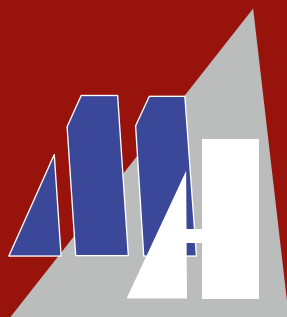
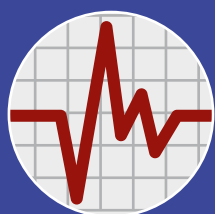


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский Алфавит

3 (378) 2019

Arterial
HYPERTENSION**MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Артериальная ГИПЕРТЕНЗИЯ и коморбидность

Том № 1

- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

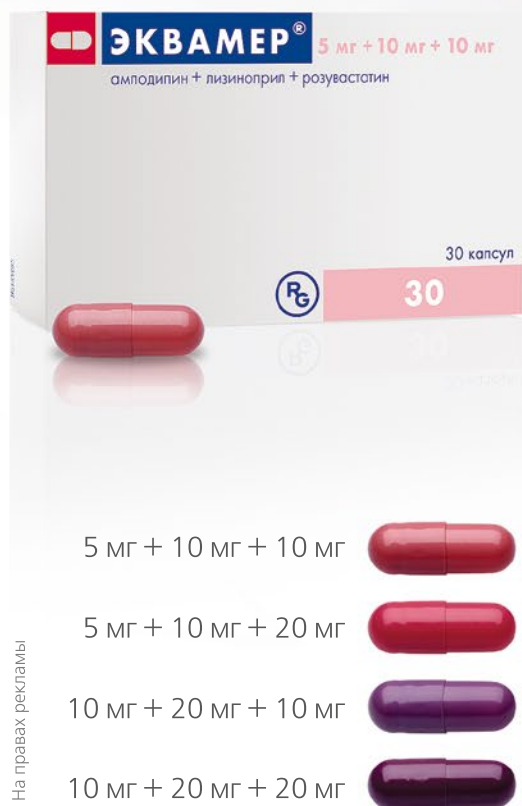
1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

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

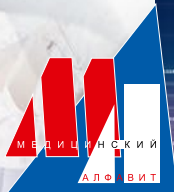


ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

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



1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>
2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквaмep®.
3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.
4. Карпов Ю.А. PMЖ. 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.



Артериальная гипертензия и коморбидность Том № 1

Медицинский алфавит № 3 (378) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 1129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва,
ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, оф. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., проф., акад. РАН
Амходова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН
Малеев Виктор Васильевич, д.м.н., проф., акад. РАН
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН
Покровский Вадим Валентинович, д.м.н., проф., акад. РАН
Скоромец Александр Анисимович, д.м.н., проф., акад. РАН
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Артериальная гипертензия и коморбидность»
И. В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

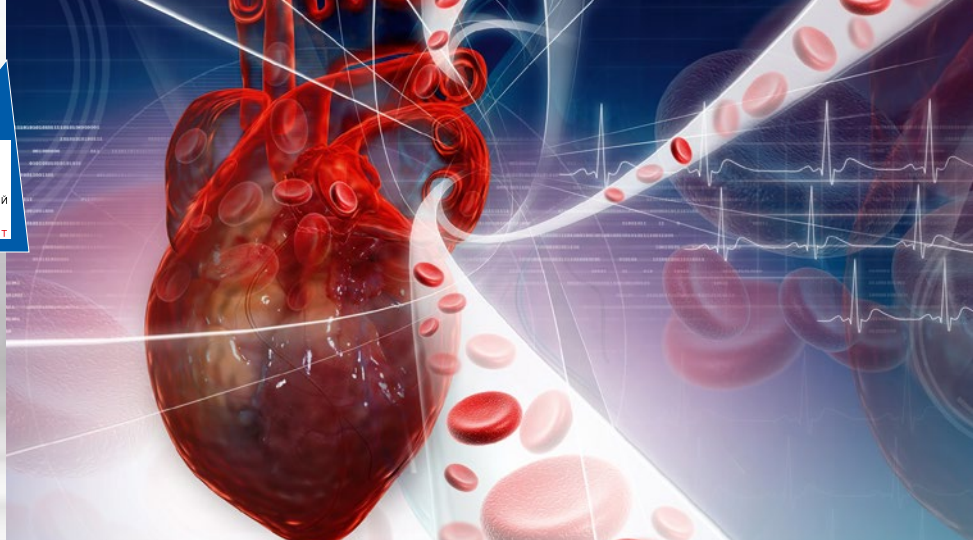
Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Reg. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 25 февраля 2019 года.



Содержание

- 6 Пациент с сахарным диабетом после перенесенного острого коронарного события. Как улучшить прогноз?
О. Л. Барбараш
- 12 Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии
О. Л. Барбараш, В. В. Кашталал
- 17 Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом
Л. И. Гапон, Т. И. Петелина, И. А. Жевагина, Е. Л. Александрович
- 23 Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии
Е. А. Собко, И. В. Демко, И. А. Соловьева, А. Ю. Крапошина, Н. В. Гордеева, О. П. Ищенко
- 29 Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни
О. В. Зимницкая, М. М. Петрова
- 34 Динамика течения и приверженности к лечению при консервативном и хирургическом лечении хронической ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии
Д. А. Яхонтов, А. В. Звонкова
- 39 Предикторы риска развития артериальной гипертензии у населения Горной Шории различной этнической принадлежности
Т. А. Мулерова, М. Ю. Огарков, О. Л. Барбараш
- 43 «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний»
Тезисы X Межвузовской конференции молодых врачей-исследователей
- 58 Подписка

Contents

- 6 Patient with diabetes after acute coronary event. How to improve forecast?
O. L. Barbarash
- 12 Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap
- 17 Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome
L. I. Gapon, T. I. Petelina, I. A. Zhevagina, E. L. Alexandrovich
- 23 Features of arterial rigidity in patients with bronchial asthma depending from accompanying arterial hypertension
E. A. Sobko, I. V. Demko, I. A. Soloveva, A. Yu. Kraposhina, N. V. Gordeeva, O. P. Ishenko
- 29 Features of endothelial dysfunction in essential hypertension
O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova
- 34 Dynamics of course and adherence to treatment in conservative and surgical treatment of chronic coronary artery disease connected with hypertension
D. A. Yakhontov, A. V. Zvonkova
- 39 Risk predictors of arterial hypertension development in population of Mountain Shoriya of various ethnical origins
T. A. Mulerova, M. Yu. Ogarkov, O. L. Barbarash
- 58 Subscription

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционный совет



Главный редактор

Барбараш Ольга Леонидовна (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Гендлин Геннадий Ефимович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Каретникова Виктория Николаевна (г. Кемерово), д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Ларина Вера Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»

Литвин Александр Юрьевич (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК», вице-президент Российской ассоциации сомнологов

Мартынюк Тамара Витальевна (г. Москва), д.м.н., рук. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», гл. терапевт ЮВАО г. Москвы, врач высшей категории

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова»

Петрова Марина Михайловна (г. Красноярск), д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»

Сизова Жанна Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова»

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «РГМУ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Barbarash O. L., MD, DMSci, professor, RASci member

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Karetnikova V. N., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Litvin A. Yu., MD, DMSci

Martynyuk T. V., MD, DMSci

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor

Petrova M. M., MD, DMSci

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

Статьи направляйте главному редактору серии «Артериальная гипертензия и коморбидность»
Барбараш О. Л. по адресу: red.olb@mail.ru

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Артериальная гипертензия и коморбидность» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

**10–11 октября 2019 г.
г. Кемерово**

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

**VIII Съезда кардиологов
Сибирского федерального округа**

**«ОТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ДО ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОЛОГИИ»**

ТЕМАТИКА СЪЕЗДА

- Актуальные проблемы популяционной кардиологии, новые профилактические технологии;
 - Современные подходы к диагностике и лечению болезней системы кровообращения;
 - Приоритетные вопросы сердечно-сосудистой патологии детского и подросткового возраста;
 - Интервенционная кардиология;
 - Хирургические методы лечения болезней системы кровообращения;
 - Актуальные вопросы неотложной кардиологии;
 - Беременность и сердечно-сосудистая патология;
 - Организация медицинской помощи при патологии сердечно-сосудистой системы;
 - Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению;
 - Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных;
 - Роль среднего медицинского персонала в профилактике и лечении болезней системы кровообращения;
- Совещание главных кардиологов СФО
[«Актуальные вопросы ведения больных с ХСН в регионах СФО»]; Конкурс молодых ученых.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Открытие VIII Съезда кардиологов СФО состоится **10 октября 2019 г.** в 9-00 в конференц-зале (корпус №1 8, 2-й этаж) НИИ КПССЗ (г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6) — пленарное заседание, конкурс молодых ученых.

11 октября – сателлитные симпозиумы, секционные заседания, закрытие конференции – конференц зал, Зал заседаний Ученого совета, лекционный зал (госпитальный корпус, 12-й этаж) НИИ КПССЗ (г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Материалы докладов съезда будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале (ВАК) «КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ».

Тезисы докладов и работы молодых ученых принимаются до 01 сентября 2019 г. по электронным адресам: v_kash@mail.ru; SelcAV@kemcardio.ru.

Предложения по научной программе съезда

Срок подачи: до 15.06.2019 г.

Пациент с сахарным диабетом после перенесенного острого коронарного события. Как улучшить прогноз?

О.А. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Patient with diabetes after acute coronary event. How to improve forecast?

O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются более высоким риском развития атеротромботических событий, чем пациенты без СД. Одними из причин этого являются высокая реактивность и скорость обмена тромбоцитов. Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД без атеротромботических событий в анамнезе неясна. У пациентов с перенесенными тромбоэмболическими событиями в анамнезе аспирин полезен для профилактики сердечно-сосудистых. Доступные данные свидетельствуют в пользу того, что пациенты с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) получают большую пользу от применения более агрессивных антиагрегантных препаратов, чем клопидогрел (в добавление к аспирину), которые позволяют снизить ишемический риск у пациентов с СД в равной или большей степени по сравнению с пациентами без СД. К таким препаратам относятся тикагрелор (у пациентов с ОКС вне зависимости от исходной стратегии лечения) и prasugrel (у пациентов с инвазивной стратегией лечения). Для пациентов с СД, высоким ишемическим и низким геморрагическим рисками пролонгирование двойной антиагрегантной терапии более года со сниженной дозой тикагрелора (60 мг два раза в день) способно сопровождаться снижением ишемического риска.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, антиагреганты, тикагрелор.

Summary

Patients with diabetes mellitus are characterized by a higher risk of developing atherothrombotic events than patients without diabetes. One of the reasons for this is the high reactivity and rate of platelet metabolism. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes without a history of atherothrombotic events is unclear. In patients with a history of thromboembolic events, aspirin is useful for cardiovascular prophylaxis. Available data suggest that patients with diabetes and acute coronary syndrome (ACS) will benefit more from using more aggressive antiplatelet drugs than clopidogrel (in addition to aspirin), which will reduce the ischemic risk for patients with diabetes of equal or greater degree compared with patients without diabetes. These drugs include ticagrelor (in patients with ACS, regardless of the initial treatment strategy) and prasugrel (in patients with an invasive treatment strategy). For patients with diabetes, high ischemic and low hemorrhagic risks, prolonging double antiplatelet therapy for more than a year with a reduced dose of ticagrelor (60 mg twice a day) can be accompanied by a decrease in ischemic risk.

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, antiplatelet agents, ticagrelor.

Проблема коморбидных состояний у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) не нова. В литературе обсуждаются вопросы, отражающие необходимость активного выявления, коррекции и роли коморбидной патологии в стратификации риска пациентов с ОКС [1, 2]. Особенно актуально сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), в частности, с различными проявлениями нарушений углеводного обмена. При ОКС у 69–77% больных выявляется инсулинорезистентность, а у 22–45% впервые диагностируется сахарный диабет (СД) второго типа. Этот показатель прогрессивно увеличивается,

что объясняется общим старением населения, а также совершенствованием подходов к активному выявлению пациентов с нарушениями углеводного обмена. Известно, что у пациентов с СД риск развития ИМ в два раза выше, чем у лиц без нарушений гликемического обмена. Кроме того, наличие СД у пациентов с ИМ ассоциируется с меньшей госпитальной и отдаленной выживаемостью [3]. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного исхода у пациентов с ИБС и СД, является результатом комбинации многочисленных состояний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, дислипиде-

мия. Неудовлетворительный контроль над большинством сердечно-сосудистых факторов риска, свойственных пациентам с СД, подчеркивает необходимость поиска более агрессивных стратегий профилактики, особенно у пациентов с ранее перенесенными сосудистыми событиями [4].

Основные причины высокого сердечно-сосудистого риска при СД

Пациенты с СД имеют большой набор метаболических факторов, определяющих высокий сердечно-сосудистый риск (гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия). Для СД любого типа характерна

высокая реактивность тромбоцитов. Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при СД играют важную роль в развитии тромбоза и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что у пациентов с СД увеличен объем тромбоцитов, повышена чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации, высок процент резистентности к антиагрегантам [5].

Наряду с общими механизмами тромбообразования у пациентов с СД в процесс тромбогенеза вовлечены механизмы, связанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина, инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения. Перечисленные факторы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития ОКС. СД характеризуется усилением естественных механизмов активации тромбоцитов и снижением уровня эндогенных ингибиторов агрегации. Например, одним из инсулин-опосредованных механизмов увеличения агрегационных свойств тромбоцитов являются повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация, сопровождающиеся снижением экспрессии простаглицлинового рецептора. При этом нарушается равновесие между простаглицлином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, и тромбоксаном, стимулятором их агрегации, в пользу последнего [6, 7].

В условиях гипергликемии, в том числе за счет развития гиперосмолярности крови, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию, — протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к тромбинемии, изменению структуры тромбоцитов и повышению их адгезивных свойств [8]. При этом постепенно повышается уровень Р-селектина, экспрессируемого тромбоцитами, что способствует развитию тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС уровень Р-селектина повышен, достигая максимальной

концентрации в случае развития ОКС [9]. У пациентов с СД даже в отсутствие ИБС концентрация Р-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания [10]. При хронической гипергликемии не только меняется морфология тромбоцитов, но и ускоряется их продукция. Так, Guthikonda S. *et al.* показали [11], что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ).

Помимо перечисленного доказано, что СД является провоспалительным состоянием; даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления у пациентов с СД повышены. Известно, что фактор некроза опухолей альфа, С-реактивный белок, интерлейкин-6 влияют на свертывающую систему крови посредством усиления экспрессии рецептора тромбоцитов Fc gamma RIIA [12]. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов — супероксидных анионов — приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к повышению экспрессии Р-селектина и поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП), в частности, ГП Ib и Ib/IIIa [1, 13].

Приведенные выше особенности тромбоцитов (диабетическая дисфункция тромбоцитов) определяют не только более высокую вероятность развития острых сосудистых событий, но и недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД. Особую важность приобретает выбор антиагрегантной терапии у пациентов с СД и ИБС, особенно после перенесенного ОКС, поскольку именно для пациентов с сопутствующим СД состав и длительность такой терапии будут способствовать более эффективному управлению сердечно-сосудистым риском [14].

Стратегия антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС

Антиагрегантная терапия является необходимым компонентом вторичной профилактики пациентов с ИБС.

У пациентов после перенесенного ИМ необходимо проведение двойной анти-тромбоцитарной терапии, основанной на применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. Последние рекомендации по лечению пациентов с ОКС декларируют необходимость использования такой терапии как минимум в течение 12 месяцев после перенесенного эпизода ОКС (класс рекомендаций [далее класс] I, уровень доказательности [далее уровень] A); у пациентов, сочетающих высокий риск ишемических событий и низкий геморрагический риск, можно рассмотреть вопрос продолжения ДАТ более одного года (класс IIb, уровень A). В составе ДАТ препаратами выбора у пациентов высокого и умеренного ишемического риска выступают тикагрелор и прасутгрел, а при невозможности их использования — клопидогрел (класс I, уровень B); в качестве компонента пролонгированной ДАТ после ИМ указывается предпочтительность использования тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки (класс IIb, уровень B) [14].

