержание GDF11 у больных, страдающих ГБ. Основной целью наших исследований явилось выявление у здоровых и больных ГБ женщин взаимосвязи между содержанием GDF11 с одной стороны и возрастом, индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД), деятельностью сердца, липидным спектром крови и показателями гемодинамики — с другой.

Материал и методы

Исследования проведены на 102 женщинах. Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2008г, и “Правилам клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года с ИМТ $24,4 \pm 2,3$. Больные ГБ были разделены на 2 группы: в первую вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$. Все женщины этой группы получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов.

Во вторую подгруппу вошли 35 женщин (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ — $28,2 \pm 4,3$), также страдающих артериальной гипертензией II стадии с высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, регулярно проходившие на протяжении 3-4 лет по 3-4 полуторамесячных курса кинезитерапии, осуществляемых 3 раза в неделю. В каждом конкретном случае в зависимости от состояния больных, уровня АД, степени физической тренированности и наличия сопутствующих заболеваний назначался индивидуальный курс кинезитерапии на специальных тренажерах. При этом расход энергии не превышал 200-300 килокалорий за одно занятие.

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов-мише-

ней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий.

У здоровых женщин (контроль) АД соответствовало $124,5 \pm 8,5/75,2 \pm 6,7$, у больных ГБ, находящихся только на медикаментозной терапии (1 группа), — $135,7 \pm 11,5/79,4 \pm 9,3$ и у пациенток с ГБ, получающих медикаментозную терапию и занимающихся физическими упражнениями (2 группа) — $127,5 \pm 9,2/76,9 \pm 6,8$. На момент исследования у 31 женщины 1 группы был достигнут целевой уровень АД, у 6 — цифры АД соответствовали 1 степени АГ, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Среди пациенток, регулярно занимающихся физическими упражнениями (2 группа), коррекция АД потребовалась лишь в одном случае, у остальных женщин регистрировались его целевые значения.

Исключением из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ более 40,0.

Всем женщинам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате “Vivid-9” (General Electric, США) с определением комплекса параметров: конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО), минутный объем сердца (МО), ударный объем левого желудочка (УО), масса и индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ и ИММЛЖ), систолическое укорочение (СУ) и фракция выброса (ФВ).

Кровь для исследования липидного спектра забиралась утром натощак. Содержание GDF11 определялось методом иммуноферментного анализа с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате “Chem Well” (США).

Состояние кровотока изучалось с помощью нового вида датчика (mDLS) и использования нового алгоритмического подхода. С этой целью была разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев [10]. Для облегчения интерпретации многочастотного анализа нами введен так называемый гемодинамический индекс — HI (Hemodynamic Index). HI определяется как интенсивность колебаний отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной

скоростью сдвига. Низкочастотный индекс (HI1) соответствует медленному межслоевому взаимодействию, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровотоки).

Для каждого HI (HI1-HI3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (ОНИ). Определены следующие ОНИ: 0,005-0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), 0,05-0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), 0,15-0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0,6-3 Гц — пульсовые толчки (PULSE).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0. Для описания количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между GDF11 и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты

Наши наблюдения показали, что у относительно здоровых женщин содержание GDF11 соответствует $30,7 \pm 4,6$ пкг/мл, тогда как у больных ГБ, находящихся на медикаментозной терапии, его содержание снижалось приблизительно в 3 раза и равнялось $9,3 \pm 1,1$ пкг/мл ($p < 0,0001$). В то же время, если больные ГБ проходили систематические курсы кинезотерапии, то концентрация GDF11 практически соответствовала значениям здоровых женщин ($27,1 \pm 6,6$; $p = 0,6$).

Нами у здоровых и в отдельных группах больных не обнаружено взаимосвязи между концентрацией в крови GDF11, с одной стороны, и возрастом и ИМТ — с другой. В то же время, в общей группе больных (группы 1 + 2) установлены отрицательные взаимосвязи между GDF11 и возрастом пациентов ($r = -0,407$; $p = 0,003$). Эта же зависимость сохраняется в суммарной группе здоровых и больных ($r = -0,469$; $p < 0,0001$).

Установлено, что у женщин с ГБ 1 группы по сравнению с контролем увеличено содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, и повышен индекс атерогенности. У больных ГБ 2 группы по сравнению со здоровыми существенных отклонений от нормы в липидном спектре не выявлено (табл. 1)

У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и липопротеидов высокой плотности ($r = -0,49$; $p = 0,007$) и веро-

Таблица 1

Влияние умеренной физической нагрузки на липидный метаболизм у женщин, страдающих ГБ

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль)	Больные ГБ (группа 1)	Больные ГБ (группа 2)	p1	p2	p3
Общий холестерин, ммоль/л	4,91±0,16	5,56±0,18	5,45±0,17	0,013	0,31	0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,97±0,03	1,75±0,09	1,86±0,09	0,27	0,53	0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,14±0,15	1,89±0,23	1,34±0,12	0,023	0,39	0,045
ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,18	3,73±0,19	3,55±0,21	0,70	0,66	0,37
ЛПОНП, ммоль/л	0,39±0,03	0,56±0,03	0,41±0,02	0,020	0,76	0,039
ИА, усл. ед.	2,95±0,17	3,40±0,21	3,25±0,20	0,023	0,37	0,12

Примечание: представление данных М±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ИА — индекс атерогенности.

Таблица 2

Состояние сердечной деятельности у женщин, страдающих ГБ

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль)	Больные ГБ (подгруппа 1)	Больные ГБ (подгруппа 2)	p1	p2	p3
КДО	97,58±11,9	109,46±11,54	99,94±10,96	0,019	0,60	0,007
КСО	28,33±3,87	30,43±4,27	31,36±4,55	0,40	0,35	0,40
УО	69,17±9,65	79,43±9,44	68,85±8,72	0,013	0,96	<0,0001
МО	4,56±0,78	5,67±0,9	4,5±0,61	0,002	0,89	<0,0001
ММЛЖ	147,5±40,15	210,97±56,87	148,42±38,87	0,002	1,0	<0,0001
ИММЛЖ	85±17,34	112,6±20,89	92,27±16,7	0,0008	0,15	<0,0004
ФВ	71±2,76	70,09±3,04	69,7±2,76	0,60	0,59	0,60
СУ	40,08±3,8	39,37±2,61	39,76±2,4	0,57	0,57	0,57

Примечание: представление данных М±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем сердца, СУ — систолическое укорочение, УО — ударный объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

ятная с липопротеидами низкой плотности ($r=-0,332$; $p=0,078$). Что касается больных ГБ 1 и 2 групп, то каких-либо взаимосвязей между уровнем GDF11 и показателями липидного обмена не обнаружено.

Нами не выявлено корреляционных взаимосвязей между содержанием GDF11 и уровнем артериального давления как у здоровых женщин, так и у больных ГБ, взятых по отдельности. Вместе с тем, в объединенной группе, включающей здоровых и больных, обнаружены отрицательные взаимосвязи между содержанием GDF11 и уровнем систолического ($r=-0,285$; $p=0,0064$), диастолического ($r=-0,223$; $p=0,035$), среднего ($r=-0,315$; $p=0,0025$) и пульсового ($r=-0,269$; $p=0,01$) кровяного давления.

В следующей серии наших исследований было изучено, как у больных ГБ, регулярно занимающихся и не занимающихся кинезитерапией, изменяются показатели деятельности сердца (по данным эхокардиографии). Эти сведения приведены в таблице 2.

Установлено, что у больных ГБ 1 группы увеличены УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ. У женщин, регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ 2),

по сравнению со здоровыми значимых отличий в деятельности сердца не обнаружено.

У здоровых женщин выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем GDF11 и КСО ($r=0,703$; $p=0,016$). У женщин с ГБ 1 не выявлены корреляционные связи между содержанием GDF11 и кардиодинамическими показателями. В то же время, в общей массе здоровых и больных женщин обнаружены отрицательные взаимосвязи между содержанием GDF11 и ММЛЖ ($r=-0,341$; $p=0,012$) и ИМ ($r=-0,286$; $p=0,036$).

Одной из задач наших исследований являлось изучение особенностей гемодинамики у больных гипертонической болезнью (табл. 3).

Обнаруженные нами абсолютные значения гемодинамических индексов демонстрируют меньшие величины в группе пациентов ГБ, находящихся на медикаментозной терапии (группа 1), т.е. общее снижение микроциркуляторной динамики. Нормированные же величины показателей свидетельствуют о повышении быстрых скоростных процессов, ассоциированных с индексом Н13. Преобладание сосудов

Таблица 3

Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин (M±SD)

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль 1)	Больные ГБ (группа 1)	Больные ГБ (группа 2)	p1	p2	p3
HI1	275±58,1	215±80,7	233±94	0,005	0,044	0,63
HI2	368±101	290±132	321±165	0,044	0,67	0,10
HI3	208±43,8	176±48,1	203±99,7	0,036	0,53	0,10
RHI1	0,325±0,018	0,317±0,033	0,315±0,039	0,25	0,32	0,96
RHI2	0,429±0,023	0,408±0,052	0,411±0,038	0,40	0,18	0,62
RHI3	0,246±0,019	0,274±0,051	0,274±0,049	0,046	0,009	0,82
HI1-HI3	66,7±28,2	39±45,6	30,2±51,6	0,007	0,001	0,75
HI1/HI3	1,33±0,14	1,2±0,257	1,2±0,298	0,048	0,020	0,76
MAYER_HI2	0,083±0,026	0,070±0,021	0,077±0,030	0,036	0,26	0,36

Примечание: представление данных M±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

с высокой скоростью сдвига над “медленными” отражено в значимом уменьшении соотношения индексов HI1/HI3. Таким образом, баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле у женщин, страдающих ГБ 1 группы, изменяется в сторону центрососудистых сдвигов. Кроме того, в этой группе больных в области промежуточных осцилляций (HI2) выявляются отклонения крайне медленных осцилляторных индексов MAYER_HI2. Следует заметить, что осцилляторные индексы MAYER демонстрируют процессы очень медленных колебаний кровотока, регулируемых барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 сек (ритм Майера). Клиническая значимость этого процесса до сих пор мало исследована [10, 11].

Что касается больных, систематически принимающих курсы кинезитерапии (группа 2), то у них значимые отличия от здоровых женщин выявляются в индексе HI1, RHI3, а также разницей HI1-HI3 и соотношением HI1/HI3.

Существенных отличий в гемодинамике между больными ГБ 1 и 2 групп мы не выявили. Вместе с тем, у женщин, страдающих ГБ и регулярно принимающих курсы кинезитерапии (ГБ 2), состояние гемодинамики приближалось к норме.

Мы считаем, что полученные нами данные вполне объяснимы. Известно, что ГБ характеризуется выраженной эндотелиальной дисфункцией, сопровождаемой одновременно нарушениями деятельности сердца. В то же время, эндотелиоциты, обладая механорецепторами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие самых различных раздражителей. Движение крови в артериальных сосудах создает напряжение сдвига, прямо пропорциональное объемной скорости кровотока и показателям вязкости крови, а при изменениях давления в сосуде и нарушениях напряжения сдвига

эндотелий стремится обеспечить стабильную гемодинамику за счет регулирования процессов вазоконстрикции и вазодилатации [12]. При этом происходит реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Подобная перестройка эндотелия с нарушениями его функций является одним из ключевых факторов патогенетических механизмов развития ГБ. Утолщение стенки артерий ведет к сужению просвета сосудов и, соответственно, к повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тоне гладкой мускулатуры сосудистого русла. Кроме того, в нарушении кровотока далеко не последнюю роль играет повышение агрегационной активности всех без исключения форменных элементов крови [13, 14]. Разумеется, все перечисленные сдвиги не могут не отразиться на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Вместе с тем, у больных ГБ второй группы все эти изменения выражены в меньшей степени, что и отразилось на состоянии гемодинамики. Следует заметить, что физическая нагрузка благотворно влияет на реологические свойства крови [15, 16] что способствует нормализации гемодинамики.

Нами у здоровых женщин обнаружена прямая сильная корреляционная связь между содержанием GDF11 и NEUR_HI3 ($r=0,812$; $p=0,014$). В отдельных группах больных не обнаружено существенных корреляционных отношений между содержанием GDF11 и исследуемыми гемодинамическими индексами. Вместе с тем, в общей группе здоровых и больных женщин обнаружены отрицательные значимые и вероятные связи между GDF11 и HI1 ($r=-0,267$; $p=0,064$), HI2 ($r=-0,309$; $p=0,031$) и HI3 ($r=-0,24$; $p=0,096$), а также RHI2 ($r=-0,349$; $p=0,014$) и MAYER_HI3 ($r=-0,298$; $p=0,038$). Для объяснения полученных данных требуется проведение дополнительных исследований.

Почему же GDF11 может оказывать влияние на тонкие процессы гемодинамики?

Установлено, что белок GDF11 в течение нескольких часов после введения способен изменять экспрессию около 4700 генов транскриптов. В частности, GDF11 регулирует экспрессию генов клеточного цикла, активируя каскад сигнализации Smad2/3. Многие из транскрипторов, регулируемых через GDF11, одновременно проявляют свое действие через EGF, FGF и eCB рецепторы, а также через сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase), но в противоположном направлении. Этим можно объяснить, что в некоторых ситуациях GDF11 подавляет экспрессию и сигнализацию EGF-рецепторов. Кроме того, GDF11 ингибирует экспрессию генов, связанных с действием цитоскелетных протеинов, включая фасцин и LIM, а также домен SH3 протеина 1 — LASP1 [17].

Если ориентироваться на представленные данные, то можно предположить, что GDF11 способен воздействовать на геном, оказывающий влияние на синтез гуморальных факторов, влияющих на особенно-сти кровотока [17].

Литература

- Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy. *Cell* 2013; 153 (4): 828-39. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015
- Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011; 477(7362): 90-4. DOI: 10.1038/nature10357.
- Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine* 2014; 20 (6): 659-63. DOI: 10.1038/nm.3569.
- Poggioli T, Vujic A, Yang P. Circulating Growth Differentiation Factor 11/8 levels decline with age. *Circ Res* 2016; 118 (1): 29-37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307521
- Khavinson VK, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, et al. GDF11 Protein as a geroprotector. *Biology Bulletin Reviews* 2016; 6 (2): 141-8.
- Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, et al. GDF11 Increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metabolism* 2015; 22: 164-74. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.010.
- Smith SC, Zhang X, Zhang X, et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy. *Circ Res* 2015; 117 (11): 926-32. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307527.
- Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NV. Influence of kinesitherapeutic procedures on the maintenance of irisin in women with diseases of the cardiovascular system depending on body weight and hormonal status. *Patolicheskaya fiziologiya and experimentalnaya terapiya*. 2016; 4: 47-51. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Морарь Н.В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечнососудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса. *Патол. физиол. и Экспер. терапия*. 2016; 4: 47-51.
- Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NV. Change in the concentration of irisin in the blood of patients with essential hypertension after physical exertion. *Cardiologia*. 2017; 57 (4): 77-8. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Морарь Н.В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки. *Кардиология*. 2017; 57 (4): 77-8. DOI: 10.18565/cardi.2017.4.77-78
- Fine I, Kaminsky AV, Shenkan L A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. *Proc. of SPIE* 2016; 9707:970705-1. DOI: 10.1117/12.2212866.
- Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovascular research*. 2006. 70 (1): 12-21.
- Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II- and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305 (5): R459-63. DOI: 10.1007/s11906-013-0408-6.
- Roitman EV. Clinical haemorheology. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2003; 3: 13-27. (In Russ.) Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология 2003; 3: 13-27.
- Muraviev AV, Tikhomirova IA, Oslaykova AO, et al. Evaluation of hemorrheological status and microcirculation in healthy individuals and patients with hypertensive disease. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija* 2009; 3: 37-42. (In Russ.) Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Ослякова А.О. и др. Оценка гемореологического статуса и состояние микроциркуляции у здоровых лиц и больных гипертонической болезнью. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2009; 3: 37-42.
- Medvedev IN. Microrheological parameters of erythrocytes in arterial hypertension and dyslipidemia on the background of complex hypolipidemic action. *Russ J Cardiol* 2017; 4 (144): 13-8. (In Russ.) Медведев И.Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне комплексного гиполлипидемического воздействия. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4 (144): 13-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-13-18.
- Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Features of the profile of blood pressure and heart rate variability in patients with arterial hypertension, depending on the level of physical activity and psychoemotional stress. *Russ J Cardiol* 2017; 4 (144): 23-8. (In Russ.) Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертонией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4 (144): 23-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-23-28.
- Williams G, Zentar MP, Gajendra S, et al. Transcriptional basis for the inhibition of neural stem cell proliferation and migration by the TGF β -family member GDF11. *PLoS One* 2014; 8 (11): e78478. DOI: 10.1371/journal.pone.0078478.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин, страдающих ГБ и находящихся на медикаментозной терапии, содержание GDF11 резко снижено. У здоровых и больных ГБ существуют относительно тесные связи между уровнем GDF11, возрастом, кровяным давлением, показателями деятельности сердца (по данным эхокардиографии) гемодинамическими и осцилляторными индексами, характеризующими состояние микроциркуляторного кровотока.

Регулярные занятия с умеренной физической нагрузкой (кинезитерапия) у больных ГБ не только нормализуют содержание в крови GDF11, но и способствуют стабилизации цифр АД на фоне приема минимальных доз антигипертензивных препаратов, а также благотворно влияют на липидный профиль, деятельность сердца и состояние гемодинамики.

Дальнейшие наши исследования позволяют более детально разобраться в механизме действия GDF11 на течение физиологических функций при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА — ВКЛАД ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β : КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Омельченко М. Ю., Малев Э. Г., Митрофанова Л. Б., Васина Л. В., Земцовский Э. В., Недошивин А. О.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 99–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-99-101>

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, трансформирующий фактор роста- β .

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

Омельченко М. Ю.* — к.м.н., н.с. НИЛ профилактической кардиологии, Малев Э. Г. — д.м.н., в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Васина Л. В. — д.м.н., с.н.с. НИЛ микроциркуляции, Земцовский Э. В. — д.м.н., профессор, зав. НИЛ сое-

динительнотканых дисплазий, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь Центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marina_trial@mail.ru

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДР — конечный диастолический размер, МК — митральный клапан, ПМК — пролапс митрального клапана, TGF- β — трансформирующий фактор роста- β , ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 27.03.2018

Рецензия получена 05.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

FAMILY CASE OF MITRAL VALVE PROLAPSE — IMPACT OF INCREASED LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β

Omelchenko M. Yu., Malev E. G., Mitrofanova L. B., Vasina L. V., Zemtsovsky E. V., Nedoshivin A. O.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 99–101

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-99-101>

Key words: mitral valve prolapse, transforming growth factor β .

National Almazov Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является распространенной клапанной патологией, а миксоматозная дегенерация митрального клапана (МК) — наиболее частой причиной тяжелой митральной недостаточности (МН), требующей хирургической коррекции [1]. Ряд последних исследований указывают на основную роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в качестве медиатора миксоматозных изменений. При повышении экспрессии TGF- β , клапанные интерстициальные клетки приобретают признаки активированных миофиibroбластов, пролиферируют и продуцируют повышенное количество протеогликанов и металлопротеаз, что приводит к ремоделированию коллагена и эластичных волокон в фиброзном слое створок МК [2, 3].

Мы представляем случай первичного ПМК в двух поколениях одной семьи, с оценкой активности тканевого и циркулирующего TGF- β .

Пациент З., 1949 года рождения. В 10-летнем возрасте по данным аускультации и фонокардиографии была выявлена МН. В 1994г, в возрасте 45 лет, при эхокардиографии — миксоматозная дегенерация, пролапс задней створки МК, МН III степени, увеличение ЛЖ (конечный диастолический размер (КДР) 64 мм). Однако пациент был бессимптомен и от хирургического лечения отказался. С 1995г отмечал повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм

рт.ст., по поводу чего получал терапию антагонистами кальция (верапамил 40 мг) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (аккупро 10 мг). В 2000г при эхокардиографии: КДР 70 мм, фракция выброса 68%. Отметил появление утомляемости при физической нагрузке, дал согласие на хирургическое вмешательство. При выполнении коронарографии локальных стенозов выявлено не было. В сентябре 2000г выполнена операция — пластика задней створки МК и имплантация кольца Carpentier-Edwards 32 (рис. 1).

Патоморфологическое исследование резецированного участка створки выявило его неравномерное утолщение, студневидную консистенцию. При микроскопии выявлено повышенное содержание миофиibroбластов (95 в поле зрения). Количество TGF- β_1 и TGF- β_2 позитивных клеток было повышено и составило 33 и 38%, соответственно (рис. 2).

За все время послеоперационного наблюдения МН оставалась приклапанной. Получал терапию: эналаприл 10 мг, бисопролол 2,5 мг. В 2009г зарегистрирован пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии (рис. 3), по поводу чего получал амиодарон 200 мг. С 2011г эналаприл был заменен на лозартан 25 мг.

В 2012г, на фоне приема блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА), уровни сывороточного



Рис. 1. Эхокардиограмма, парастеральное сечение по короткой оси. Справа — опорное кольцо МК, слева — шов задней створки МК (стрелка).

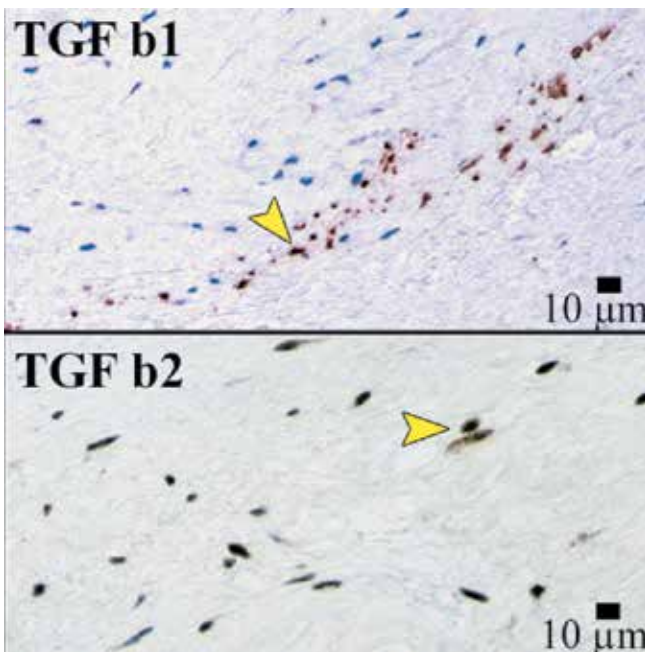


Рис. 2. Микроскопическое исследование резецированных участков створок МК. Миофибробласты, экспрессирующие TGF- β_1 (вверху) и TGF- β_2 (внизу).

TGF- β были в норме и составили: TGF- β_1 — 6,912 нг/мл (норма <14,75 нг/мл), TGF- β_2 — 1,132 нг/мл (норма <2,0 нг/мл).

Сын пациента 3., 1989 года рождения, сиблингов нет. О пролапсе МК известно с 4-летнего возраста. С 10 лет выявляется умеренная МН. В настоящее время бессимптомен, однако отмечается лабильность АД. С 2007г принимает бета-блокаторы (метопролол 37,5 мг) и иАПФ (аккупро 10 мг).

В 2012г был определен уровень TGF- β в сыворотке крови. TGF- β_1 был повышен и составил 19,566 нг/мл, TGF- β_2 — в пределах нормы — 0,423 нг/мл.

В настоящее время при ЭхоКГ выявляется миксоматозный пролапс обеих створок МК (рис. 4), умеренная МН, аккупро заменен на лозартан 25 мг.

Течение миксоматозного ПМК зачастую осложняется развитием МН, требующей хирургического вмешательства, и желудочковыми нарушениями ритма. Даже раннее выявление ПМК в детском возрасте не позволяет предотвратить развитие указанных осложнений, в связи с наследственным характером ПМК и отсутствием возможности патогенетической терапии.

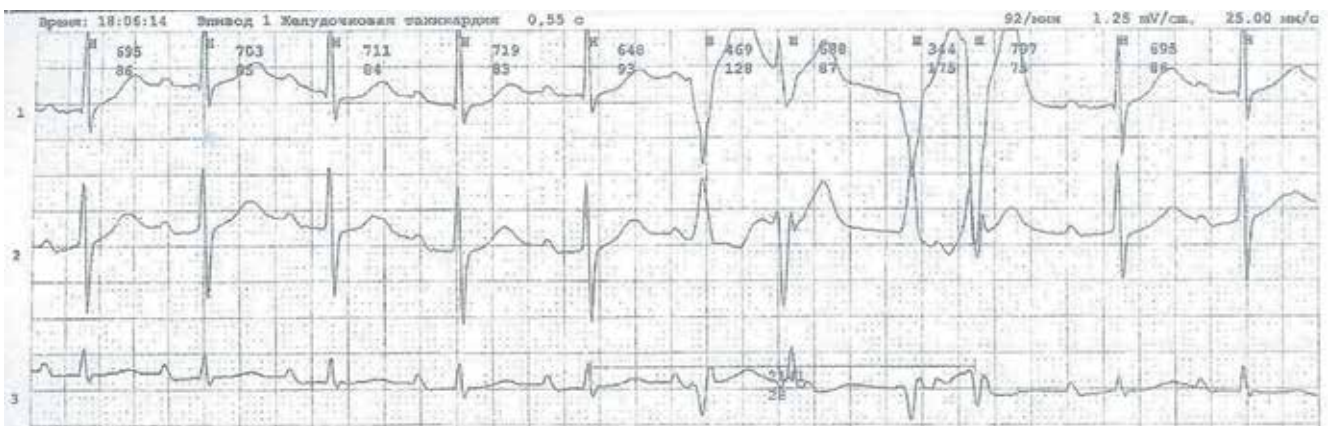


Рис. 3. Неустойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 115 уд./1 мин.