Существуют ли особенности использования антиагрегантов у пациентов с ИБС в сочетании с СД?

Ацетилсалициловая кислота. Основным антиагрегантным препаратом является АСК, которая используется как при первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. АСК вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, необратимо ингибируя циклооксигеназу-2 тромбоцитов и эндотелия сосудов, что приводит к снижению образования тромбоксана A₂ (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции). Кроме того, АСК увеличивает синтез оксида азота (NO) тромбоцитов, защищает NO от инактивации, улучшает эндотелиальную функцию, оказывает противовоспалительное действие [15].

Эффекты АСК, принимаемой с целью вторичной сердечно-сосудистой профилактики, хорошо известны, однако применение препарата

с целью первичной профилактики не нашло подтверждения своей эффективности. Так, в 2018 году были доложены результаты трех крупных исследований АСК у пациентов без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. В исследовании ARRIVE [16] были включены пациенты, не имевшие сердечно-сосудистых заболеваний и СД в анамнезе, в исследование ASPREE [17] включались пациенты в возрасте старше 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе вне зависимости от наличия СД (~10% пациентов с СД в популяции исследования). В обоих проектах было показано, что применение АСК не сопровождается улучшением прогноза в сравнении с плацебо [16, 17]. В исследовании ASCEND изучалась возможность применения аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД любого типа (~95% пациентов популяции исследования с СД второго типа) [18]. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали, что применение аспирина у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе может сопровождаться снижением кардиоваскулярного риска (на 12%; $p = 0,01$). Тем не менее этот положительный эффект полностью нивелировался повышением геморрагического риска (на 29%; $p = 0,003$) [18].

Таким образом, на текущий момент нет убедительных данных в пользу возможности применения АСК как у пациентов с СД, так и без него, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат должен быть использован только для вторичной профилактики в виде монотерапии или в составе ДАТ. Вместе с тем у пациентов с ССЗ в сочетании с СД применение АСК ассоциируется с меньшим антиагрегантным эффектом. Есть мнение, что гипергликемия может быть причиной сниженного ответа на АСК, наблюдаемого у пациентов с СД с плохим метаболическим контролем [15]. Улучшение контроля гликемии сопровождается повышением антитромбоцитарной активности АСК, отмеченная ранее высокая скорость продукции

тромбоцитов [10] может вносить свой вклад в развитие сниженного ответа на АСК. Для решения этого вопроса может понадобиться изменение частоты приема АСК. В ряде исследований показано, что назначение препарата два раза в сутки более эффективно снижает агрегацию тромбоцитов в сравнении с однократным приемом АСК [19, 20]. В настоящее время проходит крупное многоцентровое исследование IV фазы ANDAMAN, в котором изучается возможность улучшения прогноза у пациентов с СД, перенесших ОКС, с помощью двукратного приема АСК в сутки в сравнении с однократным [21]. Результаты его планируют озвучить в 2020 году.

Клопидогрел является необратимым антагонистом рецептора тромбоцитов, относящимся к производным тиенопиридина. Механизм его действия связан с ингибированием АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых P_2Y_{12} -рецепторов [22].

Эффективность применения клопидогрела в комбинации с аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST была оценена в исследовании CURE [23]. Добавление клопидогрела к аспирину сопровождалось снижением частоты ишемических событий в течение 12 месяцев наблюдения на 20% ($p = 0,009$), при этом уже в первые 30 дней лечения частота ишемических событий в группе клопидогрела снизилась на 21% ($p = 0,003$) по сравнению с плацебо, что предполагает наличие как ранней, так и поздней клинической пользы от добавления препарата к аспирину у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [24]. Эффект от применения клопидогрела у пациентов с СД в исследовании CURE был номинально ниже (снижение риска развития событий первичной конечной точки на 15%, доверительный интервал и уровень значимости p не репортировались) [23].

В двух крупных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению ДАТ в составе клопидогрела и аспирина у пациентов разных популяций,

были проанализированы данные анализов подгрупп пациентов с СД. В исследовании CREDO изучалась эффективность терапии клопидогрела (75 мг) в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей АСК, в отношении профилактики развития ишемических событий и смертности у 2116 пациентов, подвергшихся плановым чрескожным коронарным вмешательствам [25]. Выявлено, что длительное применение клопидогрела у больных после ЧКВ снижало риск событий первичной конечной точки на 27% (отношение рисков [ОР]: 0,73; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,56–0,96). Однако в подгруппе пациентов с СД ($n = 560$) значимого эффекта добавления клопидогрела к аспирину не выявлено (ОР: 0,89; 95% ДИ: 0,54–1,47) [25, 26].

В исследовании CHARISMA изучались эффекты комбинации аспирина и клопидогрела по сравнению с монотерапией аспирином в отношении профилактики атеротромботических событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [27]. В исследование было включено 15603 пациента с диагностированным атеросклеротическим заболеванием или наличием множества факторов риска (включая СД) развития сосудистых заболеваний. В общей сложности у 42% пациентов исследуемой популяции имелся СД. В целом результаты исследования CHARISMA показали, что добавление клопидогрела к аспирину у пациентов со стабильными проявлениями атеросклеротической сосудистой болезни либо множественными факторами риска не сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития ИМ, нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу либо случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с монотерапией аспирином (ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,83–1,05) [27]. Более того, в подгруппе пациентов с СД было отмечено также статистически незначимое повышение риска развития событий первичной конечной точки (ОР: 1,2; 95% ДИ: 0,91–1,59) [26].

В ретроспективном когортном исследовании была оценена эффективность клопидогрела в профилактике сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ у пациентов с СД и без него [28]. Среди 58 851 пациента, выписанных из стационара с диагнозом ИМ в период с 2002 по 2009 год и не подвергшихся коронарному шунтированию в течение 30 дней после выписки, 7247 (12 %) имели СД. События первичной конечной точки (совокупная частота случаев смерти от всех причин и повторных ИМ в течение 365 дней) развились у 25 % пациентов с СД и у 15 % без СД. Было отмечено, что в сравнении с пациентами без СД среди пациентов с СД применение клопидогрела сопровождалось менее эффективным снижением смертности от всех причин (соответственно ОР: 0,75; 95 % ДИ: 0,70–0,80 и ОР: 0,89; 95 % ДИ: 0,79–1,00; p для фактора взаимодействия 0,001) и сердечно-сосудистой смертности (соответственно ОР: 0,77; 95 % ДИ: 0,72–0,83 и ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,81–1,06; p для фактора взаимодействия 0,01). В обсуждаемом исследовании был показан не только более высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД, но и то, что применение клопидогрела у пациентов с СД было менее эффективным по сравнению с пациентами без СД, что в какой-то мере может быть обусловлено более высокой реактивностью тромбоцитов на фоне лечения у пациентов с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания [29].

Таким образом, результаты рандомизированных клинических и регистровых исследований не продемонстрировали убедительных данных в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с высоким риском ишемических событий и наличием СД на фоне терапии клопидогрелом, в то время как у пациентов без СД терапия этим препаратом сопровождалась значимым влиянием на развитие ишемических событий.

Прасугрел является производным тиенопиридина, конкурентным, необратимым ингибитором АДФ-индуцированной агрегации

тромбоцитов посредством блокады P_2Y_{12} -рецепторов, одобренным для лечения пациентов с ОКС и инвазивной тактикой ведения. По сравнению с клопидогрелом прасугрел метаболизируется эффективнее и обеспечивает более быстрое наступление эффекта, меньшую вероятность нечувствительности к действию препарата [30].

В исследовании TRITON-TIMI 38 сравнивали эффекты клопидогрела и прасугрела у 13 608 пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ [31]. Частота комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) на фоне терапии прасугрелом была ниже по сравнению с группой клопидогрела (9,9 и 12,1 % соответственно; ОР: 0,81; 95 % ДИ: 0,73–0,90; $p < 0,001$), драйвером чего явилось снижение частоты развития ИМ на фоне терапии прасугрелом (ОР: 0,76; $p < 0,001$). Тем не менее проведенные подгрупповые анализы позволили выявить клинические факторы, при которых применение прасугрела было опаснее клопидогрела. К таким факторам были отнесены перенесенные нарушения мозгового кровообращения и (или) транзиторные ишемические атаки в анамнезе, низкая масса тела (менее 60 кг) и возраст более 75 лет [31].

Как бы то ни было, результаты проведенного подгруппового анализа данных пациентов с СД показали, что польза от применения препарата у пациентов с СД более очевидна, чем у пациентов без СД. Так, в подгруппе пациентов с СД применение прасугрела в сравнении с клопидогрелом сопровождалось 30-процентным снижением частоты развития событий комбинированной конечной точки (ОР: 0,70), в то время как у пациентов без СД снижение риска составило 16 % (ОР: 0,86; p для фактора взаимодействия 0,09). Также снижение риска развития ИМ на фоне приема прасугрела было более выраженным у пациентов с СД по сравнению с лицами без этого заболевания (ОР: 0,60 и ОР 0,82 соответственно; p для фактора взаимодействия 0,02). Примечательно,

что терапия прасугрелом сопровождалась повышением геморрагического риска в сравнении с приемом клопидогрела в одинаковой степени у пациентов с СД и без него. В целом совокупная клиническая польза от приема прасугрела в сравнении с группой клопидогрела (совокупная частота ишемических событий и больших кровотечений) была выше в подгруппе пациентов с СД (ОР: 0,74), чем у пациентов без СД (ОР: 0,92; p для фактора взаимодействия 0,05) [32].

Таким образом, результаты исследования TRITON-TIMI 38 показывают, что у пациентов с СД наблюдается более значительное снижение ишемического риска на фоне приема прасугрелом по сравнению с группой клопидогрела. Это указывает на то, что более интенсивная антитромбоцитарная терапия может быть особенно полезной для этой популяции пациентов.

Тикагрелор является производным циклопентилтриазолопиримидина, прямым быстродействующим неконкурентным обратимым антагонистом P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. В отличие от производных тиенопиридина тикагрелор не является пролекарством, а представляет собой активное действующее вещество [33].

Эффективность применения тикагрелора у пациентов с ОКС была оценена в исследовании PLATO, в котором 18 624 пациента были рандомизированы в группы тикагрелора и клопидогрела, назначаемые в дополнение к аспирину [34]. В течение 12 месяцев наблюдения было отмечено значимое снижение частоты развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смертности, ИМ или нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне приема тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела (ОР: 0,84; 95 % ДИ: 0,77–0,92). Драйверами снижения ишемического риска явилась более низкая сердечно-сосудистая смертность в группе тикагрелора (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,69–0,91) и меньшая частота развития ИМ (ОР: 0,84; 95 % ДИ: 0,75–0,95) по сравнению с группой клопидогрела [34].

В исследование PLATO было включено 4662 пациента с ранее диагностированным СД. Результаты подгруппового анализа данных исследования PLATO показали, что у пациентов с СД и без него лечение тикагрелором сопровождалось сопоставимым снижением риска развития ишемических событий (первичной конечной точки) в сравнении с группой клопидогрела (ОР: 0,88 и ОР: 0,83 соответственно; p для фактора взаимодействия 0,49). Аналогичным образом не было выявлено различий во влиянии тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) на смертность от всех причин (ОР: 0,82 и ОР: 0,77; p для фактора взаимодействия 0,66) и развитие определенных тромбозов стента (ОР: 0,65 и ОР: 0,68; p для фактора взаимодействия 0,89) соответственно у пациентов с и без СД. Повышение геморрагического риска на фоне приема тикагрелора было сопоставимым у пациентов с и без СД [35].

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ в анамнезе (давностью 1–3 года) с помощью ДАТ в составе тикагрелора и АСК по сравнению с монотерапией АСК изучалась в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [36]. В общей сложности 21 162 пациента с ИМ, перенесенным за 1–3 года до включения в исследование, были рандомизированы для приема тикагрелора 90 мг два раза в день, тикагрелора 60 мг два раза в день или плацебо в дополнение к низким дозам аспирина. Через 33 месяца (медиана) наблюдения частота сердечно-сосудистой смерти, случаев развития ИМ и нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу была ниже в группах тикагрелора по сравнению с группой плацебо [36].

В исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 6806 пациентов с СД. Результаты проведенного подгруппового анализа данных исследования показали, что относительное снижение (по сравнению с плацебо) ишемического риска на фоне приема тикагрелора (объединенная группа) было сопоставимым у пациентов с наличием и отсутствием СД (ОР: 0,84 и ОР: 0,84 соответственно; p для

фактора взаимодействия 0,99). Тем не менее, учитывая больший ишемический риск, характерный для пациентов с СД, в этой подгруппе пациентов было достигнуто большее абсолютное снижение риска (1,5 против 1,1 % у пациентов без СД, что дает коэффициент эффективности лечения, равный 67 и 91 человеку, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события в течение трех лет соответственно) [37]. При оценке функции тромбоцитов, проводимой в рамках исследования PEGASUS-TIMI 54, был продемонстрирован устойчивый ингибирующий эффект тикагрелора независимо от наличия у пациента СД. Кроме того, у пациентов с СД не проявлялось более высокой тромбоцитарной активности на фоне тикагрелора по сравнению с пациентами без СД. Фармакокинетика тикагрелора у пациентов с СД не была изменена [38].

Следует напомнить о результатах исследования, в котором сравнивалась реактивность тромбоцитов через 15 дней использования стандартных доз тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС и СД. Было показано, что на фоне тикагрелора выявлено более эффективное подавление активности тромбоцитов, оцененное с помощью VerifyNow [39]. К подобному заключению пришли авторы другого исследования, в котором оценивался антиагрегантный эффект тикагрелора и прасугрела у 100 пациентов с ОКС и СД через 6–18 часов после приема нагрузочных доз препаратов [40].

В целом эти исследования показывают, что у пациентов с СД проявляется большая абсолютная польза от использования тикагрелора для лечения ОКС с целью долгосрочной вторичной профилактики.

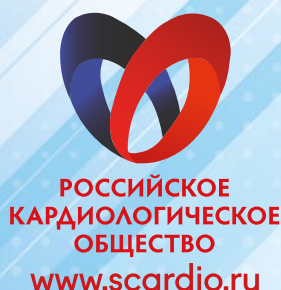
Список литературы

1. Барбараш О. Л., Груздева О. В., Акбашева О. Е. и соавт. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014; № 107; 87–94.
2. Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 137–149.

3. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34 (39): 3035–3087.
4. Gomez F. L., Moreira Andres M. N. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin*. 2008; 130: 641–644.
5. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Космачева Е. Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014; № 3 (107): 114–118.
6. Vinik A. I., Erbas T., Park T. S., et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24 (8): 1476–1485.
7. Santilli F., Simeone P., Liani R., et al. Platelets and diabetes mellitus. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015; 120: 28–39.
8. Kim J. H., Bae H. Y., Kim S. Y. Clinical marker of platelet hyperactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2013; 37 (6): 423–428.
9. Keating F. K., Sobel B. E., Schneider D. J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2003; 92 (11): 1362–1365.
10. Aref S., Sakrana M., Hafez A. A., et al. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology*. 2005; 10 (3): 183–187.
11. Guthikonda S., Alviar C. L., Vaduganathan M., et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC*. 2008; 52 (9): 743–749.
12. Belostocki K., Pricop L., Redecha P. B., et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc-receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58 (2): 384–388.
13. Бондаренко И. З., Ширшина И. А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? *Сахарный диабет*. 2013; 3: 58–63.
14. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39 (3): 213–260.
15. Новиков В. И., Новиков К. Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2018; 04: 16–23.
16. Gaziano J. M., Brotons C., Coppolecchia R., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–1046.
17. McNeil J. J., Wolfe R., Woodset R. L., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1509–1518.

18. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1529–1539.
19. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2012; 164 (4): 600.
20. Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016; 33 (2): 224–230.
21. Aspirin Twice a Day in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ANDAMAN). clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02520921. Accessed Jan 15th, 2019.
22. Schrör K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets.* 1993; 4 (5): 252–261.
23. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494–502.
24. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. Et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107: 966–972.
25. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T.3rd, et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–2420.
26. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research.* 2011; 8 (4): 245–253.
27. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 47: 1982–1988.
28. Andersson C., Lyngbek S., Nguyen C.D., et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA.* 2012; 308 (9): 882–889.
29. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B., et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation.* 2007; 115 (6): 708–716.
30. Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A. Prasugrel. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15 (12): 1627–1633.
31. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357 (20): 2001–2015.
32. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J., et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2008; 118 (16): 1626–1636.
33. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54 (11): 1125–1138.
34. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045–1057.
35. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 3006–3016.
36. Bonaca M.P., Bhatt D., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1791–1800.
37. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2732–2740.
38. Thomas M.R., Angiolillo D.J., Bonaca M.P., et al. Consistent platelet inhibition with ticagrelor 60 mg twice-daily following myocardial infarction regardless of diabetes status. *Thromb Haemost.* 2017; 117 (5): 940–947.
39. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; 31 (24): 3006–3016.
40. Laine M., Frère C., Toesca R., et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study. *Thromb Haemost.* 2014; 111 (2): 273–278.

Для цитирования. Барбараш О.А. Пациент с сахарным диабетом после перенесенного острого коронарного события. Как улучшить прогноз? // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 6–11.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

В. В. Кашталап, д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза¹, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy

O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

В обзорной статье обсуждается использование антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижней конечности с позиции современных клинических рекомендаций. Обозначены цели терапии, рациональные комбинации препаратов. Обсуждены проблемы и ограничения при назначении антигипертензивной терапии пациентам с заболеваниями периферических артерий в реальной клинической практике. Постулирован приоритет фиксированных комбинаций в лечении больных с артериальной гипертензией и периферическим атеросклерозом для повышения приверженности к назначенной терапии и улучшения прогноза. Использованы литературные источники из открытых баз данных PubMed, MEDLINE, eLibrary.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периферический атеросклероз, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, приверженность к терапии, прогноз.

Summary

The review article discusses the use of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and atherosclerosis of the lower limb arteries from the perspective of current clinical guidelines. Outlined the goal of therapy, rational combination of drugs. The problems and limitations in the appointment of antihypertensive therapy to patients with peripheral arterial diseases in actual clinical practice are discussed. The postulated priority of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension and peripheral atherosclerosis to increase adherence to prescribed therapy and improve the prognosis. Literature sources from open databases PubMed, MEDLINE, eLibrary are used.

Key words: arterial hypertension, peripheral atherosclerosis, antihypertensive therapy, fixed combinations, adherence to therapy, prognosis.

Более 200 миллионов человек во всем мире имеют заболевания периферических артерий (ЗПА), ассоциированные с атеросклерозом [1, 2]. При этом более чем у половины из них имеют место ишемическая болезнь сердца (ИБС) и (или) цереброваскулярные заболевания, то есть проявления мультифокального атеросклероза (МФА) [3–5].

Доказано, что пациенты с ЗПА имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий [6]. Так, клинические проявления перемежающейся хромоты (ПХ) являются важным предиктором сердечно-сосудистой смертности с трехкратным увеличением ее риска; риск общей смертности у этой категории пациентов увеличен в два раза. Последние данные Фрамингхамского исследования убедительно доказали, что

смертность, связанная с ЗПА, крайне высока: около 40 % пациентов с ПХ умерли в течение 10 лет после постановки диагноза [7]. Согласно решению согласительного консенсуса научно-практических врачебных сообществ TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), от 5 до 10 из каждых 100 пациентов с ПХ в течение пяти лет перенесут нефатальные сердечно-сосудистые события и как минимум 20 умрут [8]. В международном регистре REACH сердечно-сосудистый риск пациентов с ЗПА был равен таковому у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [9]. Следует признать, что пациенты с ЗПА и наличием артериальной гипертензии (АГ) имеют еще больший риск развития инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с больными без АГ.

В данной статье акцентировано внимание на важности контроля артериального давления (АД) у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Следует отметить, что до последнего времени проблема периферического атеросклероза была, условно говоря, сиротой в отечественной и зарубежной кардиологии и ангиологии. Однако результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований лекарственных препаратов и эпидемиологических наблюдательных проектов привлекли внимание к этой патологии и нашли отражение в экспертных документах американских и европейских медицинских сообществ [2, 10].

Распространенность ЗПА у мужчин в возрасте до 50 лет составляет 1,5 % и достигает 4–5 % в возрасте от 50 лет и старше. У женщин в воз-

расте до 50 лет распространенность ЗПА ниже, чем у мужчин, но в возрасте от 60 лет и старше частота выявления ЗПА у женщин выше, чем у мужчин [11]. В большинстве эпидемиологических исследований было доказано, что АГ, прежде всего повышение систолического артериального давления (САД), связано с увеличением риска развития ЗПА, скорее всего, из-за быстрого старения сосудов эластического типа — повышения жесткости крупных артерий [12–14]. Согласно недавнему проспективному исследованию, АГ была единственным компонентом метаболического синдрома, самостоятельно связанным с развитием ЗПА [15]. Среди пациентов с АГ от 2 до 5% имеют проявления ЗПА, в то время как пациенты с ЗПА от 35 до 55% имеют АГ, при этом эти цифры увеличиваются с возрастом [3].

Последние руководства АНА / АСС по диагностике и лечению заболеваний сосудов нижних конечностей рекомендуют активное выявление и лечение повышенного АД для снижения риска последующих сердечно-сосудистых событий [2, 10]. Тем не менее идея о том, что более высокие уровни АД могут привести к улучшению перфузии конечностей у больных ЗПА, сбивает с толку врачей и вызывает опасения по поводу назначения антигипертензивной терапии [1, 11]. С другой стороны, результаты недавно завершившегося исследования SPRINT свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (к таковым относятся и пациенты с ЗПА) необходимо ставить более агрессивные цели антигипертензивной терапии (ниже 120 / 80 мм рт. ст.) [16]. Тем не менее по результатам post-hoc анализа исследования INVEST, в которое были включены пациенты с АГ и сопутствующими ЗПА и ИБС (n = 2699), было показано, что в течение более 2,5 года минимальное количество первичных конечных точек, смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда или инсульта возникло среди пациентов со средним САД в диапазоне 135–145 мм рт. ст. и средним диастолическим АД 60–90 мм рт. ст. Соотношение между величиной САД и частотой развития конечных точек носило J-образную закономерность [17].

До 2018 года руководящие принципы Европейского кардиологического общества (ESC) предполагали, что цель снижения АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., кроме пациентов с сахарным диабетом, для которых диастолическое АД должно быть менее 85 мм рт. ст. [18, 19]. Однако в 2018 году в связи с выходом обновленных клинических рекомендаций ESC по ведению пациентов с АГ цели лечения претерпели определенные изменения, что было связано с необходимостью имплементации результатов исследования SPRINT в реальную клиническую практику, а также стало определенной реакцией на обновленные североамериканские клинические рекомендации 2017 года по ведению больных с АГ, в которых наряду с изменениями в классификации АГ для большинства пациентов также были обозначены более агрессивные цели антигипертензивной терапии [20]. Эти клинические руководства, основываясь на результатах исследования SPRINT, рекомендуют целевой показатель АД ниже 130/80 мм рт. ст. для взрослых с повышенным сердечно-сосудистым риском, к категории которых относятся и пациенты с ЗПА.

В новых рекомендациях ESC 2018 для пациентов с АГ и проявлениями мультифокального атеросклероза (ИБС, перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз) абсолютно доказана польза при снижении АД ниже 130/80, но не ниже 120/70 мм рт. ст. [10].

В рамках крупных рандомизированных исследований оценивалась эффективность различных подходов к медикаментозной терапии АГ у пациентов с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе с ЗПА. В исследовании HOPE9297 пациентов с высоким риском (в возрасте 55 лет и выше, среднее АД 139/79 мм рт. ст.) с признаками атеросклероза или сахарного диабета в сочетании с еще одним сердечно-сосудистым фактором риска без сердечной недостаточности были рандомизированы для приема в течение пяти лет рамиприла или плацебо [21]. Рамиприл значительно снизил показатели смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Примечательно, что рамиприл показал

эффективность и в подгруппе пациентов с ЗПА, схожей у пациентов с симптомным ЗПА и бессимптомным снижением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [22]. Применение блокаторов рецепторов первого типа к ангиотензину II (БРА или сартаны) как альтернатива при невозможности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) было оценено в исследовании ONTARGET: сравнивали телмисартан, рамиприл и их сочетание у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ЗПА и (или) сахарный диабет. Все три линии лечения продемонстрировали близкие результаты по частоте сердечно-сосудистых событий с более высоким риском развития побочных эффектов в группе комбинированной терапии иАПФ и сартанов. Интересным было то, что эффективность телмисартана была аналогичной в подгруппе из 3468 пациентов с ЗПА по сравнению с пациентами с АГ и без ЗПА [23].

В недавнем ретроспективном исследовании у 464 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которые были подвергнуты ангиографии или эндоваскулярному вмешательству, показано, что применение иАПФ/БРА связано с более низкой частотой развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, однако эта терапия не оказала влияния на конечные точки, связанные с нижними конечностями (частота гангрены, ампутаций) [24]. С другой стороны, в подгруппе пациентов с ЗПА в исследовании VALUE (n = 2114) не было выявлено различий в частоте комбинированной конечной точки в группах лечения с валсартаном и амлодипином, несмотря на большую степень снижения АД в группе амлодипина [25].

Точно так же в исследовании ALLHAT с 33357 участниками в возрасте 55 лет и более с наличием АГ и по крайней мере еще одним фактором риска были случайно назначены хлорталидон, амлодипин или лизинаприл. Наблюдение в среднем составило 4,9 года. Не было выявлено различий в частоте развития первичной конечной точки — фатального или нефатального инфаркта миокарда [26]. Кроме того, у 830 участников с ЗПА во время рандомизированной фазы ALLHAT

ни амлодипин, ни лизиноприл не показали превосходства над хлорталидоном в отношении снижения клинически выраженного риска развития ЗПА [27].

Дополнительным преимуществом амлодипина в качестве составной части антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ЗПА является его доказанный антиатеросклеротический эффект. В исследовании PREVENT амлодипин назначали больным с АГ и ИБС. В течение трех лет терапии оценивался эффект амлодипина в отношении динамики атеросклероза коронарных и сонных артерий. При сравнении с плацебо амлодипин достоверно уменьшал толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации [28]. Аналогичный антиатеросклеротический эффект амлодипина был показан в крупном клиническом исследовании CAMELOT [29].

Тем не менее результаты многоцентровых клинических исследований позволяют предполагать, что нет никаких доказательств того, что один класс антигипертензивных препаратов лучше или хуже для снижения АД у пациентов с ЗПА [1, 30]. Однако, хотя неясны преимущества иАПФ по влиянию на переносимость физической нагрузки (увеличение дистанции ходьбы при ПХ на фоне ЗПА) [31], использование иАПФ или БРА может быть эффективным для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с ЗПА [1]. Это особенно справедливо для пациентов с ЗПА и сахарным диабетом [32].

Диуретики, бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ИАПФ и БРА являются подходящими препаратами для антигипертензивного лечения пациентов с ЗПА как в виде монотерапии, так и в разных комбинациях [10]. Согласно приводимым ранее результатам многочисленных исследований комбинированная терапия должна в первую очередь включать иАПФ/БРА, АК и тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

Стоит отдельно привести доказательства целесообразности использования бета-блокаторов (ББ) у пациентов с ЗПА. Роль ББ в лечении АГ при ЗПА до сих пор обсуждается. Было выдвинуто

предположение, что уменьшение сердечного выброса и активация альфа-адренергических влияний на фоне бета-адреноблокады из-за бета-2-зависимого вазодилатирующего эффекта способны привести к периферическим гемодинамическим последствиям стенозированных артерий, таким как вазоконстрикция, нарастание ишемии конечностей и прогрессирование симптомов ПХ [3]. Использование ББ считается относительно противопоказанным у пациентов с ЗПА, хотя эти пациенты часто имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца, что требует использования ББ. Также следует отметить, что это противопоказание относится в большей мере к неселективным ББ. Тут следует напомнить результаты исследования NORMA, в которое были рандомизированы 128 пациентов с ПХ и АГ; терапия кардиоселективными ББ небивололом или метопрололом показала, что она хорошо переносилась пациентами в течение почти года лечения [33]. Оба препарата были одинаково эффективны в снижении АД. Абсолютная дистанция движения до появления симптомов ПХ достоверно увеличивалась в обеих группах пациентов ($p < 0,05$ для обеих) без различий между препаратами. Более того, исследование показало, что бета-блокада значительно увеличила ЛПИ [34]. Авторы делают вывод, что использование ББ у этих пациентов представляется безопасным. Еще одно клиническое исследование, сравнивающее небиволол с гидрохлоротиазидом, представило аналогичные результаты, предполагая, что небиволол не имеет негативных последствий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [35]. Результаты большинства мета-анализов показывают отсутствие негативного влияния ББ у пациентов с ЗПА [36, 37], хотя имеются и противоречивые результаты [38]. Недавний мета-анализ, в который включены результаты шести крупных клинических исследований, сравнивая ББ с плацебо, утверждает, что ББ не оказывают негативного влияния на дистанцию ходьбы у пациентов с ПХ. Однако у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) следует применять осторожный подход к назначению ББ [37].

Недавнее исследование, включившее 1873 пациентов с КИНК с применением эндоваскулярной терапии, не показало значительной разницы по выживаемости без ампутации, общей выживаемости и свободе от серьезных неблагоприятных событий, ассоциированных с нижними конечностями у пациентов, которых лечили в течение 22 месяцев с ББ или без них [39]. Авторы делают вывод, что нет причин отказываться от использования ББ у пациентов с КИНК при наличии абсолютных показаний для этих препаратов.

Еще одно недавнее проспективное обсервационное исследование, направленное на определение степени влияния ББ на сердечно-сосудистые события и смертность, а также вероятность выполнения ампутации у 1267 пациентов с ПХ, КИНК или острой ишемией нижних конечностей, было выполнено в рамках регистра COPART. Основным результатом выполнения этого регистра состоял в том, что у пациентов, госпитализированных для лечения ЗПА, назначение ББ при выписке из стационара не усугубляло исходы в течение 12 месяцев по сравнению с пациентами, которым не назначали ББ [40]. В поддержку благоприятного влияния ББ оказались результаты и другого исследования, которое показало, что через 32 месяца у 490 пациентов с симптомами ЗПА и перенесенным инфарктом миокарда назначение ББ ассоциировалось с 53-процентным относительным снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий [41]. Таким образом, и американские научные врачебные сообщества (АНА/АСС), и Европейское общество кардиологов (ESC) в своих рекомендациях для пациентов с ЗПА позиционируют, что в состав комбинированной терапии для лечения АГ могут входить кардиоселективные ББ, поскольку их назначение не ухудшает симптомов ПХ и не снижает функциональный статус пациентов с ЗПА. ББ не противопоказаны этим пациентам и должны быть рассмотрены в случаях сопутствующей ИБС и (или) хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Кроме того, в рекомендациях ESC по ведению пациентов с АГ отме-

чено, что ББ могут рассматриваться для лечения АГ у пациентов с ЗПА, так как их использование не связано с обострением симптомов ЗПА [10]

Итак, антигипертензивная терапия абсолютно показана и имеет благоприятные эффекты у пациентов с ЗПА за счет снижения сердечно-сосудистого риска. По установленным ESC в 2018 году рекомендуемым нормативам ведения АГ первичной целью в лечении всех пациентов с АГ является снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст. В случае хорошей переносимости пациентов терапии при достижении первичной цели необходимо продолжить титрование терапии для дальнейшего снижения АД ниже 130/80 мм рт. ст. (но не ниже 120/70 мм рт. ст.). Хотя нет никаких доказательств того, что один класс антигипертензивных препаратов лучше или хуже для снижения АД, использование иАПФ/БРА может быть эффективным в снижении риска развития сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с АГ и ЗПА. Следует еще раз отметить, что кардиоселективные ББ не ухудшают симптомов ПХ и не противопоказаны у этих пациентов. Следует лишь применять их с осторожностью у пациентов с КИНК.