В последнее время обсуждается перспективность подавления активности TGF- β при ПМК. В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований было показано усиление продукции TGF- β миофибробластами и кардиальными фибробластами под влиянием ангиотензина II [4]. Соответственно, иАПФ и БРА могут снижать экспрессию TGF- β и препятствовать его основным эффектам [5].

Терапия иАПФ или БРА ранее не применялась у пациентов с ПМК, однако в работе Geirsson A, et al. было показано ингибирование БРА продукции экстрацеллюлярного матрикса, индуцированной TGF- β , в культуре интерстициальных клеток, полученной у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК, что открывает перспективы применения этих групп препаратов для замедления прогрессирования миксоматоза [3].

Литература

1. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet*. 2016; 387 (10025): 1324-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4.
2. Rizzo S, Basso C, Lazzarini E, et al. TGF-beta1 pathway activation and adherens junction molecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Cardiovasc Pathol*. 2015; 24 (6): 359-67. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.07.009.
3. Geirsson A, Singh M, Ali R, et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 2012; 126 (11 Suppl 1): S189-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082610.
4. Lyu L, Wang H, Li B, et al. A critical role of cardiac fibroblast-derived exosomes in activating renin angiotensin system in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89: 268-79. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.022.
5. Yu C, Jeremy R. Angiotensin, transforming growth factor β and aortic dilatation in Marfan syndrome: of mice and humans. *IJC Heart & Vasculture*. 2018; 18: 71-80. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.009.

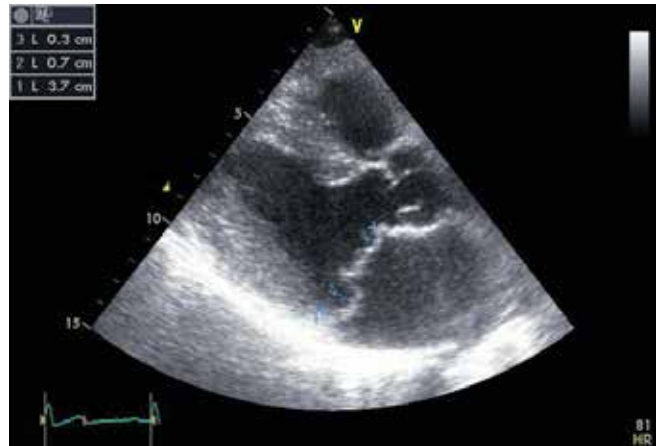


Рис. 4. Эхокардиограмма, парастеральное продольное сечение. Пролапс передней (3 мм) и задней (7 мм) створок МК.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Лапочкина Н. Д.¹, Мамедгусейинова С. С.¹, Корсакова Л. В.², Вечорко В. И.², Отарова С. М.¹, Гордеев И. Г.¹

В статье рассматривается клинический случай злокачественной артериальной гипертензии с преимущественным поражением почек у молодого пациента с анамнезом заболевания более 17 лет. Приводятся актуальные данные о заболевании, аспекты сложности его терапии, не позволяющие считать проблему злокачественной гипертензии близкой к решению.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 102–105

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-102-105>

Ключевые слова: злокачественная артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия.

Лапочкина Н. Д.* — врач, старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Мамедгусейинова С. С. — врач, старший лаборант

кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Отарова С. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Корсакова Л. В. — врач-нефролог, зав. нефрологическим отделением, Вечорко В. И. — к.м.н., главный врач, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

n_lapochkina@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЗАГ — злокачественная артериальная гипертензия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 11.04.2018

Рецензия получена 13.04.2018

Принята к публикации 16.04.2018

MALIGNANT HYPERTENSION WITH PREDOMINANT KIDNEY DAMAGE

Lapochkina N. D.¹, Mamedguseyinova S. S.¹, Korsakova L. V.², Vechorko V. I.², Otarova S. M.¹, Gordeev I. G.¹

The article is on a clinical case of malignant arterial hypertension in predominant kidney damage in a young man with disease anamnesis lasting 17 years. Recent data on the disorder provided, aspects of its management complexity that do make to regard the problem far from solution.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 102–105

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-102-105>

Key words: malignant arterial hypertension, antihypertension therapy, chronic renal failure, hemodialysis.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

²O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russia.

Одной из самых распространенных форм сердечно-сосудистой патологии, причиной инвалидизации и смертности населения в России до настоящего времени остается артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ среди населения старше 20 лет в начале XXI века составляла 23–41%, на долю злокачественных и резистентных форм АГ приходилось примерно 1–5% от общего их числа [1, 2]. Значительную долю составляет вторичная природа АГ, в том числе, синдромальная, без определённо очерченной нозологии [3].

Синдром злокачественной АГ (ЗАГ) был впервые описан Volhard F. и Fahr T. в 1914 г как тяжелая и быстро прогрессирующая АГ. Результаты первого крупного исследования по оценке естественного течения ЗАГ были опубликованы в 1939 г, то есть еще до начала широкого применения антигипертензивных препаратов. Было установлено, что в случае не леченной ЗАГ смертность в течение одного года достигала 79%, а медиана продолжительности жизни составляла всего 11 месяцев. Формы тяжелого и злокачественного течения АГ одним из первых в России выделил в отдельный синдром Тареев Е. М. (1948). Наиболее характерными признаками синдрома Тареев Е. М. называл высокое артери-

альное давление (АД), быстрое нарастание почечной недостаточности, резистентность к проводимой терапии. Позже были описаны другие признаки синдрома ЗАГ: быстрое развитие сосудистых осложнений, нарушение зрения и геморрагии на глазном дне, прогрессирующая коронарная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, поражение почек по типу фибриноидного некроза и мукоидного набухания междольковых артерий почек, с прогрессированием изменений в моче, снижением концентрационной функции почек, падением почечного кровотока, нарастанием тяжести почечной недостаточности. Российское медицинское общество по АГ определяет ЗАГ как неотложную ситуацию, которая клинически определяется очень высоким АД (180/120 мм рт.ст.), сопровождающимся ишемическим поражением органов-мишеней (сетчатка, почки, сердце, головной мозг) вследствие фибриноидного некроза сосудистой стенки (2016 г). Хотя частота ЗАГ низка, абсолютное число новых случаев за последние 40 лет сильно не изменилось. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза ЗАГ значительно увеличилась, по-видимому, в результате ранней диагностики и применения для лечения новых

классов препаратов. Причиной перехода стабильной АГ, протекающей относительно доброкачественно, в злокачественную, является нерегулярное и неграмотное лечение заболевания. Даже при наличии высокотехнологичной современной диагностической базы поиск причин развития злокачественной и резистентной АГ приводит к выявлению вторичных симптоматических АГ не более чем в 11-45% случаев [4, 5]. Более чем у половины пациентов нозология не выявляется и диагностируется первичная АГ.

Клинический случай

Пациент К., 35 лет, самостоятельно обратился в приемное отделение ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы с жалобами на чувство тяжести в голове, головокружение, тошноту, стойкое повышение АД до 280/120 мм рт.ст., не поддающееся коррекции антигипертензивными препаратами.

При сборе анамнеза со слов пациента и по данным предоставленной медицинской документации выяснилось, что в возрасте 18 лет в 2001г при прохождении медицинской комиссии для призыва в ряды вооруженных сил впервые было зарегистрировано повышение АД до 160/100 мм рт.ст., самочувствие оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявлял, в целях обследования и определения тактики ведения был госпитализирован в стационар города Москвы. По данным лабораторных анализов, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, патологии выявлено не было. Лабораторные показатели в пределах референсных значений. Обращала на себя внимание незначительная гипертрофия стенок миокарда левого желудочка на эхокардиографии. На реноурографии было выявлено округлое образование, огибающее нижнюю треть левого мочеточника; выраженное снижение экскреторной функции почек. Дополнительное обследование включало компьютерную томографию почек, мочеточника, мочевого пузыря. Данных за патологический процесс не получено. Проводился подбор гипотензивной терапии, была назначена комбинация препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ). Удалось стабилизировать АД в пределах 120-130/80 мм рт.ст. На фоне данной терапии пациент чувствовал себя удовлетворительно, к врачам не обращался, спустя некоторое время самостоятельно завершил прием рекомендуемых препаратов, в дальнейшем также приверженности к терапии не было.

В 2006г у больного появились цефалгии, головокружения. При возникновении данных симптомов неоднократно вызывал бригаду СМП, значения АД достигали 200/100 мм рт.ст., в целях гипотензивной терапии внутривенно применялся раствор сульфата магния — отмечался положительный эффект в виде снижения АД, однако, при снижении АД ниже 180/100 мм рт.ст. появлялась выраженная слабость вплоть до пресинко-

пальных состояний. В том же году пациенту была проведена реоэнцефалография, по данным которой выявлены признаки венозной дисциркуляции.

В течение длительного времени в амбулаторных и стационарных условиях проводился подбор различных комбинаций антигипертензивных препаратов, назначалась комбинация БАБ, иАПФ и петлевого диуретика, с добавлением в последующем препаратов группы блокаторов минералокортикоидных рецепторов. Пациент строго соблюдал данные рекомендации, однако пролонгированного положительного эффекта в виде должного снижения давления, улучшения самочувствия достигнуть не удавалось — эффект от принимаемой терапии был кратковременным.

С декабря 2017г стали беспокоить сильные головные боли, головокружение, АД стойко повысилось до 240/110 мм рт.ст. Пациент проходил различные обследования, в том числе неоднократные УЗИ органов брюшной полости и почек, выявлявшие жировую инфильтрацию печени и поджелудочной железы, солевой диатез почки. По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), на протяжении всей записи регистрировался синусовый ритм, значимых отклонений выявлено не было. Амбулаторно выполнено суточное мониторирование АД, которое показало тяжелую гипертензию в дневное и ночное время, без влияния циркадных ритмов. При эхокардиографическом исследовании выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация всех камер сердца, преимущественно левого предсердия, значительное снижение глобальной сократительной функции левого желудочка. По данным лабораторной диагностики отмечен повышенный уровень креатинина и азотистых шлаков. Причина АГ верифицирована не была, но имело место значимое поражение органов-мишеней.

В анамнезе болезни максимальный подъем АД до 320/140 мм рт.ст., хорошо себя чувствует при цифрах 180/100 мм рт.ст.

Объективно на момент осмотра: состояние средней степени тяжести. Рост 174 см. Масса 103 кг. В сознании, контактен. Кожа бледно-розовой окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Пастозность голеней и стоп. Число дыхательных движений 18 в минуту. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца в положении стоя, на левом боку приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, по ходу магистральных сосудов шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд./мин. АД на левой руке 250/120 мм рт.ст, на правой руке 245/120 мм рт.ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Окружность талии 126 см. Окружность бедер 115 см. Печень перкуторно у края реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное. На ЭКГ (рис. 1) регистрируется синусовый ритм

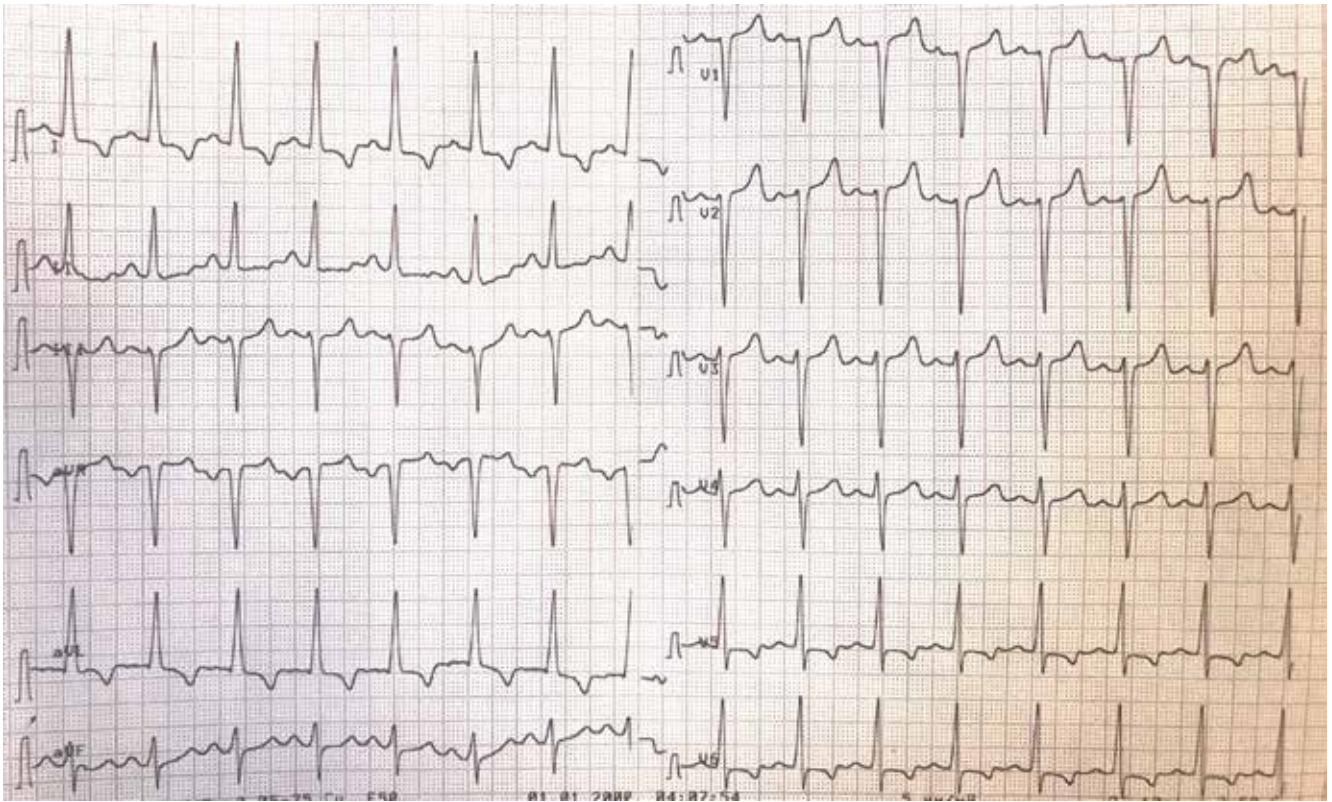


Рис. 1. ЭКГ больного.

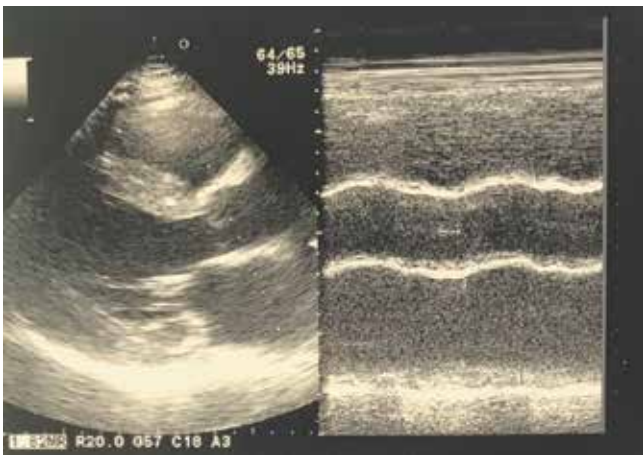


Рис. 2. Эхокардиография, клапан аорты.



Рис. 3. Эхокардиография, гипертрофия миокарда.

с ЧСС 85 уд./мин., признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. На рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено.

Пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение, где проведен ряд обследований. По данным сцинтиграфии почек: контуры почек едва определяются, при динамической сцинтиграфии ренограммы представляют собой прямые линии без дифференциации на функциональные сегменты, скорость клубочковой фильтрации значительно ниже уровня возрастной нормы — 28 мл/мин (нижний предел 84 мл/мин), сцинтиграфические признаки ХПН); на УЗИ почек — раз-

меры правой почки 10,9x4,5x14 мм, левой почки 10,3x4,8x14 мм, в синусах обеих почек визуализируются гиперэхогенные включения без акустической тени; на ультразвуковой доплерографии гемодинамически значимых препятствий кровотоку не выявлено; по данным эхокардиографии (рис. 2, 3), все камеры сердца дилатированы (кардиомегалия), диффузный гипокинез левого желудочка, преимущественно межжелудочковой перегородки. Проведена мультиспиральная компьютерная томография почек и почечных артерий, аорты и ее ветвей — выявлен стеноз правой и левой почечных артерий в области устья до 30%, что является клиниче-

ски не значимым. УЗИ щитовидной железы также не выявило патологии, спектр гормонов щитовидной железы в пределах нормы. В анализах крови обращает на себя внимание высокий уровень паратиреоидного гормона 504,0 нг/мл, гиперфосфатемия 2,60 ммоль/л, гипокальциемия 1,97 ммоль/л, что потребовало выполнения УЗИ паращитовидной железы, по данным которого выявлено гипоезогенное образование размерами 1,3х0,7 см — гиперплазия левой нижней паращитовидной железы. Пациент консультирован эндокринологом — получено заключение о наличии вторичного гиперпаратиреоза. При осмотре окулистом выявлена ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

С целью диагностики хромаффинных опухолей пациенту был проведен анализ на содержание катехоламинов в суточной моче: адреналин — 18 мкг/сут. (норма: 0-20 мкг/сут.), норадреналин 42 мкг/сут. (норма: 15-80 мкг/сут.), дофамин 180 мкг/сут. (норма: 65-400 мкг/сут.) — показатели в пределах нормы.

В анализах крови обратило на себя внимание повышение ряда показателей: мочевины 44,9 ммоль/л, креатинина 972 мкмоль/л, мочевая кислота 543 мкмоль/л, в связи с чем по жизненным показаниям было принято решение о проведении вводного сеанса гемодиализа в условиях профильного реанимационного отделения. Принимая во внимание адаптацию больного в течение длительного времени к высоким цифрам АД, от резкого снижения АД решено было отказаться ввиду развития гипоперфузии органов с прогрессированием почечной недостаточности. Проводилась пероральная гипотензивная терапия с постепенной коррекцией дозы (валсартан 320 мг в сут., гипотиазид 25 мг в сут., нифедипин 40 мг в сут., бисопролол 10 мг в сут. В отделении реанимации пациенту было проведено два вводных сеанса гемодиализа, после чего для дальнейшего обследования был переведен в нефрологическое отделение, проведена коррекция терапии: нифедипин XL 80 мг в сут., моксонидин 0,8 мг в сут. при тенденции к повышению цифр АД более 180/100 мм рт.ст., карведилол 25 мг в сут., омега-3 40 мг в сут. В нефрологическом отделении сформиро-

ван сосудистый доступ для дальнейшей пожизненной заместительной почечной терапии.

По результатам обследования выявить вторичный характер гипертензии не удалось.

Обсуждение

После проведения широкого спектра диагностических процедур для выявления возможного вторичного характера АГ, мы пришли к выводу о том, что в данном случае имеет место первичная ЗАГ с преимущественным поражением почек. По всей вероятности, более чем пятилетняя продолжительность жизни данного пациента после установления диагноза обусловлена ранней диагностикой и применением для лечения новых классов препаратов, однако развитие у пациента терминальной почечной недостаточности обусловило необходимость установки артерио-венозной фистулы для проведения регулярного гемодиализа. Необходимо отметить, что вероятность перехода доброкачественного течения АГ в ЗАГ была велика вследствие отсутствия приверженности к лечению у данного пациента в молодые годы. Подобный больной может быть ярким примером междисциплинарности клинических проблем, с которыми сталкивается врач в своей практике. Не только собственно соматическая патология, но изменения качества жизни, необходимость строго контроля своего состояния, приема препаратов накладывают значительный отпечаток на течение заболевания. Неблагоприятный в целом прогноз заболевания серьезно нарушает возможности больного к конструктивному совладанию со своим заболеванием. Приведенное описание клинического случая указывает на необходимость своевременной диагностики и лечения ЗАГ, объяснения пациенту необходимости приверженности к лечению, индивидуализированного подхода [6, 7]. Проведение лечения должно соответствовать актуальной доказательной базе [8]. Однако следует отметить, что диагностика причин злокачественного, резистентного к гипотензивной терапии течения АГ, как и лечение таких форм заболевания, являются нерешенной медицинской проблемой и сегодня.

Литература

1. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, et al. From malignant hypertension to hypertension MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens* 2016; 30 (8): 463-6. DOI: 10.1038/jhh.2015.112.
2. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28 (8): 463-8. DOI: 10.1038/jhh.2013.140.
3. Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnoea syndrome and cardiovascular pathology: a modern view. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98): 5-12. (In Russ.) Гордеев И.Г., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6 (98): 5-12. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6-5-12.
4. Chazova Ye, Fomin VV, Razuvaeva MA. Resistant and uncontrolled arterial hypertension: problem of XXI century. *Pharmateka* 2011; 5: 8-13. (In Russ.) Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия. *Фарматека* 2011; 5: 8-13.
5. Chazova Ye, Fomin VV, Razuvaeva MA, et al. Resistant and uncontrolled arterial hypertension in Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian registry of uncontrolled and resistant arterial hypertension REGATA). *Kardiologicheskiy Vestnik* 2011; 1 (8): 40-8. (In Russ.) Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., и др. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии REGATA). *Кардиологический вестник* 2011; 1 (8): 40-8.
6. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol* 2014; (9): 22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал* 2014; (9): 22-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
7. Taratukhin EO. Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol* 2015; (9): 80-3. (In Russ.) Таратухин Е.О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал* 2015; (9): 80-3. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-80-83.
8. Arterial hypertension (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.

ГИБРИДНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ, РАЗВИВШЕГОСЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Пряхин А. С., Шипулин В. М.

В статье приводится краткий обзор различных клинических взглядов на тактику хирургического лечения при расслоении грудной аорты у беременных и родильниц. Представлен клинический случай успешного хирургического лечения диссекции аорты типа А по классификации Stanford у родильницы, с хорошими результатами в раннем и среднесрочном послеоперационных периодах наблюдения. Описанный клинический случай направлен на формирование настороженности в отношении рисков диссекции аорты у беременных и родильниц, а также свидетельствует об эффективности и радикальности технологии "frozen elephant trunk".

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 106–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-106-110>

Ключевые слова: расслоение аорты, беременные, роженицы, хирургическое лечение, frozen elephant trunk.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ Кардиологии, Томск, Россия.

Козлов Б.Н. — д.м.н., в.н.с. ОССХ, зав. кардиохирургическим отделением № 1, Панфилов Д.С. — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сердечнососудистой хирургии, Пряхин А.С.* — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии, Шипулин В.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
andrew.prk@mail.ru

АД — артериальное давление, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ИК — искусственное кровообращение, БЦС — брахиоцефальный ствол.

Рукопись получена 29.09.2017
 Рецензия получена 09.12.2017
 Принята к публикации 11.01.2018

HYBRID SURGICAL RECONSTRUCTION OF AORTA DISSECTION MANIFESTED DURING PREGNANCY

Kozlov B. N., Panfilov D. S., Pryakhin A. S., Shipulin V. M.

In the article, a brief review provided of various perspectives on the tactics of surgery in thoracic aorta dissection in pregnant and parturient women. Clinical case presented of successful surgery of dissection type A (Stanford) in the puerperant, with good short and middle term results. The aim of clinical case demonstration is to rise awareness on the risks of aorta dissection in pregnant and puerperant women. It also witness for radicality of the "frozen elephant trunk" technology.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 106–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-106-110>

Key words: aorta dissection, pregnant, parturient, surgical treatment, frozen elephant trunk.

Tomsk National Research Medical Center of RAS, SRI of Cardiology, Tomsk, Russia.

Острая диссекция аорты типа А по классификации Stanford редко осложняет течение беременности, однако ассоциируется с высоким риском летального исхода как матери, так и плода [1]. При этом летальность у беременных не отличается от значений при данном заболевании в общей когорте пациентов и составляет "1% каждый час" в первые двое суток, достигая 80% в течение первых двух недель заболевания [2, 3]. Несмотря на то, что клинические проявления острого расслоения аорты достаточно описаны в литературе, у беременных и рожениц эта патология может остаться зачастую нераспознанной, в силу наложения симптомов аортальной патологии на тяжелое течение родов и патологию беременных, а также ввиду отсутствия должной настороженности у специалистов-акушеров. Это мнение подтверждает исследование, обобщившее данные за 27-летний период и показавшее, что неправильный диагноз был поставлен у 85% беременных с острой диссекцией аорты [4]. Наиболее частой причиной неправильной

постановки диагноза является общая клиническая картина с преэклампсией, которая, как и расслоение аорты, наиболее часто развивается в третьем триместре беременности и может характеризоваться гипертонией, мигрирующей болью в эпигастральной области, потенциально маскируя признаки проявления острой диссекции аорты [5].