Значимость контроля дислипидемии у пациентов с АГ также чрезвычайно высока. Результаты одного из крупнейших эпидемиологических исследований последних лет ЭССЕ-РФ, проведенного в 12 регионах Российской Федерации, содержат данные о распространенности гиперхолестеринемии в общей популяции — 57,6%, среди пациентов с АГ распространенность дислипидемии достигает 70% [42].

Значимость вклада трех самых распространенных факторов риска — гипертонии, дислипидемии и курения в преждевременную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, в том числе ассоциированную с ЗПА, составляет 75%. В этой связи привлекательным в качестве липидснижающего медикаментозного препарата у пациентов с АГ и ЗПА представляется использование розувастатина, обладающего самым выраженным липидснижающим действием среди статинов с доказанной эффективностью и безопасностью [43, 44]. В международном исследовании

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) определена высокая эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Розувастатин в дозе 20 мг в сутки на 47% снижал частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% — общую смертность. [45]. Для пациентов с ЗПА требуются, как правило, более высокие дозировки розувастатина (40 мг) и зачастую дополнительное применение других холестеринснижающих препаратов — эзетимиба и ингибиторов PCSK9 для того, чтобы добиться снижения холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,5 ммоль/л, как этого требуют актуальные отечественные клинические руководства у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты с АГ и симптомным ЗПА [46].

Пациенты с ЗПА часто имеют проявления мультифокального атеросклероза, что характеризует их как пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и ассоциируется с необходимостью приема большого количества медикаментозных препаратов, в том числе антигипертензивных, антитромботических и гиполипидемических. Полипрагматизация приводит к плохой приверженности в лекарственной терапии. Комбинации с фиксированной дозой лекарственных препаратов могут снизить риск низкой комплаентности пациентов к назначенной терапии и улучшить результаты лечения.

В клинической практике в нашей стране широко используется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и иАПФ лизиноприла (препарат Экватор®, компания «Гедеон Рихтер»). Препарат может быть рассмотрен и при назначении для антигипертензивной терапии у пациентов с ЗПА. Оценке его эффективности и безопасности были посвящены ряд клинических исследований с большим количеством пациентов с АГ, в том числе с ЗПА [47].

Ситуация с низкой приверженностью пациентов к лечению осложняется еще тем, что нередко у пациентов с АГ высокого риска (особенно при наличии

ЗПА) абсолютно показано назначение статинов. Если на фоне повышенного давления пациенты вынуждены принимать антигипертензивные препараты, то на прием липидснижающей терапии они не мотивированы, поскольку увеличение липидных показателей не ощущают («высокий уровень холестерина не болит»). Инновацией в лечении таких пациентов стало создание тройной фиксированной комбинации — препарата Экватор® (компания «Гедеон Рихтер») — лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Сочетание мощных и доказанных антигипертензивных препаратов, а также гиполипидемического в одной капсуле, несомненно, должно способствовать увеличению приверженности пациентов к приему холестеринснижающей терапии. Наличие нескольких вариантов дозировок препарата Экватор® (10 + 5 + 10, 10 + 5 + 20, 20 + 10 + 10, а также 20 + 10 + 20 мг) и возможность принимать одну капсулу раз в день, безусловно, является преимуществом препарата, поскольку позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность терапии. Важно и то, что в фиксированной комбинации Экватор® объединены препараты, имеющие серьезную доказательную базу не только в отношении антигипертензивного и холестеринснижающего эффектов, но и в отношении прогноза больных с АГ (в том числе с ЗПА). Это в конечном итоге позволяет значительно снизить у них сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз.

Список литературы

1. Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018; 39: 35–42. doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.009.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017 Mar 21; 135 (12): e686–e725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.
3. Clement D. Treatment of Hypertension in Patients With Peripheral Arterial Disease: An Update. *Current Hypertension Reports*, 2009; 11: 271–276.
4. Anand S. S., Bosch J., Eikelboom J. W., Connolly S. J., Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S;

- COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20; 391 (10117): 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
5. Зыков МВ, Кашталап ВВ, Быкова ИС, Герман АИ, Каретникова ВН., Барбараш ОА. Связь мультиморбидности с риском развития сердечнососудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018; 2: 59–65. doi: 10.17116/Cardiobulletin201813259.
 6. De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Diseases*. 2008; 50: 238–263.
 7. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, et al.: Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 430–437.
 8. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. *J Vasc Surg* 2000; 31: S1–S296.
 9. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al.: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
 10. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of ESC and ESH. *Journal of Hypertension* 2018 Oct; 36 (10): 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 11. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA et al.: Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340.
 12. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2934–2938.
 13. Clement DL. Can we use b-blocking agents in patients with peripheral artery disease? *Hypertension* 2011; 58: 138–139.
 14. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K: Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ* 2015; 351: h4865.
 15. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, Djousse L, Sutton-Tyrrell K, Newman AB, Cushman M et al.: Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 2014; 63: 413–419.
 16. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE et al. SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
 17. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ: Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Erapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010; 55: 48–53.
 18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo'hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
 19. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M et al.: Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2017: ehx095 dx. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095.
 20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA et al.: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017. pii: S0735-1097 (17) 41519-1.
 21. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
 22. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. HOPE study investigators: Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17–24.
 23. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
 24. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med Lond Engl* 2015; 20: 237–244.
 25. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C et al.: Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163–2168.
 26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
 27. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, Dart RA, Ellsworth AJ, Fendley H, Probstfield JL, et al.: ALLHAT Collaborative Research Group: Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 1475–1483.
 28. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000; 13 (102): 1503–1510.
 29. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 18 (292): 2217–2225.
 30. Lane DA, Lip GY: Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD003075.
 31. Shahin Y, Mazari F, Chetter I: Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011; 9: 209–213.
 32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A: Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 922–944.
 33. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T: b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension* 2011; 58: 148–154.
 34. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
 35. Diehm C, Pittrow D, Lawall H: Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens* 2011; 29: 1448–1456.
 36. Radack K, Deck C: b-Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–1776.
 37. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A: Beta-blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD005508.
 38. Miyajima R, Sano K, Yoshida H: Beta-adrenergic blocking agents and intermittent claudication: systematic review. *Yakugaku Zasshi*. 2004; 124: 825–831.
 39. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D: Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22: 481–489.
 40. Miralet T, Galloula A, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulon C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E: Impact of beta blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5916.
 41. Aronow WS, Ahn C: Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1284–1286.
 42. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭС-СЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — № 13 (6). — С. 4–11. doi: org/10.15829/1728-8800-2014-6.
 43. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol*. 2003; 92 (2): 152–160.
 44. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297 (12): 1344–1353.
 45. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (21): 2195–2207.
 46. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22.
 47. Остроумова О. А., Первичко Е. И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2013; 1 (10): 76–79.

Для цитирования. Барбараш О.А., Кашталап В.В. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидности». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 12–16.



Моксонидин в терапии артериальной гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом

Л. И. Гапон, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, научный рук. отделения
Т. И. Петелина, д.м.н., вед. н.с.
И. А. Жевагина, к.м.н., врач
Е. Л. Александрович, м.н.с.

Отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, г. Томск

Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome

L. I. Gapon, T. I. Petelina, I. A. Zhevagina, E. L. Alexandrovich

Tyumen Cardiology Research Centre of Tomsk National Medical Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертонией (АГ) в рамках метаболического синдрома (МС) по сравнению с ИАПФ эналаприлом. **Материал и методы.** В комплексное исследование было включено 50 больных АГ в рамках МС. Критерии включения: абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ выше 0,95 у мужчин и выше 0,80 у женщин при ИМТ более 25 кг/м², АГ 1–2-й степени, СД второго типа в стадии компенсации, дислипидемия. Средний возраст больных составил 52 года, длительность АГ — 11 лет, длительность СД второго типа — 7 лет. После обследования в условиях чистого фона и достижения компенсации СД все пациенты АГ с МС были случайным методом рандомизированы на две группы. Первая группа пациентов (25 человек) получала агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в индивидуально подобранной дозе 0,2–0,6 мг в сутки, средняя суточная доза 0,4 мг в виде двукратного приема. Вторая группа (25 человек) принимала ИАПФ эналаприл в дозе 5–15 мг в сутки, средняя доза — 10 мг соответственно. Контрольное исследование проводили через четыре недели. **Результаты.** У больных АГ в рамках МС применение моксонидина и эналаприла для коррекции АД показало сопоставимый эффект по изменению офисного, среднесуточного, среднедневного и средненочного АД с одинаковой частотой достижения целевого АД. Однако только моксонидин показал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД, уменьшал ЧСС и величину двойного произведения (ДП). Кроме того, моксонидин обладал церебропротективным действием, повышая индекс цереброваскулярной реактивности. **Заключение.** У больных АГ в рамках МС моксонидин обеспечивает лучшую профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: моксонидин, артериальная гипертония, метаболический синдром.

Summary

Purpose. To evaluate the efficacy of moxonidine, an imidazoline receptor agonist, in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome compared to enalapril, an ACE inhibitor. **Materials and methods.** The complex study included 50 patients with AH and metabolic syndrome. Inclusion criteria were abdominal obesity (waist-to-hip ratio (WHR) exceeded 0.95 in men and exceeded 0.80 in women, with BMI ≥ 25 kg/m², AH of 1st — 2nd degrees, type 2 diabetes mellitus (DM) in the stage of compensation, dyslipidemia. The mean age of patients was 52 years, duration of AH is 11 years, duration of type 2 DM is 7 years. After examination under conditions of a pure background and obtaining of DM compensation, all patients with AH and metabolic syndrome were randomized into 2 groups. The first group of patients (25 people) received moxonidine, an imidazoline receptor agonist, in individually selected dose of 0.2–0.6 mg per day, an average daily dose of 0.4 mg in twice a day form. The second group (25 people) took enalapril, an ACE inhibitor, in a dose of 5–15 mg per day, an average dose of 10 mg, respectively. A control study was performed after 4 weeks. **Results.** In patients with AH and metabolic syndrome, the use of moxonidine and enalapril for the correction of blood pressure (BP) showed a comparable effect in changes of office BP, average 24-hour BP, average day-time and night-time BP with the same frequency of achieving target BP. However, only moxonidine showed additional positive effect on the increased BP variability, contributed to the normalization of 24-hour BP profile, reducing the morning rise in BP, reduced the frequency of heart rate and the value of the double product. Moreover, moxonidine had cerebroprotective effects, increasing the cerebrovascular reactivity index. **Conclusion.** In hypertensive patients with metabolic syndrome, moxonidine provides the best prevention of cardiovascular complications.

Key words: moxonidine, arterial hypertension, metabolic syndrome.

Введение

Абдоминальное ожирение (АО) в сочетании с другими метаболическими факторами риска (артериальная гипертония, гиперлипидемия и др.) составляет понятие метаболического синдрома (МС). Проблема артериальной гипертонии (АГ), протекающей в рамках метаболического синдрома (МС), находится в центре внимания

в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью у этой категории больных по сравнению с общей популяцией.

В Российской Федерации распространенность АГ составляет 44 % среди всего населения, что является довольно высоким показателем

в мире [1]. В РФ распространенность АГ зависит от региональных особенностей, в Тюменском регионе она существенно выше (48,6 %) [2].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АО в Российской Федерации составила 55 % (44,0 % среди мужчин и 61,8 % среди женщин). [3].

Патогенез АГ при ожирении чрезвычайно сложен, но его основной составляющей является повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Основные факторы, продуцируемые жировой тканью (лептин, свободные жирные кислоты, инсулин) и имеющие отношение к повышению АД, способствуют активации СНС. Инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия, ассоциированные с ожирением, усугубляют вазоконстрикторные реакции, вызванные симпатической активацией [4].

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, при этом необходимо учитывать влияние того или иного препарата на углеводный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, нейтрально или положительно действующие на обменные процессы, особенно снижающие инсулинорезистентность [5]. Этим критериям соответствуют агонисты имидазолиновых рецепторов.

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, что обуславливает снижение активности симпатической нервной системы и АД. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии у больных АГ с избыточным весом и СД второго типа была продемонстрирована в исследованиях CAMUS и MERSY [6, 7]. В исследовании АЛМАЗ моксонидин при сравнении с метформином у пациентов с избыточной массой тела оказался более эффективным в достижении контроля АД, уменьшении инсулинорезистентности при сопоставимом положительном влиянии на вес и показатели липидного обмена [8].

Моксонидин не только оказывает хороший гипотензивный эффект, но и влияет на ключевые звенья патогенеза у больных АГ в рамках МС: улучшает функцию эндотелия [9], повышает уровень адипонектина [10], предотвращает развитие сердечного ремоделирования и сердечной недостаточности [11], снижает агрегацию тромбоцитов [12].

Препарат обладает органопротективным действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого же-

лудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает микроальбуминурию [13].

Основой эффективности проводимой гипотензивной терапии является высокая приверженность пациентов к лечению. Приверженность пациентов к лечению является одним из важнейших моментов, на котором был сделан акцент в новых Европейских рекомендациях по АГ. Плохую приверженность европейские эксперты выделяют как ключевую причину недостаточного контроля АД [14]. В этой связи имеют значение не только гипотензивный и положительный метаболический эффекты моксонидина, но и безопасность препарата, сопоставимость побочных эффектов с плацебо, отсутствие отрицательного влияния на эректильную функцию [15]. Новые европейские рекомендации предлагают проведение мероприятий на нескольких уровнях с целью улучшения приверженности и повышения контроля АГ: *уровень врача* (предоставление информации, создание оптимальной терапии с использованием фиксированных комбинаций, обратная связь, подключение медсестер и фармацевтов); *уровень пациента* (самоконтроль, системы напоминания, поддержка семьи, участие в образовательных программах); *уровень производства препаратов* (упрощение лечения за счет фиксированных комбинаций, создание упаковки с напоминаниями); *уровень системы здравоохранения* (системы мониторинга, финансовая поддержка, софинансирование, повышение доступности препаратов) [16]. Известно, что экономическая составляющая доступности гипотензивных препаратов (стоимость лекарственных средств) играет определенную роль в приверженности пациентов к лечению и должна учитываться в практической работе.

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных АГ в рамках МС по сравнению с ИАПФ эналаприлом.

Материал и методы

В комплексное исследование было включено 50 больных АГ в рамках МС. Критерии включения: абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ выше 0,95 у мужчин и выше 0,80 у женщин при ИМТ более 25 кг/м², артериальная гипертензия II степени, СД второго типа в стадии компенсации, дислипидемия. Средний возраст больных составил 52 года, длительность АГ — 11 лет, длительность СД второго типа — 7 лет.

Клиническое обследование исключало у больных симптоматическую АГ, проведенные нагрузочные тесты исключали ИБС.

Обследование больных проводили в условиях чистого фона, за 4–5 дней до начала обследования гипотензивные препараты были отменены. Сахароснижающая терапия сохранялась в полном объеме, рекомендованном эндокринологом.

После обследования в условиях чистого фона и достижения компенсации СД все пациенты АГ с МС были случайным методом рандомизированы на две группы.