В представленной статье представлено клиническое наблюдение распознанной диссекции аорты в послеродовом периоде и последующего успешного радикального хирургического лечения пациентки, с использованием технологии "frozen elephant trunk".

Клинический случай

Пациентка П., 32 лет, поступила в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ 06.03.2015 в экстренном порядке с жалобами на онемение, слабость, быструю утомляемость правой руки, головные боли. По данным объективного осмотра обращало на себя внимание невозможность

определения артериального давления (АД) на правой руке и отсутствие пульсации на лучевой артерии справа. Описанные жалобы появились внезапно, за месяц до госпитализации (на 38-й нед. беременности), когда на фоне полного благополучия и гладкого течения беременности, пациенткой было отмечено повышение АД до 160-170 мм рт.ст. Данное состояние было расценено как манифестация преэклампсии, так как обращали на себя внимание эскалация протеинурии более 2 г/л и неконтролируемая артериальная гипертензия. Пациентка была госпитализирована в гинекологический стационар, где в связи с нарастанием клинических явлений было успешно проведено кесарево сечение. В послеоперационном периоде жалобы на слабость в правой руке, боль в голове и шее сохранялись. Пациентка была проконсультирована терапевтом и неврологом, однако, назначенное лечение было без должного эффекта. Далее, в связи с сохранением жалоб, амбулаторно, было проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, по результатам которого была выявлена диссекция общей сонной артерии и окклюзия подключичной артерии справа. При проведении мультиспиральной компьютерной аортографии (МСКТ-аортографии), диагностировано расслоение восходящего отдела грудной аорты типа А до дуги аорты, с распространением на брахиоцефальный ствол, правую подключичную и правые общую и внутреннюю сонные артерии (рис. 1). С учетом клинической картины и результатов проведенных исследований, пациентка была подготовлена к срочному хирургическому вмешательству. Планируемый объем операции — протезирование восходящего отдела аорты и дуги по типу “Nemiarch”.

Доступом из полной срединной стернотомии выделены восходящая аорта, дуга, супрааортальные сосуды. Выполнено протезирование брахиоцефального ствола (БЦС) в области бифуркации с установкой в протез артериальной магистрали для осуществления унилатеральной антеградной перфузии головного мозга. После этого пункционно установлена дополнительная артериальная канюля в истинный канал восходящей аорты для осуществления искусственного кровообращения (ИК), с последующей канюляцией правого предсердия. Начато ИК с охлаждением больной до 23° С. В условиях циркуляторного ареста был вскрыт просвет аорты, выявлена проксимальная фенестрация в области синотубулярного сочленения с распространением диссекции на дугу и нисходящий отдел грудной аорты (рис. 2). В связи с этим, было принято решение о расширении объема вмешательства до протезирования восходящей аорты, дуги аорты и стентирования нисходящей грудной аорты гибридным стент-графтом. В истинный канал нисходящего отдела грудной аорты был имплантирован гибридный стент-графт “E-vita open

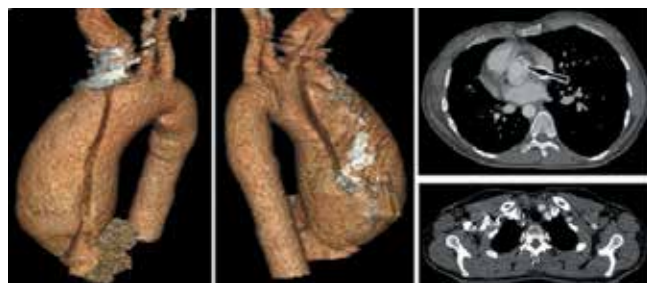


Рис. 1. Дооперационная МСКТ-аортография.

Примечание: диссекция восходящего отдела аорты и дуги с распространением на правую подключичную и правую общую и внутреннюю сонные артерии. Проксимальная фенестрация ложного канала восходящей аорты в области синотубулярного сочленения (показана стрелкой).

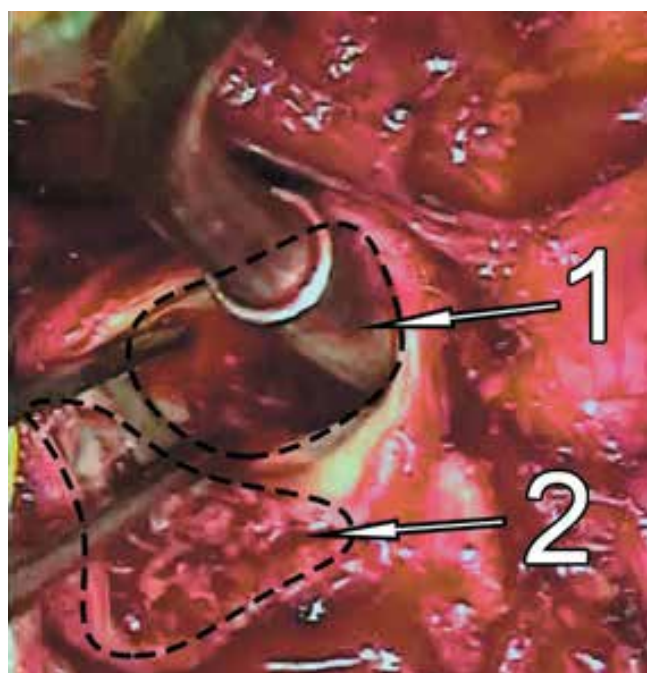


Рис. 2. Интраоперационная находка: выявлено распространение расслоения восходящей аорты на дугу и нисходящий отдел грудной аорты.

Примечание: 1 — истинный канал дуги аорты, 2 — тромбированный ложный канал.

plus” (JOTEC GmbH, Германия) размером 24 мм и протезирован восходящий отдел аорты и дуга. После этого в протез были реимплантированы левая общая сонная артерия, левая подключичная артерия на общей площадке. После снятия зажимов с ветвей дуги аорты окончен циркуляторный арест, начато согревание больной. Выполнено проксимальное укрепление корня аорты с применением “сэндвич техники” и имплантация протеза БЦС в протез аорты. Отключение от ИК без особенностей. Операция закончена дренированием полостей перикарда, переднего средостения, обеих плевральных полостей с послойным ушиванием раны.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки наблюдалась дыхательная недостаточность, что

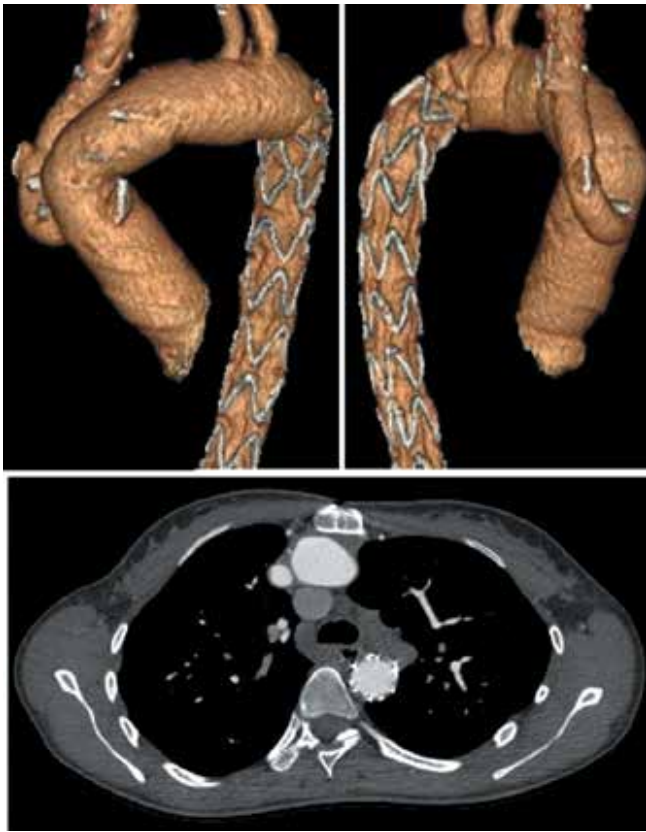


Рис. 3. Послеоперационная МСКТ-аортография.

Примечание: состояние после протезирования грудного отдела аорты. Признаков диссекции аорты не выявлено.

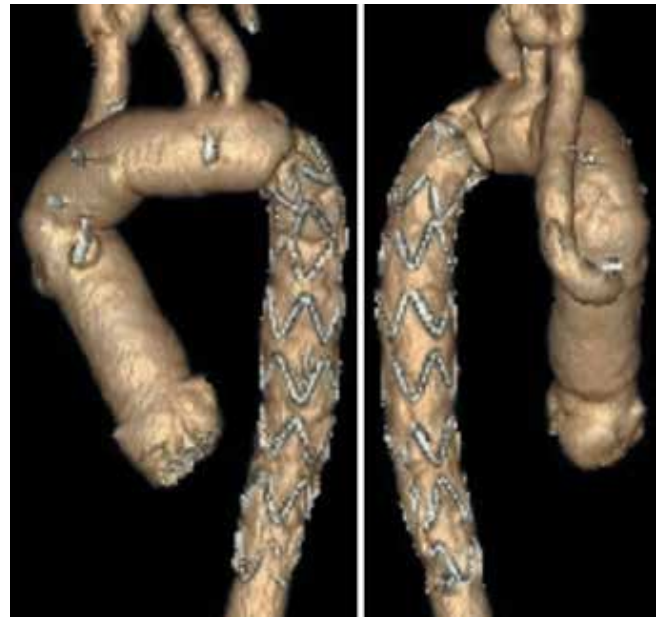


Рис. 4. МСКТ-аортография через 2 года после операции.

Примечание: состояние после протезирования грудного отдела аорты гибридным стент-графтом. Признаков диссекции аорты не выявлено.

потребовало продленной искусственной вентиляции легких и трахеостомии на 5 сутки после операции, а общая длительность респираторной поддержки составила 9 суток. По результатам контрольного МСКТ-исследования перед выпиской расслоение аорты не определялось (рис. 3). Пациентка была выписана из стационара на 21-е сутки в удовлетворительном состоянии. По результатам контрольного МСКТ-исследования через 2 года после операции признаков диссекции аорты выявлено не было (рис. 4).

В настоящем клиническом случае хирургическая тактика при расслоении аорты у беременной не укладывалась в существующие стратегии, поскольку диагноз диссекции аорты был установлен *postpartum*. Таким образом, кесарево сечение выполнялось при крайне рискованных обстоятельствах, на фоне манифестации диссекции грудного отдела аорты.

Обсуждение

Диссекция аорты типа А осложняет течение 0,0004% всех беременностей. При этом, распространенность диссекции аорты типа А у беременных и рожениц составляет всего 0,01% от общего числа диссекций аорты [6]. Согласно обзору Yuan SM, et al.

(2013), в литературе всего описано 180 случаев диссекции аорты типа А у беременных [7]. В доступной русскоязычной литературе нами был найден всего один случай хирургического лечения расслоения аорты типа А у беременной, находившейся на 18-й нед. беременности [8]. Случай описывает успешное хирургическое лечение расслоения аорты, ограниченного восходящим отделом. Редкость патологии и ограниченный опыт исследований в этой области затрудняют выработку единых тактических подходов в диагностике и лечении расслоения аорты у беременных и рожениц [9].

По данным литературы, расслоение аорты может развиваться в любой период беременности [1, 2, 6], однако наиболее часто встречается в третьем триместре (51% случаев) и послеродовой период (20% случаев) [7]. В первом и втором триместрах беременности риск расслоения аорты минимален и составляет 6% и 10%, соответственно [8]. Важно отметить, что, вероятность развития диссекции аорты на 30% выше при повторных беременностях, нежели при первичной беременности [7].

Предрасполагающими факторами риска диссекции аорты во время беременности являются: дисплазия соединительной ткани, диаметр корня аорты более 40 мм, наличие бicuspidального клапана аорты, коарктация аорты, а также кризовое течение артериальной гипертензии [10]. Однако, по мнению некоторых авторов, беременность сама по себе является независимым фактором риска, поскольку в этот период происходят значительные изменения в организме матери, способные повлиять на два фундамен-

тальных механизма (увеличение напряжения стенки и дегенерация меди аорты), которые лежат в основе патогенеза развития расслоения аорты [11, 12].

Что касается алгоритма хирургической стратегии, то большинство авторов придерживается так называемой “тактики спасения двух жизней” [13]. Согласно данным Zeebregts CJ, et al. (1997), полученным на основе наблюдения 4 случаев диссекции типа А у беременных, авторы пришли к выводу, что на сроке беременности до 28 нед. целесообразно выполнение реконструктивного вмешательства на аорте с внутриутробным сохранением плода [14]. На сроках после 32 нед. гестации показано одномоментное кардиохирургическое и акушерское вмешательство с выполнением кесарева сечения и вмешательством на аорте. В ситуации между 28 и 32 нед. беременности возникает дилемма, при которой выбор хирургической стратегии зависит от состояния плода, при этом жизнь матери является приоритетом. Авторы отмечают, что использование данной тактики показало отсутствие материнской смертности, смерть плода была зафиксирована в одном случае в отдаленном послеоперационном периоде [14].

Другую тактику предложили Zhu, et al. (2017), проведя анализ, составленный на основе наблюдения 20 беременных с расслоением аорты типа А [15]. Хирургическая коррекция расслоения была проведена в 19 случаях, а в одном случае была выбрана консервативная тактика лечения. Авторами установлено, что срок гестации в 28 нед. является условной временной границей, влияющей на тактику хирургического лечения [13, 15]. В статье приводятся три хирургических подхода:

- Родоразрешение до хирургического вмешательства на аорте
- Одномоментная реконструктивная операция на аорте и родоразрешение
- Родоразрешение после хирургического вмешательства на аорте.

Кесарево сечение до вмешательства на аорте было выполнено 7 (36,9%) пациентам. При этом, среднее время до последующего вмешательства на аорте составило 7 дней, с 14% вероятностью смерти матери и отсутствием фетальной смертности в послеоперационном периоде. Кесарево сечение одномоментно с вмешательством на аорте было выполнено 6 (31,5%) пациентам. Средний срок гестации на момент операции составил 31 ± 4 нед., при этом материнская и фетальная смертность составили 16,7% и 33,3%, соответственно. Третья тактика вмешательства была применена у 6 (31,5%) пациенток. На момент операции, средний срок гестации составил 17 ± 7 недель, с показателями материнской и фетальной смертности 16,7% и 66,7%, соответственно. Исходя из того, что в срок до 28 нед. беременности жизнь матери является большим приоритетом, чем жизнь плода, целе-

сообразно в данной ситуации проведение реконструкции аорты в сочетании с медицинским абортom либо в сочетании жестким контролем фетальных функций. При расслоении аорты, возникшем после 28 нед. беременности, показано проведение одномоментного первичного кесарева сечения и вмешательства на аорте [13, 15].

Известно, что смертность плода и матери при аортальной хирургии с применением ИК во время беременности может достигать 30% и 6%, соответственно [16]. Причину неудовлетворительных исходов попытались установить Hanley FL, et al. (1985) проведя серию экспериментальных исследований [16]. Было показано, что во время ИК происходит снижение плацентарного кровотока, которое усугубляется при гипотермии. Это приводит к нарушению перфузии плаценты и может вызвать фетальную брадикардию, с развитием тяжелого гипоксического эмбрионального инсульта и даже внутриутробной смерти [17, 18].

По данным литературы, нормотермическая перфузия высокого давления (с индексом перфузии 3,0) во время искусственного кровообращения наиболее безопасна для плода [7, 8, 13, 16].

Свою стратегию интраоперационной перфузии предложили Zhu J, et al. (2017) [15]. Она заключается в использовании нормотермии или умеренной гипотермии во время ИК с индексом перфузии более 2,4 л/м² в минуту при среднем артериальном давлении не менее 70 мм рт.ст. При этом авторы отмечают, что использование циркуляторного ареста при беременности до 28 нед. характеризуется крайне высоким риском интраоперационной смерти плода [15].

Одним из путей снижения фетальной летальности является проведение ИК в режиме пульсирующего потока. В своем исследовании Champsaur G, et al. (1994), подтвердили увеличение плацентарного кровотока при использовании данного режима ИК [19]. Данный эффект улучшения плацентарной перфузии обусловлен высвобождением такого вазодилататора как окись азота, уровень которого в крови выше во время пульсирующей перфузии. Кроме того, в этом случае в значительно меньшей степени происходит активация системы ренина-ангиотензина [19].

В дополнение к инвазивному мониторингу интраоперационного состояния матери рекомендуется проведение фетального мониторинга с помощью ультразвукового исследования, позволяющего оценивать кровоток в пупочной и средних мозговых артериях плода в режиме реального времени [12]. Уменьшение кровотока в пупочной артерии с одномоментным увеличением кровотока в средней мозговой артерии характерно для изменений, наблюдаемых при гипоксии плода [20]. Эти изменения отражают так называемый “мозговой” эффект эмбрионального артериального перераспределения, который рассматривается как попытка поддерживать оксиге-

нацию мозга плода в условиях гипоксии. Такой мониторинг позволяет оптимально контролировать течение ИК и позволяет адекватно поддерживать фетальные функции [12].

Заключение

Таким образом, диссекция аорты во время беременности является жизнеугрожающим состоянием для матери и плода, требующим быстрой и точной диагностики. Несмотря на редкую встречаемость рас-

слоения аорты у беременных и родильниц, наступленность должна быть в отношении пациенток с болями в грудной клетке или эпигастрии, особенно в связи с артериальной гипертензией. Радикальное хирургическое лечение диссекции аорты у беременных и родильниц с помощью технологии “frozen elephant trunk” обеспечивает хороший результат в раннем и среднесрочном периодах наблюдения и способствует профилактике возможных аортальных осложнений в отдаленном периоде.

Литература

- Nasiell J, Norman M, Lindqvist PG, et al. Aortic dissection in pregnancy: a life-threatening disease and a diagnosis of worth considering. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1167-70.
- Johnston C, Schroeder F, Fletcher S, et al. Type A aortic dissection in pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2012; 21: 75-79. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.09.006.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 15: e27-129. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.015.
- Crawford ES. The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA* 1990; 264: 2537-41.
- Parlakgumus HA, Haydardedeoglu B, Alkan O. Aortic dissection accompanied by preeclampsia and preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36: 1121-4. DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01263.x
- Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H, et al. Acute type A aortic dissection and pregnancy: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: e159-63.
- Yuan SM. Aortic dissection during pregnancy: a difficult clinical scenario. *Clin Cardiol* 2013; 36: 576-84.
- Yanushka AV, Lazuta SS, Chorny DV, et al. One operation — two lives (case of surgical treatment of dissecting aneurism of aorta in pregnant woman). *Journal of the Grodno State Medical University* 2016; 3: 163-6. (In Russ.) Янушко А. В., Лазута С. С., Черный Д. В. и др. Одна операция — две жизни (случай хирургического лечения расслаивающей аорты аневризмы у беременной женщины). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2016; 3: 163-6.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2873-926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281
- Yuan SM. Aortic dissection during pregnancy: a difficult clinical scenario. *Clin Cardiol* 2013; 36: 576-84. DOI: 10.1002/clc.22165.
- Aziz F, Penupolu S, Alok A, et al. Peripartum acute aortic dissection: a case report & review of literature. *J Thorac Dis* 2011; 3: 65-7. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.11.12.
- Mishra M, Sawhey R, Kumar A, et al. Cardiac surgery during pregnancy: continuous fetal monitoring using umbilical vein Doppler flow velocity indices. *Ann Card Anesth*. 2014; 17: 46-51.
- Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: A systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1643-53.
- Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, et al. Acute aortic dissection complicating pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1345-8.
- Zhu J, Ma W, Peterss S, et al. Aortic Dissection in Pregnancy: Management Strategy and Outcomes 2017. *The Annals of Thoracic Surgery* 2017; 103: 1199-206. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.08.089.
- Lansman S, Goldberg J, Masashi K, et al. Aortic surgery in pregnancy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017; 153: 44-8.
- Mul TF, van Herwerden LA, Cohen-Overbeck TE, et al. Hypoxic-ischemic fetal insult resulting from maternal aortic root replacement, with normal fetal heart rate at term. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (3 Pt 1): 825-7.
- Champsaur G, Parisot P, Martinot S, et al. Pulsatility improves hemodynamics during fetal bypass. Experimental comparative study of pulsatile versus steady flow. *Circulation*. 1994; 90: 47-50.
- Vedrine C, Tronc F, Martinot S, et al. Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal renin-angiotensin pathway with the use of pulsatile flow during experimental fetal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 4: 770-7.
- Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, et al. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43: 303-10.

КАТЕСТАТИН КАК НОВЫЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.

Обзор ключевых исследований по изучению антигипертензивного, вазодилаторного, ангиогенного и анти-апоптотического действия катестатина — пептида, образующегося в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом хромогранина А.

Плазменные уровни катестатина обратно коррелируют с фенотипом артериальной гипертензии, особенно на ранних стадиях развития гипертонической болезни. Обсуждается патогенетическая роль катестатина в развитии гипертонической болезни и его возможное использование в качестве маркера стратификации сердечно-сосудистого риска.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-111-116>

Ключевые слова: катестатин, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Губарева Е.Ю.* — очный аспирант кафедры внутренних болезней, Крюков Н.Н. — д.м.н., профессор зав. кафедрой внутренних болезней, заслужен-

ный деятель науки РФ, Губарева И.В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХгА — хромогранин А, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛПВП — холестерин-липопротеины высокой плотности.

Рукопись получена 04.02.2018

Рецензия получена 04.03.2018

Принята к публикации 14.03.2018

CATESTATIN AS A NOVEL MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK IN SYSTEMIC HYPERTENSION

Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V.

Review of the key studies on antihypertensive, vasodilatory, angiogenic and antiapoptotic action of catestatin — a peptide resulting from endogenic protease interaction with chromogranin A. Plasma levels of catestatin correlate negatively with the hypertension phenotype. Pathogenetic role is discussed for catestatin in development of essential hypertension and its possible influence as a marker of cardiovascular risk stratification.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-111-116>

Key words: catestatin, essential hypertension, cardiovascular risk.

Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [1–3].

Повышение артериального давления (АД) не создает непосредственной угрозы жизни и здоровью больных, но выявлена прямая закономерность между АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО): 7,6 млн ранних смертей, 54% инсультов и 47% острых коронарных событий неотъемлемо связаны с повышением АД [2].

Данные российского исследования ЭССЕ на примере изучения ситуации в 9 регионах свидетельствуют о высокой распространенности гипертонической болезни (ГБ), превышающей 40% [3], что соответствует первому месту в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости.

Основными патогенетическими механизмами, реализующими действие триггерных факторов и при-

водящими к формированию АГ, служат гиперфункция симпатической нервной системы и/или дисбаланс вегетативной нервной системы и активация и/или дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Доказана роль кардиальных эффектов и системы эндотелинов в патогенезе АГ.

Дисбаланс основных систем, регулирующих АД, приводит к функциональным и структурным патофизиологическим последствиям, проявляющимся ремоделированием сердечно-сосудистой системы и специфических органов-мишеней [4].

В 2003г было введено понятие общего сердечно-сосудистого риска (ССР) и отмечена его значимость в диагностике и лечении ГБ. Стратификация риска ССО основана на том факте, что лишь у небольшой части популяции лиц с ГБ имеется только повышение АД, у пациентов обнаруживаются и другие факторы ССР.

Благодаря данным Фремингемского исследования [5] и проекта SCORE — Systematic Coronary Risk

Evaluation [6], был рассчитан 10-летний риск фатальных ССО. Общий ССР определяют с учетом клинико-лабораторных маркеров, включающих факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния.

Величина таких факторов риска ГБ, как АД, холестерин, масса тела — непостоянна, а другие факторы риска: курение, употребление алкоголя, стресс и др., не поддаются точному подсчету, что представляет существенную трудность в оценке влияния факторов риска на организм. В связи с этим, постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых способствовало бы улучшению стратификации риска развития ССО у больных ГБ.

В 1997г в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [7, 8]. Позднее он был обнаружен в секреторных гранулах диффузной нейроэндокринной системы, клетках нервной и слуховой систем, полиморфноядерных нейтрофилах, эпидермальных кератиноцитах и кардиомиоцитах [7-10].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом хромогранина А (ХгА) и выбрасывается везикулами хромоаффинных клеток совместно с ХгА, ангиотензинтрифосфатом (АТФ), катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [7, 8, 11]. Он рассматривается клиническими исследованиями [7, 12, 13] в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания.

Взаимодействуя с разными подтипами н-холинорецепторов, катестатин играет роль аутокринного регулятора экзоцитотического выброса катехоламинов, блокируя за счет обратной отрицательной связи оба клеточных ответа: передачу сигнала (опосредованный н-холинорецепторами вход Na^+ и Ca^{2+} из внеклеточного пространства в клетку) и секрецию. Он ингибирует внутренний ток реверсивно, неконкурентноспособно, дозо- и вольтажзависимо, предполагая целью открытое состояние канала и образуя комплекс “рецептор-лиганд” [8, 14, 15].