Первая группа (25 человек) получала агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в индивидуально подобранной дозе 0,2–0,6 мг в сутки, средняя суточная доза — 0,4 мг в виде двукратного приема. Вторая группа (25 человек) принимала ИАПФ эналаприл в дозе 5–15 мг в сутки, средняя доза 10 мг соответственно. Контрольное исследование проводили через четыре недели.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД с расчетом показателей САД и ДАД, ЧСС, вариабельности (В) САД и ДАД (по стандартному отклонению), показателей «нагрузки давлением» — индекса времени (ИВ) и индекса площади (ИП) САД и ДАД, суточного индекса (СИ) САД и ДАД, двойного произведения (ДП) в различные периоды времени, величины и скорости утреннего подъема (УП) САД и ДАД.

Эхо-КГ проводили на аппарате «Алока» с определением наличия и выраженности гипертрофии миокарда. Определяли конечно-диастолический размер (ДР) и конечно-систолический размер (КСР) левого же-

лудочка, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЖ), фракцию выброса (ФВ).

Функциональное состояние мозгового кровообращения оценивали по результатам транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга, анализировали индекс циркуляторного сопротивления (RI), пульсативный индекс (PI), систолическую скорость (Vs), скорость в конце диастолы (Vd). Изменение тонуса оценивали по изменению линейной скорости кровотока (ЛСК) при проведении функциональной пробы с задержкой дыхания (гиперкапнической) и с учащенным дыханием (гипервентиляционной или гипокапнической), на основании которых рассчитывали индекс цереброваскулярной реактивности.

Анализ данных исследования проводился с использованием статистического пакета программы Statistica 21.0. Данные были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Для оценки динамических изменений внутри групп для количественных признаков применяли непараметрический критерий Вилкоксона для парных величин. Для оценки различий между двумя независимыми выборками сравниваемых групп для количественных признаков использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$), тем самым минимальная достоверность различий составила 95%.

Результаты и их обсуждение

С учетом роли повышенной активности СНС, как ключевого звена взаимосвязи инсулинорезистентности и АГ, особый интерес в патогенетическом аспекте коррекции АГ, сочетающейся с МС, представляют препараты центрального действия, а именно препарат третьего поколения моксонидин.

Таблица 1
Сравнительная характеристика динамики САД и ДАД (по данным СМАД) на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных АГ в рамках метаболического синдрома

	Моксонидин (n = 25)		Эналаприл (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД (24)	141,72 $\pm$ 2,46	131,32 $\pm$ 2,28***	145,76 $\pm$ 2,92	135,24 $\pm$ 2,95***
САД (дн.)	146,43 $\pm$ 2,44	134,61 $\pm$ 2,25***	151,17 $\pm$ 3,03	139,80 $\pm$ 3,03***
САД (ноч.)	133,35 $\pm$ 3,14	124,09 $\pm$ 2,63***	135,05 $\pm$ 3,27	126,57 $\pm$ 3,29***
ДАД (24)	84,73 $\pm$ 1,60	78,86 $\pm$ 1,52***	85,33 $\pm$ 2,06	79,46 $\pm$ 0,86***
ДАД (дн.)	89,14 $\pm$ 1,61	81,55 $\pm$ 1,48***	89,33 $\pm$ 2,17	84,88 $\pm$ 2,42**
ДАД (ноч.)	79,20 $\pm$ 2,91	72,55 $\pm$ 1,82***	77,33 $\pm$ 2,12	72,14 $\pm$ 1,84***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

В качестве препарата сравнения мы остановили выбор на наиболее часто назначаемом ИАПФ — эналаприле. Особенностью нашей работы является проведение рандомизации не только по офисному, но и по среднесуточному АД.

Показатели суточного мониторинга АД в группах моксонидина и эналаприла представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что на фоне четырехнедельной терапии обоими препаратами выявлено достоверное снижение как офисного, так и среднесуточного, среднедневного и средненочного уровней САД и ДАД, более значимый гипотензивный эффект отмечен в дневные часы наблюдения. Целевой уровень АД — 130/85 мм рт. ст. в группе моксонидина был достигнут у 60% больных, в группе эналаприла — у 56% пациентов.

Показатели индекса времени (ИВ — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень) и индекса площади (ИП — определяется площадью фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу — линией порогового уровня АД) САД и ДАД за сутки, день и ночь статистически равноценно снизились на фоне лечения обоими препаратами ($p < 0,01$).

Вариабельность АД является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, это обусловлено ее связью не только с колебаниями АД, но и с вариабельностью ЧСС и с показателями сердечно-сосудистой жесткости [17]. В связи с этим вариабельность АД рассматривается

как мишень антигипертензивной терапии. При сравнительном анализе влияния на вариабельность АД в обеих группах пациентов только эналаприл достоверно снизил вариабельность САД в ночное время с $12,07 \pm 1,13$ до $10,81 \pm 0,77$ мм рт. ст. после лечения ($p < 0,05$).

При дифференцированном анализе динамики вариабельности АД мы установили, что у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД моксонидин оказывает нормализующее действие на вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время ($p < 0,01$), а эналаприл снижает вариабельность САД только в ночное время ($p < 0,05$). Оба препарата не изменяют нормальных значений показателей вариабельности САД и ДАД.

При проведении СМАД можно оценить динамику ЧСС и двойного произведения (ДП) в различные интервалы времени. Еще в Фремингемском исследовании было показано, что значение повышенной ЧСС в отношении развития АГ в будущем приближается к значению ожирения. Тахикардия повышает риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой заболеваемости вообще и является мощным предиктором смертности от сердечно-сосудистых и других причин. В новых европейских рекомендациях по АГ [16] подчеркивается значение повышенной ЧСС как фактора риска не только АГ, но и сердечно-сосудистых осложнений. Существует взаимосвязь между ЧСС и такими параметрами, как ожирение, уровни АД, общего холе-

Таблица 2
Сравнительная характеристика динамики ЧСС и двойного произведения (ДП)
по данным СМАД на фоне приема моксонидина и эналаприла у больных АГ в рамках
метаболического синдрома

Показатель	Моксонидин (n = 25)		Эналаприл (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС (24)	78,80 ± 1,45	75,87 ± 1,32***	81,90 ± 2,05	80,43 ± 1,95
ЧСС (дн.)	84,68 ± 1,50	81,35 ± 1,39***	86,93 ± 2,05	85,2 ± 1,97
ЧСС (ноч.)	69,08 ± 1,53	67,58 ± 1,50	69,78 ± 2,66	71,43 ± 2,30
ДП (24)	111,87 ± 3,07	99,97 ± 2,94***	119,58 ± 3,98	108,73 ± 3,40***
ДП (дн.)	124,15 ± 3,21	109,66 ± 2,93***	131,66 ± 4,28	119,19 ± 3,87***
ДП (ноч.)	92,48 ± 3,43	84,21 ± 3,08***	94,48 ± 4,25	90,41 ± 3,58

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

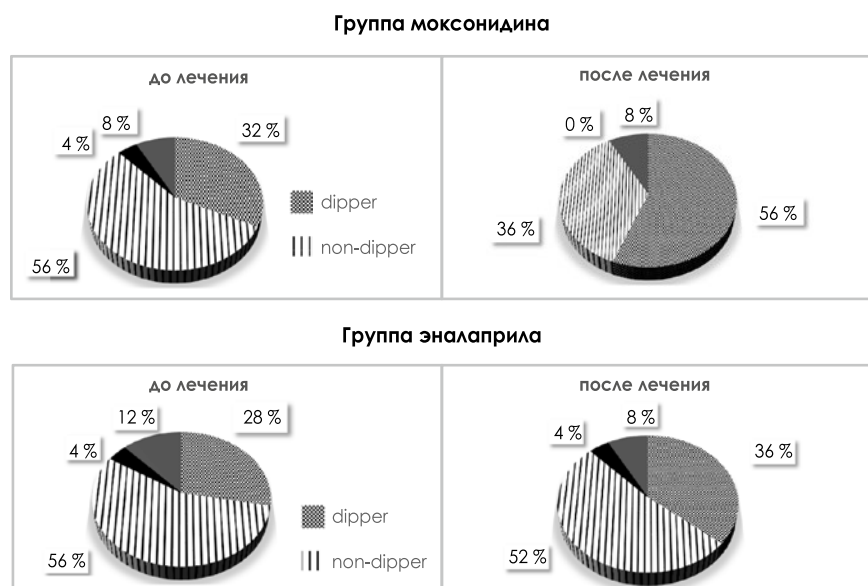


Рисунок 1. Изменение суточного ритма САД на фоне лечения моксонидином и эналаприлом.

стерина и триглицеридов сыворотки, а также нарушением толерантности к глюкозе, и инсулинорезистентностью [18].

ДП отражает нагрузку на сердечно-сосудистую систему в различные периоды суток, рассчитывается по формуле $(АД \pm ЧСС)/100$. Этот показатель, объединяя ЧСС и АД, лучше отражает степень нагрузки на сердечно-сосудистую систему и теснее связан, чем его составляющие по отдельности, с нейрогуморальным статусом, выраженностью эндотелиальной дисфункции, потребностью миокарда в кислороде, тромбообразованием и другими патофизиологическими процессами.

Сравнительная характеристика динамики ЧСС и ДП на фоне приема

моксонидина и эналаприла у больных АГ в рамках МС представлена в табл. 2.

Наше исследование показало, что моксонидин, в отличие от эналаприла, достоверно снижает ЧСС за сутки и день, а также ДП во все временные интервалы. Эналаприл не влиял на ЧСС в течение всех отрезков времени и уменьшал ДП в течение суток и днем. Положительное влияние моксонидина на ЧСС и ДП свидетельствует об уменьшении симпатических воздействий на миокард и более экономичном режиме работы сердца с уменьшением потребности миокарда в кислороде.

Уровень АД в течение суток колеблется по очень многим причинам, включая физическое и умственное

напряжение, а также психоэмоциональные факторы. Применение СМАД с определением суточного индекса, который отражает степень ночного снижения АД, дает возможность выделить различные варианты суточного профиля у больных АГ:

Dipper — суточный индекс, колеблющийся в пределах 10–20 % (22 %) — адекватное снижение АД в ночные часы;

Non dipper — суточный индекс менее 10 % — ночное снижение АД недостаточно;

Night peaker — суточный индекс менее 0 — данные АД в ночные часы превышают показатели в часы бодрствования;

Over dipper — суточный индекс составляет более 20 % — чрезмерное снижение АД в ночные часы.

Суточные профили с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper) и наличием ночной гипертензии (night peaker) являются наиболее неблагоприятными по частоте сердечно-сосудистых и церебральных осложнений, а наличие ночной гипертензии является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности.

На рис. 1 представлены данные изменения суточного профиля АД у больных АГ и МС на фоне лечения моксонидином и эналаприлом.

По влиянию на суточный ритм АД мы выявили, что моксонидин оказывает благоприятное действие на суточный ритм САД, уменьшая количество пациентов группы non-dipper и увеличивая их количество в группе dipper ($p < 0,05$), эналаприл не влияет на суточный ритм САД ($p > 0,05$). Оба препарата практически не изменяли суточные ритмы ДАД ($p > 0,05$).

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что большинство сердечно-сосудистых событий происходит в ранние утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число инсультов, инфарктов миокарда, жизнеугрожающих аритмий. Это связано с утренним подъемом АД, обусловленным активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, приводящих к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фи-

бринолитической активности крови, повышению тонуса сосудов, в том числе коронарных и церебральных артерий [18].

Показатели утреннего подъема АД у больных АГ в рамках МС в группах моксонидина и эналаприла представлены на рис. 2.

Из представленных данных следует, что только моксонидин статистически достоверно снижает скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД, что обеспечивает адекватный контроль АД в ранние утренние часы и имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых катастроф в это время суток.

Уровни гликемии, дислипидемии и степени ожирения до и после терапии моксонидином и эналаприлом достоверно не изменились, что позволяет говорить о метаболически нейтральном действии препаратов.

Короткий период наблюдения не позволяет говорить о влиянии препаратов на гипертрофию миокарда, тем не менее, анализируя показатели Эхо-КГ, можно отметить положительное влияние моксонидина на процессы ремоделирования.

При изучении влияния терапии моксонидином на показатели церебральной гемодинамики нами отмечено достоверное повышение индекса цереброваскулярной реактивности в основном за счет улучшения реакции по гипервентиляции, что свидетельствует о дополнительном влиянии препарата на тонус церебральных сосудов.

Побочные эффекты обоих препаратов были незначительными и полностью нивелировались на второй неделе терапии.

Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 года [20] отмечает, что агонисты имидазолиновых рецепторов представляют собой отдельный подкласс препаратов с меньшим числом побочных эффектов и могут быть использованы в комбинации на любом этапе лечения АГ, особенно у пациентов с признаками гиперсимпатикотонии, у пациентов с МС и инсули-

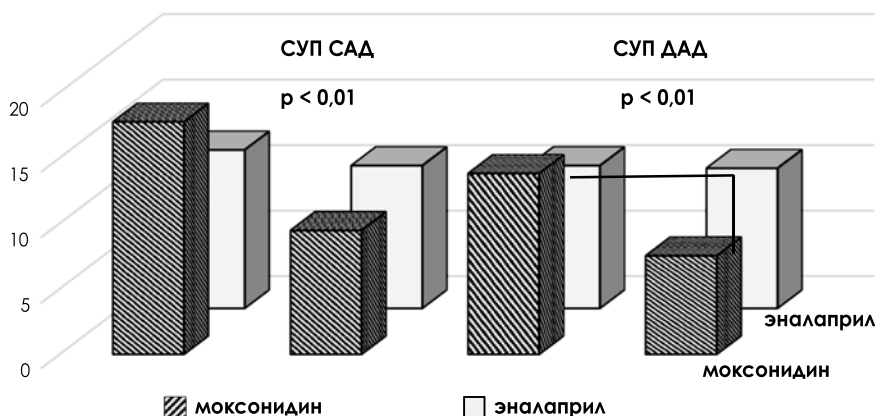


Рисунок 2. Динамика скорости утреннего подъема (СУП) САД и ДАД на фоне лечения моксонидином и эналаприлом.

норезистентностью. Целесообразно добавление препаратов этой группы при резистентной АГ, связанной с наличием ожирения. Несмотря на отсутствие в рекомендациях ESC данного класса препаратов среди основных, нет никаких оснований к отмене такой терапии пациентам, которые получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости [20].

В комментариях специалистов Российского кардиологического общества отмечено сожаление по поводу отсутствия в Европейских рекомендациях лечения неосложненных гипертонических кризов, которые чаще всего встречаются в клинической практике, подчеркивается необходимость использования научного и практического опыта перорального и сублингвального применения определенных медикаментов [21]. Необходимо отметить, что моксонидин входит в перечень пероральных препаратов, зарегистрированных для купирования гипертонических кризов, согласно приказу МЗ РФ № 549н от 07.08.2013 «Об утверждении требований к комплектации лекарственных препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».

В настоящее время в РФ зарегистрирован дженерик оригинального моксонидина под названием Моксонитекс (Moxonitex, компания «Сандоз»). Препарат производится на заводе Salutas Pharma (Германия) по высоким стандартам GMP. По биоэквивалентности Моксонитекс полностью эквивалентен оригинальному

моксонидину. Моксонитекс является самым доступным европейским препаратом, обеспечивающим высокую приверженность пациентов к лечению.

Заключение

У больных АГ в рамках МС применение моксонидина и эналаприла для коррекции АД показало сопоставимый эффект по изменению офисного, среднесуточного, среднедневного и средненочного АД с одинаковой частотой достижения целевого АД. Однако только моксонидин показал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД, уменьшал частоту ЧСС и величину ДП, что обеспечивает лучшую профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, моксонидин обладает церебропротективным действием, повышая индекс цереброваскулярной реактивности.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при выполнении данного исследования.

Список литературы

1. 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.
2. Ефанов А. Ю., Вякина Ю. А., Петрова Ю. А. и др. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией различного кардиоваскулярного риска (по данным регистра больных

- хроническими неинфекционными заболеваниями Тюменской области) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (3): 4–10.
3. Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Терапевтический архив, 2018 № 10. С. 14–22.
 4. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. Санкт-Петербург, «Медицинское издательство», 2008, 312 с.
 5. Чазова И. Е., Недогода С. В., Жернакова Ю. В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; IX (1), С. 3–57.
 6. Sharma AM, Wagner T. and Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // *Journal of Human Hypertension*, 2004, 18, 669–675.
 7. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Л. Г. Ратова от лица исследовательской группы. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: результаты исследования MERSY в России // Системные гипертензии, 2009, № 3, С. 22–24.
 8. Chazova I. E., Almazov V. A. and Shlyakh-to E. V. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, 8, 456–465.
 9. Topa E., Cikim A. S., Cikim K. et al. The Effect of Moxonidine on Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome // *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, 6 (5): 343–348.
 10. Ebinç H., Ozkurt Z. N., Ebin F. A. et al // Effects of Sympatholytic Therapy with Moxonidine on Serum Adiponectin Levels in Hypertensive Women // *Journal of International Medical Research*, 2008, 36, 80.
 11. Mukaddam-Daher S. An "I" on Cardiac Hypertrophic Remodelling: Imidazoline Receptors and Heart Disease // *Canadian Journal of Cardiology*, 2012, 28, 590–598.
 12. Pinthong D., Songsermsakul P., Rattana-chamnong P. and Kendall D. A. The effects of imidazoline agents on the aggregation of human platelets // *JPP* 2004, 56, 213–220.
 13. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Российский кардиологический журнал, 2017, С. 3–84.
 14. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. — слово за европейскими экспертами. Системные гипертензии. 2018; 15 (3), С. 6–10.
 15. Piha J. and Kaaja R. Effects of moxonidine and metoprolol in penile circulation in hypertensive men with erectile dysfunction: results of a pilot study // *International Journal of Impotence Research*, 2003, 15, 287–289.
 16. B. Williams, G. Mancia et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, ehy339, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339, published 25.08.2018.
 17. Горбунов В. М. Суточное мониторирование артериального давления // М., «Логосфера», 2015. 222 с.
 18. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы // М., «Бионика Медиа», 2015. 362 с.
 19. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Хирманов В. Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике // М., «Реофарм», 2004. 381 с.
 20. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 года (рабочая группа: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.), Российский кардиологический журнал, 2018, 23, № 12. С. 131–142.
 21. Небиеридзе Д. В., Гапон А. И., Ротарь О. П., Алиева А. С., Коростовцева А. С., Звартау Н. Э. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. Артериальная гипертензия. 2018; 24 (6). С. 602–622.

Для цитирования. Петелина Т. И., Жевагина И. А., Александрович Е. А. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом Л. И. Гапон, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, научный рук. отделения // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 17–22.



III Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии»



5-6 апреля 2019 г., г.Казань

Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии

Е. А. Собко, д.м.н., доцент, проф.¹, зав. отделением аллергологии²

И. В. Демко, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зав. легочно-аллергологическим центром²

И. А. Соловьева, к.м.н., доцент¹, врач-пульмонолог²

А. Ю. Крапошина, к.м.н., доцент¹, врач-пульмонолог²

Н. В. Гордеева, к.м.н., доцент¹, врач-пульмонолог²

О. П. Ищенко, к.м.н., ассистент¹, врач-аллерголог²

¹Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Features of arterial rigidity in patients with bronchial asthma depending from accompanying arterial hypertension

E. A. Sobko, I. V. Demko, I. A. Soloveva, A. Yu. Kraposhina, N. V. Gordeeva, O. P. Ishenko

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; Krasnoyarsk, Russia

Резюме

В статье рассматриваются изменения артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии. Цель исследования — изучить показатели артериальной ригидности у больных БА в зависимости от наличия артериальной гипертензии на фоне стандартной противовоспалительной терапии для ранней диагностики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Показано достоверное повышение артериальной ригидности, проявляющееся увеличением скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекса аугментации (ИА) у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения в сравнении с контролем. При изучении основных показателей артериальной ригидности в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии показано, что в группе больных с АГ изменения СПВА и ИА были более значимыми, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением. Повышение ИМТ способствует развитию артериальной ригидности у больных БА. Формирование артериальной ригидности связано с клинико-функциональными параметрами и гипоксией.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, артериальная ригидность, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны.

Summary

The article deals with changes in arterial rigidity in patients with bronchial asthma, depending on the presence of concomitant hypertension. The aim was to study the arterial rigidity parameters in patients with bronchial asthma depending on the presence of arterial hypertension on the standard antiinflammatory therapy for early diagnosis of complications of the cardiovascular system. A significant increase of arterial rigidity was shown, manifested by an increase in the pulse wave velocity in the aorta (AoPWV) and augmentation index (AIx) in patients with bronchial asthma of moderate and severe course in comparison with the control. In the study of the main indicators of arterial rigidity, depending on the presence or absence of hypertension, it was shown that in the group of patients with hypertension, changes in AoPWV and IA were more significant than in the group of patients with normal blood pressure. Increasing of BMI contributes to the development of arterial rigidity in patients with bronchial asthma. The formation of arterial rigidity is associated with clinical and functional parameters and hypoxemia.

Key words: bronchial asthma, arterial hypertension, arterial stiffness, augmentation index, pulse wave velocity.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости и социальными потерями при данной патологии [1, 2]. Целью лечения больных БА являются достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием [3, 4]. Масштабные исследования показали, что процент контролируемого течения БА имеет тенденцию к увеличению, но по-прежнему многие больные с БА переоценивают свой уровень контроля [5].

Тяжесть течения и прогноз при бронхиальной астме определяются вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов [6, 7]. Причиной, вызывающей изменения легочной гемодинамики при бронхиальной обструкции, является альвеолярная гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции [8]. Сосудистый ответ

на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в том числе цитокинами, факторами роста. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев. При этом структурные изменения эндотелиальных клеток сопровождаются нарушением их функциональной активности.

В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений является показатель ригидности центральных артерий, имеющих самостоятельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности. В литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению механических свойств артерий при БА, и многие функциональные аспекты до сих пор не изучены.

На сегодняшний день нет единого мнения ученых в отношении факторов, влияющих на ригидность сосудистой стенки. Возможными предикторами жесткости артерий в общей популяции названы возраст, уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, масса тела, С-реактивный белок, дисфункция эндотелия.

Имеется достаточно данных, свидетельствующих о важности определения ригидности артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. С одной стороны, избыточная ригидность отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой — существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [9].

При БА создаются условия для кардиоваскулярных нарушений и, в частности, для повышения ригидности артериального русла. К таким факторам относятся системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы, нейрогуморальная дисфункция и др. [10]. Значимым является то, что ригидность сосудов частично связана с эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся дисбалансом между высвобождением вазоактивных и вазоконстрикторных факторов. Нарушение функции эндотелия способно приводить к изменениям таких механических свойств артерии, как толщина и ригидность, что, в свою очередь, вызывает нарушения гемодинамики и может стать причиной серьезной кардиоваскулярной патологии [11].

Цель исследования — изучить показатели артериальной ригидности у больных БА в зависимости от наличия артериальной гипертензии на фоне стандартной противовоспалительной терапии для ранней диагностики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

Все исследования были выполнены с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО «КрасГМУ имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» (протокол № 20/2009 от 21 декабря 2009 года).

Исследования проводились на базе аллергологического отделения Красноярской краевой клинической больницы. В них участвовали пациенты с бронхиальной астмой персистирующего течения различной степени тяжести в возрасте от 18 до 70 лет с длительностью заболевания не менее шести месяцев. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, возраст более 18 и менее 70 лет с ранее установленным диагнозом бронхиальной астмы, подтвержденным данными спирометрии, бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ и > 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе,

коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии), злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, беременные и кормящие грудью женщины, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для решения поставленной цели было обследовано 320 человек: 250 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения; 30 больных БА легкого течения с контролируемым течением заболевания (группа сравнения) и 40 практически здоровых лиц.

Распределение больных с учетом степени тяжести заболевания представлено в табл. 1.

Первая группа — БА среднетяжелого течения, вторая группа — БА тяжелого течения нестероидозависимая (НСЗБА), третья группа — БА стероидозависимая (СЗБА); четвертая группа — БА легкого течения, контролируемая. В четвертую группу включены больные с легким контролируемым течением БА, получавшие регулярно противовоспалительную базисную терапию в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование. Все пациенты имели аллергическую форму заболевания.

В первую группу вошли 111 больных, среди них было 39 мужчин и 72 женщины, медиана возраста составила 42 [30; 52] года, медиана давности заболевания — 3 [1; 10] года. Во второй группе наблюдались 76 человек, из них мужчин — 16, женщин — 60, медиана возраста — 49 [44; 55] лет, медиана давности заболевания — 11 [4; 17] лет. В третьей группе было 63 человека, среди них мужчин — 14, женщин — 49, медиана возраста — 51 [45; 56] лет, медиана давности заболевания — 15 [9; 24] лет. В четвертую группу включены 30 пациентов с легким течением заболевания, среди них мужчин — 18, женщин — 12, медиана возраста — 22 [20; 26] года, медиана длительности заболевания — 7 [1; 13] лет.

В возрастной структуре пациенты с легким течением БА согласно классификации ВОЗ относились к группе молодого возраста (или возраст ранней зрелости, по ВОЗ, 21–35 лет), тогда как в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания преобладали пациенты зрелого возраста (36–60 лет по ВОЗ).

Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций β_2 -агонистов в сутки.

Исследования функции внешнего дыхания проводили на аппарате общей плетизмографии Erich Eger (Германия) с компьютерной спирометрией. Показатели выражались в абсолютных цифрах и в процентах от должной величины.

Неинвазивная артериография выполнялась на аппарате артериограф TensioClinic (прибор валидизирован в соответствии с международным протоколом ESH 2002). Оценка эластических и функциональных свойств аорты проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа TensioClinic (Венгрия). Рассчитывались основные характеристики артериальной ригидности: скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА). На кривой диастолического

Таблица 1
Общая характеристика больных бронхиальной астмой

Признаки		Единицы измерения	БА, среднетяжелое течение (n = 111)	НСЗБА (n = 76)	СЗБА (n = 63)	БА, легкое течение (n = 30)	Значимость различий
			1	2	3	4	
Пол	Мужской	Абс./%	39/35,1	16/21,1	14/22,2	18/60	p**1-2 = 0,040 p**1-3 = 0,074 p**1-4 = 0,014 p**2-3 = 0,886 p**2-4 = 0,001 p**3-4 = 0,005
	Женский	Абс./%	72/64,9	60/78,9	49/77,8	12/40	p**1-2 = 0,040 p**1-3 = 0,074 p**1-4 = 0,014 p**2-3 = 0,886 p**2-4 = 0,001 p**3-4 = 0,001
Возраст, лет		Ме [Q1; Q3]	42 [30; 52]	49 [44; 55]	51 [45; 56]	22 [20; 26]	p*1-2 = 0,001 p*1-3 < 0,001 p*1-4 < 0,001 p*2-3 = 0,181 p*2-4 < 0,001 p*3-4 < 0,001
Давность заболевания, лет		Ме [Q1; Q3]	3 [1; 10]	11 [4; 17]	15 [9; 24]	7 [1; 13]	p*1-2 < 0,001 p*1-3 < 0,001 p*1-4 = 0,072 p*2-3 = 0,014 p*2-4 = 0,010 p*3-4 < 0,001

Примечание: p* — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни; p** — различия между группами по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 -квадрат.

давления рассчитывались систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД в процентах) с учетом длительности периода изгнания и ЧСС, как показатели объемно-временного соотношения перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы по отношению друг к другу. Рассчитывали соотношение ИПС/ИПД, демонстрирующее преобладание одного индекса над другим и изменение значения систолической коронарной перфузии [12]. Индекс периода изгнания (ИПИ), характеризующий сократительную способность миокарда левого желудочка, рассчитывали по формуле [13]:

$$\text{ИПИ (мс)} = 1,65 \times \text{ЧСС} + \text{ПИЛЖ}.$$

Статистическая обработка осуществлена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Количественные значения представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала [Q₁; Q₃], где Q₁—25-й перцентиль, Q₃—75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными значениями и в виде процентных долей и их стандартных ошибок. В случае отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова-Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, в сравнительном анализе групп по количественным признакам использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп достоверность определялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Качественные признаки оценивали с помощью критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена или Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для прогнозирования изменения параметров артериальной ригидности при изменении факторных переменных использовался метод построения множественной линейной

регрессии. Математическое уравнение, оценивающее линию простой линейной регрессии: $y = a + bx$, где x — предиктор — независимая или объясняющая переменная; y — зависимая переменная или переменная отклика, которая расположено на линии оценки. Это есть значение, которое можно ожидать для y (в среднем), если известна величина x , она называется «предсказанное значение y »; a — свободный член (константа), т.е. значение y , в котором линия регрессии пересекает ось Y в случае, когда $x = 0$; b — угловой коэффициент (величина, на которую y увеличивается в среднем, если увеличивается x на одну единицу).

Результаты и обсуждение

Анализируя состояние механических свойств артерий у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения, показано достоверное повышение артериальной ригидности, проявляющееся увеличением скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекса аугментации (ИА) в сравнении с контролем (табл. 2).

Наблюдая за динамикой изменения показателя СПВА в зависимости от степени тяжести БА, мы установили, что увеличение артериальной жесткости нарастает в группе больных со стероидозависимой БА. Кроме того, в этой группе выявлено увеличение соотношения индексов коронарной перфузии ИПС/ИПД и показателя ИПИ, что свидетельствует об ухудшении коронарного кровотока.

Обращает на себя внимание высокая частота коморбидной патологии у больных БА — артериальная гипертензия (АГ) достоверно чаще регистрировалась у больных с тяжелым течением заболевания (НСЗБА и СЗБА) по сравнению с больными со среднетяжелым течением астмы ($47,3 \pm 5,7\%$, $69,8 \pm 5,8\%$ и $21,6 \pm 3,9\%$ соответственно).

Таблица 2
Показатели жесткости аорты по данным непрямой артериографии
у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести

Показатель	БА, среднетяжелое течение (n = 84)	НСБА (n = 63)	СБА (n = 54)	Контроль (n = 40)	Значимость различий
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	1	2	3	4	
СПВА, м/с	7,9 [6,7; 10,4]	8,7 [6,8; 11,4]	9,4 [7,7; 11,8]	6,9 [6,2; 7,7]	p1-2 = 0,390 p1-3 = 0,020 p2-3 = 0,200 p1-4 < 0,00 p2-4 = 0,320 p3-4 < 0,001
ИА, %	-43,7 [-56,1; -11,9]	-36,9 [-58,1; -17,3]	-20,6 [-47,1; -6,3]	-52,5 [-61,3; -36,7]	p1-2 = 0,840 p1-3 = 0,060 p2-3 = 0,080 p1-4 = 0,006 p2-4 = 0,007 p3-4 < 0,001
ИПС, %	45,5 [41,8; 48,7]	47,3 [43,6; 51,6]	48,8 [45,2; 51,4]	45,9 [43,5; 48,5]	p1-2 = 0,110 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,010 p1-4 = 0,400 p2-4 = 0,490 p3-4 = 0,016
ИПД, %	54,4 [51,2; 58,2]	52,9 [48,05; 57,41]	51,1 [48,5; 54,8]	54,0 [51,5; 56,5]	p1-2 = 0,200 p1-3 = 0,002 p2-3 = 0,130 p1-4 = 0,400 p2-4 = 0,490 p3-4 = 0,022
ИПС/ИПД, %	0,83 [0,71; 0,95]	0,89 [0,74; 1,06]	0,96 [0,83; 1,05]	0,85 [0,77; 0,94]	p1-2 = 0,180 p1-3 = 0,002 p2-3 = 0,140 p1-4 = 0,470 p2-4 = 0,490 p3-4 = 0,022
ИПИ, м/с	398,6 [388,6; 411,9]	403,7 [385,5; 413,8]	528,4 [490,7; 562,5]	401,1 [390,4; 416,9]	p1-2 = 0,480 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,080 p1-4 = 0,460 p2-4 = 0,960 p3-4 < 0,001

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

У всех больных АГ развилась на фоне БА (медиана длительности развития заболевания составила 6 [1, 12] лет). В группе больных с легким течением БА данная патология не встречалась.