За счет центральных никотин-холинергических синапсов в ядре одиночного пути, в котором заканчиваются афферентные пути барорецепторов сердечно-сосудистой системы, катестатин участвует в механизмах среднесрочной регуляции АД [8, 16, 17]. Возбуждая ГАМК-эргические и глутаматэргические нейроны каудальной и ростральной частей вентrolateralной области продолговатого мозга, пирамидные нейроны центральной амигдалы он может как

увеличивать, так и уменьшать барорецепторную чувствительность [17, 18].

В тучных клетках пептидэргическим сигнальным путем катестатин стимулирует выброс гистамина, который снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая их дилатацию, и за счет H1-гистаминовых рецепторов обладает преходящим положительным инотропным действием. Индуцированный катестатином гистаминовый выброс может быть блокирован коклюшным токсином [8, 15, 16].

За счет NO-сигнальных путей миокарда и эндотелия [8, 14, 16, 19] катестатин обладает отрицательным лизитропным и инотропным действием. Ингибируя фосфоламбан и дозозависимо снижая ударный объем и систолический индекс, он снижает силу сердечных сокращений [14], опосредованно взаимодействуя с β_2 , β_3 -адренорецепторами [8, 16]. Катестатин блокирует положительный инотропизм, вызванный прямой β -адренергической стимуляцией изопреналином. Отрицательный инотропный эффект катестатина может быть отменен агонистами β_2 , β_3 -адренорецепторов, ингибиторами эндотелина, фосфоинозитид-3-киназы, NO-синтазы и цГМФ [19].

У грызунов катестатин подавляет макрофагальный воспалительный ответ, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и выработку коллагена и защищает сердце от повреждения в результате ишемии/реперфузии [8, 20-24]. У человека катестатин стимулирует миграцию моноцитов и тучных клеток [8, 20] и пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [8, 20, 25, 26].

Таким образом, катестатин обладает антигипертензивным, вазодилататорным, ангиогенным и антиапоптотическим действием [8, 14-19, 21-26]. Учитывая физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Классическим аргументом в пользу участия катестатина в патогенезе ГБ являются работы Mahapatra NR, et al. (2005) и Liu R, et al. (2013) [22, 27].

У мышей с дефицитом экспрессии ХгА (нокаутных) Mahapatra NR, et al. (2005) был обнаружен ряд фенотипических изменений, соответствующих ГБ. Было снижено число и размеры хромоаффинных гранул, повышено АД и потеряна его суточная вариабельность, увеличена полость и масса левого желудочка, снижены концентрации катехоламинов, нейропептида Y и АТФ надпочечников, повышены плазменные концентрации катехоламинов и нейропептида Y и соотношение катехоламинов к АТФ в хромоаффинных гранулах. Только введение экзогенного катестатина могло вернуть животным нормальное АД [27].

Liu R, et al. (2013) предположили, что катестатин является фактором защиты повреждения органов-мишеней при ГБ, влияя на их пролиферативные изменения, в особенности, на интерстициальное отложение коллагена. В опытах на спонтанно гипертензивных крысах экзогенное введение катестатина снижало АД, индекс массы миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, объемные доли коллагена на 30% в сердце, 25% в сосудах и 10% в почках, значимое снижение толщины комплекса интимамедиа и экспрессии пролиферативных генов, включая циклин А, ki67, ядерный антиген клеточной пролиферации, в брюшной аорте [22].

Катестатин плазмы может представлять собой промежуточный фенотип в анализе генетического риска ССЗ. Результаты исследований показывают наследование плазменного катестатина и наличие генетического вклада в общую межындивидуальную вариабельность экспрессии, секреции и ферментативного формирования этого пептида [8, 12, 13, 28–32]. Из-за огромной разницы генетической структуры разных этнических групп во всем мире иррационально обобщать эффект аллеля в популяции, однако совершенно очевидна взаимосвязь Gly364Ser аллеля катестатина, одного из встречающихся в естественных условиях вариантов одиночного нуклеотидного полиморфизма, с риском развития АГ и патогенезом ГБ [8, 12, 13, 28, 30, 32].

В южно-американской популяции он является фактором защиты: повышает барорецепторную чувствительность, увеличивает сердечный парасимпатический индекс и снижает симпатический сердечный индекс в сравнении с основным аллелем [28].

В индийской и японской популяциях аллель Gly364Ser, наоборот, является фактором риска. В обеих популяциях у носителей Gly364Ser аллеля отмечено повышение систолического АД в сравнении с основным аллелем [12, 13, 32].

В индийской популяции риск развития ГБ объясняется снижением эндотелиальной продукции оксида азота у носителей аллеля за счет нарушения взаимодействия с β_2 -адренорецепторами в сравнении с основным аллелем [12], другое исследование продемонстрировало снижение плазменных концентраций эпинефрина и норэпинефрина и десенсибилизацию блокирования н-холинорецепторов в сравнении с основным аллелем [32].

В японской популяции Gly364Ser аллель взаимосвязана с пульсовым давлением и увеличением индекса артериальной жесткости сосудистой стенки, что предполагает инициацию и/или прогрессирование атерогенеза и АГ [13].

Исследованиями продемонстрирована взаимосвязь катестатина с факторами риска ГБ: полом, возрастом, индексом массы тела, показателями липидного профиля (холестерин-липопротеины высокой

плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды) и атеросклерозом, глюкозой и лептином [8, 20, 31, 33–35].

В исследовании O'Connor DT, et al. (2002) катестатин обратно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$) и лептином плазмы ($p = 0,003$), которые были взаимосвязаны между собой ($p < 0,001$) [31]. Bandyopadhyay GK, et al. (2012) предполагают, что за счет α -адренорецепторной блокады и увеличения передачи сигналов лептиновыми рецепторами катестатин способствует липолизу и окислению жирных кислот: у мышей с дефицитом экспрессии лептина катестатин повышал лептин-индуцированную передачу импульсов в жировой ткани [34].

Sahu BS, et al. (2012) отметили значимую взаимосвязь аллеля катестатина Gly364Ser с повышением плазменных триглицеридов и глюкозы [35]. В исследовании Durakoğlu ME, et al. (2015) обнаружена обратная взаимосвязь катестатина с триглицеридами ($r = -0,317$, $p = 0,002$) и массой левого желудочка ($r = -0,230$, $p = 0,034$) [33].

Повышенные концентрации катестатина и ХС-ЛПВП были значимо взаимосвязаны ($1,91 \pm 0,37$, $2,26 \pm 0,79$ и $3,1 \pm 1,23$ нг/мл у пациентов с ХС-ЛПВП < 40 , $40-60$ и > 60 мг/дл, соответственно). Множественная линейная регрессия выявила корреляции катестатина с возрастом (бета: $0,201$, $p = 0,041$) и ХС-ЛПВП (бета: $0,390$, $p < 0,001$). Мужской пол (бета: $0,330$, $p = 0,001$) и плазменный катестатин (бета: $0,299$, $p = 0,002$) были значимо взаимосвязаны с ХС-ЛПВП. Таким образом, сосуществование низких концентраций катестатина и ХС-ЛПВП может обеспечивать вероятный механизм прогностического значения ХС-ЛПВП с повышенным риском АГ и ССО [33].

В 2018г опубликованы первые данные, свидетельствующие о роли катестатина в развитии атеросклероза, индуцированного макрофагами. Kojima M, et al. (2018) было продемонстрировано подавление катестатином воспалительного ответа эндотелиальных и макрофагальных клеток и образования пенных клеток. Катестатин уменьшает миграцию, пролиферацию и образование коллагена и увеличивает продукцию фибронектина и эластина в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [20].

O'Connor DT, et al. (2002) выявили снижение плазменных концентраций катестатина не только у пациентов с повышенным АД, но у их здоровых детей. В сравнении с группой контроля плазменный катестатин был ниже как у пациентов с ГБ, так и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ($p = 0,024$). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже, чем у лиц без особенностей анамнеза. Дополнительно к уменьшению концентрации катестатина лица с семейным по ГБ анамнезом имеют больший выброс

эпинефрина ($p=0,037$) и усиление прессорных реакций на холодовой стресс ($r=-0,184$, $r(2)=0,034$, $n=211$, $p=0,007$) [31].

Meng L, et al. (2011) измеряя плазменные уровни катестатина и норэпинефрина у пациентов с ГБ и группы контроля, получили другой результат: в сравнении с группой контроля у пациентов с ГБ плазменные уровни катестатина и норэпинефрина были значимо выше ($p<0,01$). У пациентов с ГБ отношение катестатина к норэпинефрину значимо ниже в сравнении с группой контроля, как и у пациентов с ГБ, имевших гипертрофию левого желудочка, в сравнении с пациентами без таковой ($p<0,01$) [36].

Durakoğlu ME, et al. (2015) отметили повышение концентрации катестатина у пациентов с ГБ, ранее не получавших медикаментозную терапию, в сравнении с группой контроля ($p=0,004$). Но с учетом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость. Внутри группы пациентов с ГБ у женщин отмечалось значимое повышение концентрации катестатина [33].

Очевидное несоответствие между исследованиями [31, 33, 36] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). На стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ низкие концентрации катестатина и потеря его физиологического действия могут способствовать повышению АД и развитию АГ в будущем. На поздней стадии ГБ концентрации катестатина могут повышаться компенсаторно в ответ на избыточный выброс катехоламинов. Низкое отношение катестатина к норэпинефрину в исследовании Meng L, et al. [36] может указывать на недостаточное повышение концентрации катестатина в ответ на повышение катехоламинов, приводящее к развитию АГ.

Следует отметить факт U-образной взаимосвязи АД с предшественником катестатина, ХгА [37]. Возможно, как недостаток, так и избыток катестатина сопровождается повышением выброса катехоламинов и является фактором риска развития АГ в будущем [37, 38].

Для разрешения противоречия в том, как изменяются концентрации катестатина у больных ГБ, необходимо проведение исследований в разных популяциях с использованием универсальной методики. Однако совершенно очевидно, что изменение концентраций катестатина может обладать прогностическим значением в раннем развитии АГ и поражении органов-мишеней [8, 31, 33-38].

Исследование Meng L, et al. (2011) [36] указывает на прогностическое значение катестатина в поражении органов-мишеней: у пациентов с ГБ и ГЛЖ отмечалось снижение отношение катестатина к норэпинефрину. По данным Salem RM, et al. (2008), пациенты с ГБ и терминальной стадией ХПН имеют снижение концентраций катестатина в сравнении с группой контроля [8, 39].

Катестатин может быть использован в качестве прогностического маркера у пациентов с ССЗ, получающих гемодиализную терапию. Sun H, et al. (2017) путем многофакторного логистического регрессионного анализа получили взаимосвязь повышения концентраций катестатина $\geq 1,9$ нг/мл с риском повышенной смертности (отношение шансов (ОШ) = 6,13, 95% ДИ 2,54-18,45) и значимые линейные корреляции катестатина с отношением гипергидратации к массе тела и суточным диурезом ($r=0,502$, $p<0,001$ и $r=-0,338$, $p<0,001$) [40].

Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с ССО ГБ [41-48].

Xu W, et al. (2016) продемонстрировали взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с развитием коллатерального коронарного кровообращения. В исследование включались пациенты с хронической тотальной окклюзией коронарных артерий ($n=38$) и пациенты без патологии коронарных артерий, составившие группу контроля ($n=38$). Коллатеральный коронарный кровоток у пациентов первой группы оценивался по системе градирования Cohen и Rentrop: выделены две подгруппы с хорошим (2-3 балла) и плохим (0-1 баллов) коллатеральным коронарным кровотоком.

Плазменные концентрации катестатина у пациентов с коллатеральным коронарным кровотоком были выше в сравнении с группой контроля ($1,97\pm 1,01$ vs $1,36\pm 0,97$ нг/мл, $p=0,009$). Пациенты с хорошим коллатеральным коронарным кровотоком имели значимо более высокие концентрации катестатина и васкулоэндотелиального фактора роста в сравнении с подгруппой с плохим коллатеральным коронарным кровотоком ($2,36\pm 0,73$ vs $1,61\pm 1,12$ нг/мл, $p=0,018$; $425,23\pm 140,10$ vs $238,48\pm 101,00$ пг/мл, $p<0,001$, соответственно). У пациентов с коронарным коллатеральным кровотоком получены положительные корреляции плазменного катестатина с системой градирования Cohen и Rentrop ($r=0,40$, $p=0,013$) [41].