С целью уточнения влияния сопутствующей БА артериальной гипертензии (АГ) на развитие артериальной ригидности пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 95 больных БА и АГ, среди них женщин — 74 (77,8 ± 4,3 %); мужчин — 21 (22,2 ± 4,3 %); медиана возраста — 53 [48; 57] года. Во вторую группу включены 105 человек, страдающих БА, без сопутствующей АГ, среди них женщин — 74 (70,5 ± 4,4 %); мужчин — 31 (29,5 ± 4,4 %); медиана возраста — 41 [30; 49] год. Группы были сопоставимы по половому признаку, но различались по возрасту (p < 0,01), в группе БА и АГ наблюдались пациенты более старшего возраста.

Патологическое повышение скорости пульсовой волны в аорте более 12 м/с у больных с АГ отмечено у 21 (22,1 ± 4,2 %) пациента, а в группе больных БА с нормальным АД (вторая группа) — у 17 (17,2 ± 3,6 %) больных ($\chi^2 = 1,16$; p = 0,281), тогда как среди здоровых такие значения

СПВА не регистрировались. Ускорение СПВА больше нормы (более 10 м/с) наблюдалось у 27 пациентов с БА и АГ (28,4 ± 4,6 %) чаще, чем у больных с нормальным АД — 8 человек (7,6 ± 2,6 %) ($\chi^2 = 11,75$; p < 0,001), и в 11,6 раза чаще, чем в группе контроля ($\chi^2 = 8,76$; p = 0,003).

При изучении основных показателей артериальной ригидности в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии отмечено, что в группе больных с АГ (первая группа) изменения СПВА и ИА были более значимыми, чем у пациентов без АГ (вторая группа) (табл. 3).

Вместе с тем отмечено, что увеличение СПВА наблюдалось в обеих группах в сравнении с контролем, тогда как индекс аугментации статистически значимо превышал значения контроля в группе больных БА и АГ (p < 0,001), а у больных с БА при отсутствии АГ наблюдалась только тенденция к его повышению (p = 0,120).

Уточнено влияние ИМТ на жесткость сосудистого русла, для чего было выделено две группы: в первую вошли 58 (29,0 ± 3,2 %) больных с нормальной массой тела (ИМТ 18,8–25,0 кг/м²), во вторую включены 142 (71 ± 3,2 %) человека с повышенным ИМТ (ИМТ выше 25 кг/м²). Полученные

Таблица 3
Показатели артериальной ригидности в зависимости
от наличия артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой

Показатель	Бронхиальная астма		Контроль (n = 40)	Значимость различий
	БА + АГ (n = 95)	БА (n = 105)		
	1	2		
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
СПВА, м/с	10,2 [7,8; 11,8]	7,4 [6,6; 9,4]	6,9 [6,1; 7,7]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,004
ИА, %	-19,7 [-43,5; -5,5]	-49,9 [-61,4; -23,9]	-52,8 [-65,2; -37,7]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,120

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

Таблица 4
Показатели артериальной ригидности в зависимости от ИМТ у больных бронхиальной астмой

Показатель	Бронхиальная астма		Контроль (n = 40)	Значимость различий
	ИМТ < 25 (кг/м²) (n = 58)	ИМТ > 25 (кг/м²) (n = 142)		
	1	2		
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
СПВА, м/с	7,3 [6,5; 9,8]	9,1 [7,4; 12,0]	6,9 [6,1; 7,7]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,010 p2-3 < 0,001
ИА, %	-46,5 [-62,6; -23,9]	-33 [-49,8; -10,1]	-52,8 [-65,2; -37,7]	p1-2 < 0,001 p1-3 = 0,574 p2-3 < 0,001

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

результаты указывают на то, что повышение ИМТ способствует развитию артериальной ригидности у больных БА, что подтверждается более значимым увеличением ИА и СПВА у пациентов второй группы (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ позволяет сделать выводы, что формирование артериальной ригидности связано с клинико-функциональными параметрами и гипоксемией (рис. 1). Так, установлены положительные корреляционные взаимосвязи в группе больных средне-тяжелой БА между клиническими проявлениями (частота дневных приступов удушья) и показателем СПВА ($r = 0,28$; $p = 0,009$), частотой использования КДБА и показателем СПВА ($r = 0,32$; $p = 0,003$), и отрицательная взаимосвязь между показателем СПВА и насыщением крови кислородом (SaO_2) ($r = -0,31$; $p = 0,006$); а в группе больных СЗБА (рис. 2) — между частотой дневных приступов удушья и показателем СПВА ($r = 0,28$; $p = 0,05$), показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ и ИА ($r = -0,35$; $p = 0,01$), что может свидетельствовать о влиянии бронхиальной обструкции и гипоксемии на увеличение показателей жесткости аорты.

Для прогнозирования изменения индекса аугментации и СПВА при изменении других переменных использовался метод построения множественной линейной регрессии. На первом этапе проводили построение регрессионных моделей.

Для прогнозирования изменения СПВА получена модель:

$$y = -101,693 + 4,394x_1 + 0,669x_2 - 0,439x_3,$$

где y — прогнозируемое значение СПВА, x_1 — индекс аугментации ($b = 4,394$), x_2 — возраст ($b = 0,669$), x_3 — давность заболевания ($b = -0,439$), константа равна $-101,693$.

При этом коэффициент детерминации равен $R^2 = 0,45$, что указывает на долю вариации значений СПВА, сложившуюся под влиянием указанных признаков.

Для прогнозирования изменения индекса аугментации получена модель:

$$y = 6,579 + 0,049x_1 + 0,088x_2 - 0,045x_3,$$

где y — прогнозируемое значение индекса аугментации, x_1 — СПВА ($b = 0,049$), x_2 — возраст ($b = 0,088$), x_3 — давность заболевания ($b = 0,045$), константа равна $6,579$.

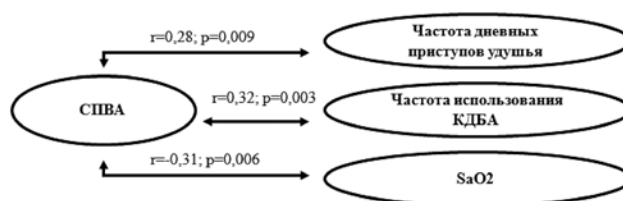


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между клиническими параметрами, уровнем SaO_2 и СПВА у больных БА среднетяжелого течения в период обострения.

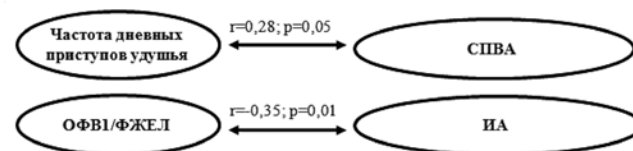


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между клиническими параметрами, показателями ФВД и основными параметрами артериальной ригидности у больных СЗБА.

При этом коэффициент детерминации равен $R^2 = 0,43$, т.е. влияние указанных признаков объясняет изменение индекса аугментации на 43 %.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что основными предикторными переменными для параметров артериальной ригидности являются возраст и давность заболевания. Кроме этого, отмечено значимое перекрестное прогностическое взаимовлияние между индексом аугментации и СПВА.

Учитывая доказанную прогностическую ценность показателей артериальной ригидности в общей популяции, целесообразно исследование жесткости арты у пациентов БА, особенно тяжелого течения, для уточнения уровня кардиоваскулярного риска.

Полученные результаты позволяют осуществить дифференцированный подход к оценке выраженности патологических изменений и клинических проявлений заболевания, ранней диагностике осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в целях оптимизации лечебно-профилактических мероприятий в индивидуальном мониторинге больных БА.

Список литературы

1. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Рос. аллерголог. журн.* 2008; 6: 3–14.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
3. Авдеев С.Н. Опросник ACQ — новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2011; 2: 93–99. doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287
4. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; 6: 81–87. doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
5. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов. *Пульмонология.* 2017; 3: 384–390. doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390
6. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериге Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогоина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 1: 12–19.
7. Schanen J. G., Iribarren C. R., Shahar E., Punjabi N. M., Rich S. S., Sorlie P. D., Folsom A. R. Asthma and incident cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Thorax.* 2005; 60 (8): 633–638.
8. Cella G., Saetta M., Baraldo S., Turato G., Papi A., Casoni G., Rigno M. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2005; 11 (4): 435–440.
9. Safar M. E. Arterial stiffness and peripheral arterial disease. *Adv. Cardiol.* 2007; 44: 199–211.
10. Budhiraja R., Tuder R. M., Hassoun P. M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109: 159–165.
11. Kampus P., Muda P., Kals J., Ristimäe T., Fischer K., Teesalu R., Zilmer M. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2006; 112 (1): 46–51.
12. Lannert A. The importance of arterial stiffness measurement. *TensioMed Arteriograph.* Budapest: Hungarian Arterial Stiffness Society, 2007. — 32 p.
13. Weber T., Auer J., O'Rourke M. F., Punzengruber C., Kvas E., Eber B. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart.* 2006; 92: 1616–1622.

Для цитирования. Собко Е.А., И.В. Демко, И.А. Соловьева А.Ю. Крапошина, Н.В. Гордеева, Ищенко О.П. Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 23–28.



Анонсы

21–23 марта 2019 года

Москва

**4-й Международный форум
АнтиКоагулянтной и антиагрегантной
Терапии (ФАКТplus2019)**

27–29 марта 2019 года

Москва

**VIII Московский международный форум
кардиологов и терапевтов**

29 марта 2019 года

Нижний Новгород

**Образовательный проект «Тромбозы и
тромбоэмболии в практике врачей разных
специальностей» (ОПТИМА – 2019)**

Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни

О. В. Зимницкая, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, врач-кардиолог профессорской клиники

М. М. Петрова, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, врач-кардиолог профессорской клиники

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Features of endothelial dysfunction in essential hypertension

O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

В настоящем обзоре подробно описаны механизмы развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью, перечислены факторы риска, приводящие к эндотелиальной дисфункции, диагностические маркеры эндотелиальной дисфункции; дано представление об эндотелиальных прогениторных клетках, которые обладают способностью регенерировать поврежденный эндотелий. Приводятся данные собственных исследований авторов, оценивавших степень выраженности эндотелиальной дисфункции с помощью таких маркеров, как sPECAM-1, проводивших исследование эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с разными стадиями и степенями артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, sPECAM-1, копеппин, вазопрессин, эндотелиальная дисфункция, эндотелиальные прогениторные клетки.

Summary

This review was described in detail the mechanisms of endothelial dysfunction development in patients with essential hypertension, lists the risk factors leading to endothelial dysfunction, diagnostic markers of endothelial dysfunction, and gives an idea of endothelial progenitor cells that can regenerate damaged endothelium. The data of the authors' own studies were presented evaluating the severity of endothelial dysfunction with the help of such markers as sPECAM-1. The authors were conducted studies of endothelial progenitor cells in patients with different stages and degrees of arterial hypertension.

Key words: essential hypertension, sPECAM-1, copeptin, vasopressin, endothelial dysfunction, endothelial progenitor cells.

Гипертоническая болезнь (ГБ) в Российской Федерации (РФ) и во всем мире является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это объясняется не только широким распространением гипертонической болезни, но и тем, что ее осложнениями являются раннее развитие атеросклероза вследствие дисфункции эндотелия, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая сердечная недостаточность, нефросклероз, расслаивающая аневризма аорты, хроническая почечная недостаточность [24].

По данным проводимого в исследования ЭССЕ РФ, распространенность артериальной гипертензии в РФ составляет 44 %, при этом эффективно лечатся только 53,5 % женщин и 41,4 % мужчин [2]. Таким образом, распространенность артериальной гипертензии (АГ) в РФ сопоставима с распространенностью АГ в большинстве европейских стран (30–45 %), но превышает распространенность АГ в США (29 %) и Англии (30 %) [24]. В Красноярском крае распространенность АГ составляет 49 %, что несколько превышает среднероссийские показатели [4].

Эндотелиальная дисфункция

Ключевым звеном патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [5, 7]. Эндотелий является эндокринным органом, состоящим из метаболически активных клеток, синтезирующим целый ряд биологи-

чески активных веществ (вазоконстрикторы, вазодилаторы, прокоагулянты, антикоагулянты, фибринолитики, антифибринолитические вещества, медиаторы воспаления). Эти биологически активные вещества поддерживают равновесие между такими взаимоисключающими процессами, как вазодилатация и вазоконстрикция, выработка провоспалительных и противовоспалительных факторов, усиление и подавление агрегации тромбоцитов. До тех пор, пока баланс между этими противодействующими силами сохраняется, эндотелий функционирует нормально [12, 13, 25, 26]. В нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождаются низкие уровни оксида азота для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия сосудов [15]. В физиологических условиях эндотелиальные клетки обеспечивают непрерывную регуляцию тонуса сосудов, артериального давления, пролиферации гладкомышечных клеток, миграции лейкоцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов, поддержку антикоагулянтного и анти-тромботического баланса [29].

Оксид азота (NO) — биологически активный летучий газ, обладающий низкой молекулярной массой и липофильными свойствами. Благодаря своим липофильным свойствам оксид азота легко проникает через мембраны клеток [12]. Оксид азота синтезируется в эндотелиальных клетках из L-аргинина под действием NO-синтазы

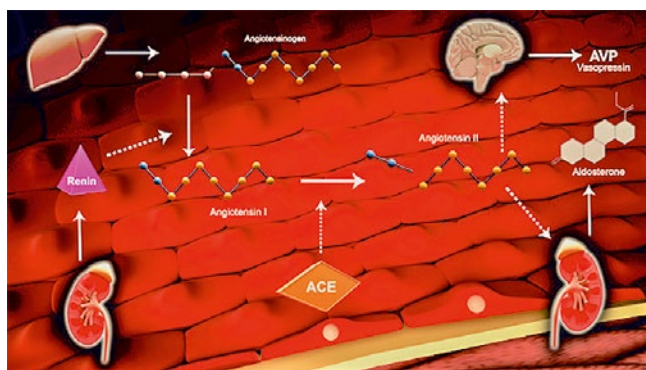


Рисунок 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

(NOS) в присутствии кислорода и кофермента никотинамидадениндинуклеотид-фосфата (НАДФ). Оксид азота является самым мощным эндогенным вазодилатором [19]. В 1980 году R. Furchgott и R. Zavadski установили, что оксид азота является эндотелиальным фактором расслабления. А в 1998 году исследователям F. Murad, R. Furchgott и L. Ignarro за установление функциональной роли оксида азота в работе сердечно-сосудистой системы была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [1].

Основными функциями оксида азота являются: вазодилатация; ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов; торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток; подавление экспрессии молекул адгезии и проатерогенных, провоспалительных цитокинов [15, 17, 29]. Оксид азота, синтезируемый в эндотелиальных клетках сосудов, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и активирует в них гуанилатциклазу. Под действием гуанилатциклазы гуанозинтрифосфат (ГТФ) превращается в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Циклический ГМФ снижает концентрацию внутриклеточного кальция, что вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатацию [5]. Повышение цГМФ подавляет миграцию гладкомышечных клеток сосудов [16].

При нарушении баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами развивается эндотелиальная дисфункция. При эндотелиальной дисфункции происходит снижение синтеза вазодилатирующих факторов, таких как NO и простагландин, и увеличение продукции факторов вазоконстрикции (эндотелин-1, тромбоксан-A2), экспрессия молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и лейкоцитов, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [8, 15, 20]. Причинами развития эндотелиальной дисфункции являются: повреждение эндотелия свободными радикалами, дислипидемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия [15]. При эндотелиальной дисфункции происходит активация эндотелия, который начинает экспрессировать молекулы клеточной адгезии [20].

При ГВ наблюдается хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая приводит к секреции большого количества ренина

клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Схема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы представлена на рис. 1.

Таким образом, при гипертонической болезни синтезируется большое количество ренина, который через каскад реакций приводит к продукции большого количества мощного вазоконстриктора ангиотензина II. Ангиотензин II, стимулируя AT1Rc рецепторы, запускает синтез эндотелина-1 в эндотелиальных клетках. Стимулируя AT1Rc гладкомышечных клеток сосудов, ангиотензин II вызывает сокращение гладкомышечных клеток. Через стимуляцию AT2Rc ангиотензин II вызывает повышение синтеза оксида азота эндотелиоцитами [15, 34]. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, активирует воспаление и выработку провоспалительных и проатерогенных цитокинов, стимулирует рост и пролиферацию, способствует лейкоцитарной адгезии, повышению адгезивного потенциала эндотелия [12], стимулирует синтез вазопрессина и альдостерона, вызывает инактивацию брадикинина [14]. При снижении продукции вазодилаторов эффекты ангиотензина II способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний [12]. В экспериментах на сосудистых клетках было установлено, что ангиотензин II стимулирует образование свободных радикалов, которые инактивируют оксид азота и, таким образом, запускают механизм развития эндотелиальной дисфункции [39].

В литературе описано много маркеров функционального состояния эндотелия: оксид азота, С-реактивный белок, эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, VEGF-A), молекула клеточной адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа (sPECAM-1), фактор Виллебранда [25, 28].

sPECAM-1

Молекулы клеточной адгезии — гликопротеины, пронизывающие плазматическую мембрану и экспрессирующиеся на многих клетках. Функция молекул адгезии заключается в обеспечении механического взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, лимфоцитами и моноцитами [3]. Молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа относится к суперсемейству иммуноглобулинов [22].

Существуют две формы молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа:

- 1) мембраносвязанная форма — PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule-1);
- 2) растворимая форма — sPECAM-1 (soluble Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1).

Мембраносвязанная форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа является гликопротеином размером 130 кДа, встроенным в мембрану эндотелиальных клеток и тромбоцитов (Ribeiro F., 2009) [36]. Молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа (PECAM-1) являются поверхностными рецепторами эндотелиальных клеток. Их основная роль заключается в поддержании целостности сосудистой

стенки. PECAM-1 (CD 31) является общепризнанным маркером эндотелиальных клеток [32]. Растворимая форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа (sPECAM-1) имеет цитоплазматический хвост, не прикреплена к мембране клеток и на 5–10 кДа меньше размером, чем мембраносвязанная форма. Эндотелиальные клетки в физиологических условиях практически не экспрессируют молекулы клеточной адгезии. Только при действии повреждающих факторов на эндотелий сосудов эндотелиальные клетки начинают экспрессировать в большом количестве молекулы клеточной адгезии. PECAM-1 обеспечивает миграцию лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, является маркером нормальной и опухолевой васкуляризации [3].

Существуют много лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелин-1, С-реактивный белок, фактор Виллебранда, фактор роста эндотелия сосудов (СЭФР, VEGF), молекула клеточной адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа (sPECAM-1) [25].

В ходе наших исследований, проведенных на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», установлено, что особенностями эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии являются повышение уровня sPECAM-1, повышение процента циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфоцитарной фракции. У пациентов с ГБ II–III стадии по сравнению с контрольной группой статистически значимо ($p = 0,035$) выше уровень sPECAM-1. Нами установлена взаимосвязь между уровнем молекул клеточной адгезии sPECAM-1 и уровнем общего холестерина ($r = 0,606$), между уровнем sPECAM-1 и ХС ЛПНП ($r = 0,574$) [9].

В 2014 году китайский ученый Y. Song *et al.* провел исследование уровня sPECAM-1 в плазме крови у 147 пациентов с острым атеросклеротическим церебральным инфарктом, поступивших в стационар, и у 114 обследуемых контрольной группы. Уровень sPECAM-1 у пациентов с острым атеросклеротическим церебральным инфарктом был статистически значимо выше, чем у испытуемых контрольной группы ($p = 0,04$) [38].

Эндотелиальные прогениторные клетки и слущенные эндотелиоциты

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) представляют собой клетки — предшественники эндотелиальных клеток, находящиеся в костном мозге. При ишемии и повреждении эндотелия запускается каскад реакций, обеспечивающих мобилизацию ЭПК из костного мозга, их направленную миграцию к месту повреждения эндотелия, встраивание в зоны ишемии и поврежденного эндотелия. После встраивания эндотелиальных прогениторных клеток в зоны поврежденного эндотелия происходит дифференцировка ЭПК в зрелые эндотелиоциты [35].

Главными стимулирующими факторами мобилизации ЭПК из костного мозга являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), стромальный фактор-1

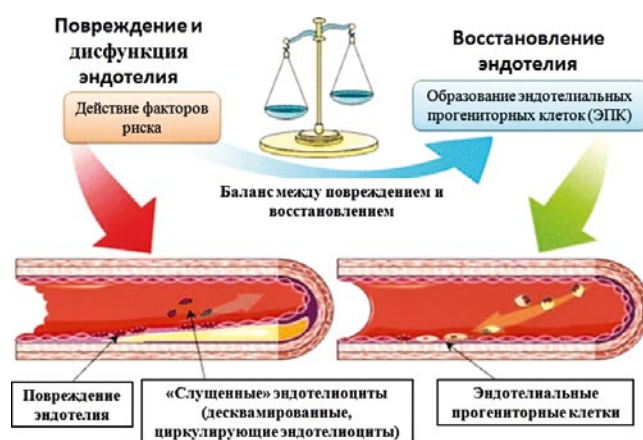


Рисунок 2. ЭПК и слущенные эндотелиоциты из статьи Fadini G. P. 'Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology' с адаптацией.

(SDF-1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эстрогены (Caiado F., 2012) [110]. В периферической крови эндотелиальные прогениторные определяются в составе фракции мононуклеаров [30]. С возрастом количество и функциональная активность ЭПК уменьшаются [6]. На поверхности ЭПК экспрессируются разные группы маркеров: 1) маркеры стволовых клеток (CD 34, CD 133); 2) маркеры эндотелиальных клеток (CD 31, CD 144, фактор фон Виллебранда), а также рецептор фактора роста эндотелия сосудов второго типа (VEGFR 2), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), тирозинкиназный рецептор 2 (Tie-2), рецептор домена киназной вставки (KDR) [35, 40].

В настоящее время считается, что при действии на стенку сосуда механических (высокое артериальное давление), химических (высокий уровень глюкозы крови) и других повреждающих факторов происходит отделение эндотелиоцитов от сосудистой стенки и попадание их в кровоток. Эти эндотелиоциты называются слущенными эндотелиоцитами. У здоровых лиц низкий уровень слущенных эндотелиоцитов в периферической крови. В здоровом организме существует баланс между повреждением и восстановлением эндотелия (рис. 2) Увеличение количества слущенных эндотелиоцитов в периферической крови наблюдается при прогрессировании эндотелиальной дисфункции, при любом повреждении стенки сосуда [31].

Циркулирующие в периферической крови ЭПК рассматриваются как маркеры эндотелиальной дисфункции и субклинического атеросклероза [18].

В ходе нашего исследования установлено, что процент ЭПК (фенотип $CD 31^+CD 133^+$) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ второй степени ($p = 0,013$) и у пациентов с ГБ третьей степени статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,008$). Различий по проценту ЭПК от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ второй и третьей степени не выявлено ($p = 0,721$). Кроме того, установлено, что процент слущенных эндотелиоцитов (фенотип $CD 31^+CD 133^-$) от общего количества клеток лимфоцитарной фракции у пациентов с ГБ второй ($p = 0,008$) и третьей степени статистически значимо выше,

чем у здоровых лиц ($p = 0,019$). До сих пор ведутся дискуссии о том, какой уровень ЭПК (высокий или низкий) в периферической крови является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Мы считаем, что повышение процента ЭПК в периферической крови при ГБ свидетельствует о компенсаторной реакции организма в ответ на развитие дисфункции эндотелия, а повышение процента слущенных эндотелиоцитов — о повреждении эндотелия [10].

Вазопрессин и копептин

Вазопрессин (антидиуретический гормон, аргинин-вазопрессин, АДГ) как гормон, приводящий к задержке воды в организме, при недостаточной секреции которого развивается сахарный диабет, был известен давно. Но только недавно был найден способ определять уровень вазопрессина в плазме крови человека. В 2007 году S. Q. Khan *et al.* предложили оценивать уровень вазопрессина в крови по его производному — копептину. Копептин является С-концевым фрагментом прогормона вазопрессина (Протасов В. Н., 2014) [21]. Копептин секретируется в кровь в эквивалентном вазопрессину количестве, но, в отличие от вазопрессина, копептин стабилен в плазме крови и сохраняется в крови в течение нескольких суток [33]. Таким образом, по концентрации копептина можно судить о концентрации вазопрессина в плазме крови.

В проведенном нами исследовании сравнивался уровень копептина в плазме крови у практически здоровых добровольцев и пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии в возрасте от 40 до 70 лет. В ходе нашего исследования впервые установлено, что уровень копептина в плазме крови у пациентов с ГБ II–III стадии статистически значимо выше, чем у практически здоровых добровольцев. Это может свидетельствовать о том, что при ГБ секреция вазопрессина в кровь увеличивается, он способствует задержке воды в организме и вызывает вазопрессорный эффект, что усугубляет течение гипертонической болезни. Таким образом, копептин, отражающий уровень вазопрессина, выступает в роли нового маркера развития гипертонической болезни. Нами была установлена значимая прямая корреляция между уровнем копептина и уровнем триглицеридов ($r = 0,380$; $p = 0,024$), между уровнем копептина и уровнем холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($r = 0,381$; $p = 0,024$). Это свидетельствует о взаимосвязи вазопрессина с липидным обменом [11].

В 2009 году американские ученые из клиники Мейо U. Saleem *et al.* установили прямую статистически значимую корреляцию между уровнем копептина и уровнем триглицеридов [37].

Таким образом, на основании данных литературы и собственных исследований можно выделить следующие особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью: повышение уровня sPESAM-1; повышение процента циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и слущенных эндотелиоцитов от общего количества клеток лимфо-

цитарной фракции; снижение эндотелийзависимой вазодилатации. Понимание факторов риска развития эндотелиальной дисфункции, механизмов, лежащих в основе развития эндотелиальной дисфункции, понимание роли вазопрессина в развитии гипертонической болезни позволит проводить патогенетическое лечение гипертонической болезни и разрабатывать лекарственные препараты, воздействующие на разные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

- Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004; 4: 114–118.
- Бойцов С.А., Баланова С.А., Шальнова С.А. [и др.] Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14.
- Гилязова Г.И., Мухоморова И.С., Руденко Ю.А. [и др.] Роль молекул адгезии в иммунном ответе // Вестник молодого ученого. 2012; 2: 21–27.
- Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. [и др.] Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (6): 551–559.
- Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. [и др.]; под ред. П.А. Лебедева. — Самара: ООО «Офорт», 2010. — 192 с.
- Драпкина О.М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста / О.М. Драпкина, Б.А. Манджиева. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (5): 72–79.
- Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н. [и др.] Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 50 (5): 54–60.
- Замечник Т.В., Рогова Л.Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки. Вестник новых медицинских технологий. 2012; 19 (2): 393–394.
- Зимницкая О.В., Малиновская Н.А., Петрова М.М., Самина А.Б. Мобилизация эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 95 (5): 39–44.
- Зимницкая О.В., Петрова М.М. Новые данные о локализации V2-рецептора вазопрессина у пациентов с гипертонической болезнью 2–3-й степени и здоровых лиц. Кардиология. 2018; 5: 42–49.
- Зимницкая О.В., Петрова М.М. Уровень копептина в плазме крови у пациентов с гипертонической болезнью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (1): 20–26.
- Инжутова, А.И., Петрова М.М. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Проблемы женского здоровья. 2011; 6 (1): 59–66.
- Ковалева Ю.А., Ефремова О.А., Шелест Б.А. [и др.] Дисфункция эндотелия в динамике лечения больных с ишемической болезнью и ожирением. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 26 (11): 52–57.
- Кокорин В.А., Люсов В.А., Шайдук О.Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейроморфальных систем у больных инфарктом миокарда. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 14 (10): 37–43.
- Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. [и др.] Дисфункция сосудистой стенки при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013; 90 (2): 165–170.
- Лилли Л. Патология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли. Пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2010. — 672с.
- Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. [и др.] Мобилизация эндотелиальных прогениторных клеток после проведения эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2014; 4: 35–42.

18. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М. [и др.] Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2015; 18 (1): 24–32.
19. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова, Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 4. — С. 7–11.
20. Попова, Л. А., Ваизова О. Е. Современные представления о сосудах эндотелии с позиции общей теории систем (часть I). Фундаментальные исследования. 2011; 10: 354–358.
21. Протасов В. Н., Скворцова А. А., Кошкин Д. Е. [и др.] Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2014; 9 (4): 100–107.
22. Титов В. С., Лазаренко В. А., Бобровская Е. А. Адгезионная дисфункция эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом до и после оперативного вмешательства. Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Управление, вычислительная техника, информатика Медицинское приборостроение. 2015; 1: 79–85.
23. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. [и др.] Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12.
24. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015; 10 (1): 3–30.
25. Якушин С. С., Филиппов Е. В. Значение оценки эндотелиальной функции на популяционном уровне (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Наука молодых. 2013; 3: 48–55.
26. Barac A., Campia U., Panza J. A. Methods for evaluating endothelial function in humans. Hypertension. 2007; 49 (4): 748–760.
27. Caiado F., Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012; 5: 4. Doi: 10.1186/1755-1536-5-4.
28. Daiber A., Steven S., Weber A. [et al.] Targeting vascular (endothelial) dysfunction // Br J Pharmacol. — 2016. — doi: 10.1111/bph.13517.
29. Dinh Q. N., Drummond G. R., Sobey C. G. [et al.] Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014. doi: 10.1155/2014/406960.
30. Ebner P., Picard F., Richter J. [et al.] Accumulation of VEGFR-2+/CD 133+ cells and decreased number and impaired functionality of CD 34+/VEGFR-2+ cells in patients with SLE. Rheumatology. 2010; 49 (1): 63–72.
31. Fadini G. P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. Cardiovasc. Res. 2010; 87 (1): 12–21.
32. Jiang L., Lin L., Li R. [et al.] Dimer conformation of soluble PECAM-1, an endothelial marker. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2016; 77 (Pt A): 102–108.
33. Lukaszuk E., Malyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. Adv Med Sci. 2015; 60 (2): 335–341.
34. Mendoza A., Lazartigues E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2015; 9 (4): 201–208.
35. Peng J., Liu J., Ma Q. L. Dysfunctional endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: role of NADPH oxidase. J Cardiovasc Pharmacol. 2015; 65 (1): 80–87.
36. Ribeiro F., Alves A. J., Teixeira M. [et al.] Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // Rev. Port. Cardiol. — 2009. — Vol. 28, № 10. — P. 1121–1151.
37. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N. G. [et al.] Plasma carboxy-terminal pro-vasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (7): 2558–2564.
38. Song Y., Li Q., Long L. [et al.] Asn563Ser polymorphism of CD31/PECAM-1 is associated with atherosclerotic cerebral infarction in a southern Han population. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014; 18 (11): 