Измеряя плазменные концентрации катестатина у пациентов с ОКС, группа Xu W, et al. (2017) выявила их взаимосвязи с исходами в отдаленном периоде. Исследование включало 170 пациентов с подозрением на ОКС. Всем пациентам выполнена экстренная коронарная ангиография, по результатам которой пациенты были распределены в три группы: с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST ($n=46$), с нестабильной стенокардией ($n=89$) и без ишемической болезни сердца ($n=35$), составивших группу контроля. В течение двух последующих лет пациенты наблюдались для оценки основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от ССО, повторный ИМ, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризации.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($0,80 \pm 0,62$ нг/мл) и нестабильной стенокардией ($0,99 \pm 0,63$ нг/мл) в сравнении с группой контроля отмечалось снижение концентраций катестатина ($1,38 \pm 0,98$ нг/мл, $p=0,001$). Путем многофакторной линейной регрессии выявлены взаимосвязи катестатина с ИМТ, наличием АГ и типом ишемической болезни сердца, однако значимых взаимосвязей с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не выявлено [42].

Wang X, et al. (2011) выявили, что в сравнении с группой контроля ($21,4 \pm 6,4$ нг/мл, $n=25$) пациенты с ИМ имеют более низкие концентрации катестатина при поступлении ($16,5 \pm 5,4$ нг/мл, $p<0,01$). В сравнении с группой контроля в течение недели концентрации катестатина оставались ниже ($13,8 \pm 5,3$ нг/мл, $p<0,01$), однако на третий день госпитализации отмечалось их повышение ($30,7 \pm 12,2$ нг/мл, $p<0,01$). Выявлена обратная корреляция между плазменными уровнями катестатина и норэпинефрина в течение 36 ч от момента начала симптомов ИМ ($r=-0,302$, $p<0,01$) [43].

У пациентов с ИМ при поступлении ($p<0,05$), на третий ($p<0,005$) и седьмой день госпитализации ($p<0,005$), в сравнении с группой контроля, Meng L, et al. (2013) было отмечено значимое повышение плазменных концентраций катестатина, которое может указывать на ремоделирование левого желудочка в течение трех месяцев после перенесенного ИМ.

В острой стадии концентрации катестатина коррелировали с передним ИМ и фракцией выброса левого желудочка. В сравнении с пациентами без ремоделирования пациенты с ремоделированием левого желудочка имели значимо более высокие концентрации мозгового натрийуретического пептида на седьмой день госпитализации ($p=0,033$) и значимо более высокие концентрации катестатина при поступлении, на третий и седьмой день госпитализации ($p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,021$, соответственно) [44].

Pei Z, et al. (2014) оценили прогностическое значение катестатина в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ ($n=125$): повышение концентраций катестатина обладало прогностическим действием в отношении развития аритмии у пациентов с ИМ ($p<0,05$) [45].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($n=228$), в сравнении с группой контроля ($n=178$), Liu L, et al. (2013) выявили постепенное повышение концентрации катестатина в соответствии с Нью-Йоркской классификацией

(NYHA) функционального состояния больных с ХСН. Однако статистически значимых отличий в сравнении с группой контроля у пациентов с I и II функциональным классом NYHA не получено, плазменные концентрации катестатина не отличались у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Мультивариантный анализ показал, что классы сердечной недостаточности NYHA, этиология ХСН (ишемическая/неишемическая) и расчетная скорость клубочковой фильтрации независимо предсказывали концентрацию катестатина ($p<0,05$) [46].

Группа Zhu D, et al. (2011) получила результат противоположный Liu, et al., предположив, что катестатин может использоваться в качестве маркера В стадии АСС/АНА классификации ХСН. У пациентов с ХСН отмечалось постепенное снижение концентрации катестатина на стадиях А, В и С. Обнаружена значимая разница в концентрациях катестатина на стадиях А и В. Предельное значение катестатина для определения В стадии ХСН составило $19,73$ нг/мл (90% чувствительность, 50,9% специфичность) [47].

Peng F et al. (2016) оценили прогностическое значение катестатина у пациентов с ХСН ($n=202$) с последующим наблюдением в течение 52,5 мес. У умерших в течение этого периода пациентов от всех причин смертности, включая ССЗ, плазменные концентрации катестатина были выше в сравнении с выжившими пациентами с ХСН. Согласно регрессионному анализу Кокса высокие плазменные концентрации катестатина предсказывали повышенный риск смерти от всех причин (ОШ = $1,84$, 95% ДИ: $1,02-3,32$, $p=0,042$) и ССЗ (ОШ = $2,4$, 95% ДИ: $1,26-4,62$, $p=0,008$). Одновременное повышение концентраций мозгового натрийуретического пептида (ОШ = $5,18$, 95% ДИ: $1,94-13,87$, $p=0,001$) и катестатина (ОШ = $9,19$, 95% ДИ: $2,75-30,78$, $p<0,001$) предсказывало высокий риск смерти от всех причин, включая ССЗ [48].

Основываясь на данных обзора клинических и лабораторных исследований, можно сделать вывод, что катестатин взаимосвязан с ССЗ и возможно его использование в качестве предиктора или маркера ранней диагностики ГБ и ССО. Снижение плазменных концентраций катестатина может быть фактором риска развития ССО у больных ГБ. Некоторые исследования показывают, что катестатин может быть использован для прогнозирования осложнений ИМ и ХСН. Таким образом, оправдано дальнейшее проведение исследований для уточнения прогностического значения катестатина у больных ГБ.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul; 31 (7): 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009 Nov; 27 (11): 2121-58. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.

3. Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons 25-64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. According to the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014. 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys for diagnostics and treatment. M.; GEOTAR-Media, 2009. p. 38. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. р. 38.
5. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81 (1): 40-6.
6. Conroy RM, Fitzgerald AP, Graham IM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24 (11): 987-1003.
7. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol.* 2017 Jul; 154: 37-61. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
8. Zhao Y, Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. *Biomark Med.* 2016 Aug; 10 (8): 877-88. DOI: 10.2217/bmm-2016-0086.
9. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Dec; 299 (6): R1538-45. DOI: 10.1152/ajpregu.00335.2010.
10. Biswas N, Curello E, O'Connor DT, et al. Chromogranin/secretogranin proteins in murine heart: myocardial production of chromogranin A fragment catestatin (Chga (364-384)). *Cell Tissue Res* 2010; 342 (3): 353-61. DOI: 10.1007/s00441-010-1059-4.
11. D'amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, et al. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocr Connect.* 2014 Apr 29; 3 (2): R45-54. DOI: 10.1530/EC-14-0027.
12. Kiranmayi M, Chirasani VR, Allu PK, et al. Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway. *Hypertension* 2016 Aug; 68 (2): 334-47. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06568.
13. Choi Y, Miura M, Nakata Y, et al. A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherosclerosis and hypertension in a Japanese population. *Endocr J.* 2015; 62 (9): 797-804. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0471.
14. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, et al. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Jul; 295 (1): H113-22. DOI: 10.1152/ajpheart.00172.2008.
15. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, et al. The antihypertensive chromogranin A peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology* 2008 Oct; 149 (10): 4780-93. DOI: 10.1210/en.2008-0318.
16. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, et al. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts. *Nitric Oxide* 2015 Aug 1; 50: 10-9. DOI: 10.1016/j.niox.2015.07.004.
17. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience* 2014 Jun 13; 270: 48-57. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
18. Mahata S, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions. *Curr Med Chem.* 2017 Apr 24. DOI: 10.2174/0929867324666170425100416.
19. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, et al. A novel catestatin induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium. *Cardiovasc Res.* 2011 Sep 1; 91 (4): 617-24. DOI: 10.1093/cvr/cvr129.
20. Kojima M, Ozawa N, Mori Y, et al. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. *Thromb Haemost.* 2018 Jan; 118 (1): 182-94. DOI: 10.1160/TH17-05-0349.
21. Rabbi MF, Eissa N, Munyaka PM, et al. Reactivation of intestinal inflammation is suppressed by catestatin in a murine model of colitis via M1 macrophages and not the gut microbiota. *Front Immunol* 2017; 8: 985. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00985.
22. Liu R, Sun NL, Yang SN, et al. Catestatin could ameliorate proliferating changes of target organs in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126 (11): 2157-62. DOI: 10.1097/01.jhj.0000420143.10024.6a.
23. Brar BK, Helgeland E, Mahata SK, et al. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regul Pept.* 2010 Nov 30; 165 (1): 63-70. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.153.
24. Penna C, Alloatt G, Gallo MP, et al. Catestatin improves postischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 Nov; 30 (8): 1171-9. DOI: 10.1007/s10571-010-9598-5.
25. Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, et al. The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism. *Circ Res.* 2010 Nov 26; 107 (11): 1326-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.219493.
26. Guo X, Zhou C, Sun N. The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca2p calcineurin-NFAT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407 (04): 807-12.
27. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest* 2005; 115: 1942-52. DOI: 10.1172/JCI24354.
28. Rao F, Wen G, Gayen JR, et al. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation* 2007 May 1; 115 (17): 2271-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628859.
29. O'Connor DT, Zhu G, Rao F, et al. Heritability and Genome-Wide Linkage in US and Australian Twins Identify Novel Genomic Regions Controlling Chromogranin A: Implications for Secretion and Blood Pressure. *Circulation* 2008 Jul 15; 118 (3): 247-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105.
30. Saiful A, Mir, Kuixing Zhang, Milos Milic, et al. Analysis and validation of traits associated with a single nucleotide polymorphism Gly364Ser in catestatin using humanized chromogranin A mouse models. *J Hypertens.* 2016 Jan; 34 (1): 68-78. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000760.
31. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002 Jul; 20 (7): 1335-45.
32. Sahu BS, Mohan J, Sahu G, et al. Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J Cell Sci.* 2012 May 1; 125 (Pt 9): 2323-37. DOI: 10.1242/jcs.103176.
33. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol. J. Cardiol.* 2015; 15 (7): 577-85. DOI: 10.5152/akd.2014.5536.
34. Bandyopadhyay GK, Vu UC, Gentile S, et al. Catestatin (Chromogranin A352-372) and Novel Effects on Mobilization of Fat from Adipose Tissue through Regulation of Adrenergic and Leptin Signaling. *J Biol Chem.* 2012 Jun 29; 287 (27): 23141-51. DOI: 10.1074/jbc.M111.335877.
35. Sahu BS, Obbineni JM, Sahu G, et al. Functional genetic variants of the catecholamine-release-inhibitory peptide catestatin in an Indian population: allele-specific effects on metabolic traits. *Biol Chem.* 2012 Dec 21; 287 (52): 43840-52. DOI: 10.1074/jbc.M112.407916.
36. Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011 Sep; 12 (9): 643-47. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
37. Vaingankar SM, Li Y, Biswas N, et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses. *J Hypertens.* 2010 Apr; 28 (4): 817-25. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.
38. Schillaci G, De Vuono S, Pucci G. An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011 Sep; 12 (9): 609-12. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328348d925.
39. Salem RM, Cadman PE, Chen Y, et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar; 19 (3): 600-14. DOI: 10.1681/ASN.2007070754.
40. Sun H, Xian W, Geng L, et al. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2017 Jun; 49 (6): 1063-9. DOI: 10.1007/s11255-017-1528-8.
41. Xu W, Yu H, Li W, et al. Plasma Catestatin: A Useful Biomarker for Coronary Collateral Development with Chronic Myocardial Ischemia. *PLoS One.* 2016 Jun 15; 11 (6): e0149062. DOI: 10.1371/journal.pone.0149062.
42. Xu W, Yu H, Wu H, et al. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology* 2017; 136 (3): 164-9. DOI: 10.1159/000448987.
43. Wang X, Xu S, Liang Y, et al. Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction. *Biomarkers* 2011 Jun; 16 (4): 372-7. DOI: 10.3109/1354750X.2011.578260.
44. Meng L, Wang J, Ding WH, et al. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodeling. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89 (1050): 193-6. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-131060.
45. Pei Z, Ma D, Ji L, et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides.* 2014 May; 55: 131-5. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.02.016.
46. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides* 2013 Aug; 46: 20-5. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.003.
47. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers* 2011; 16 (8): 691-7. DOI: 10.3109/1354750X.2011.629058.
48. Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides* 2016 Dec; 86: 112-7. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.10.007.

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*

ПРЕСТИЛОЛ®
10мг/10мг

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

1 таблетка
в день

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

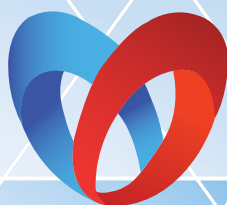
[illegible]

Материал предназначен для специалистов

.....



SERVIER



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru

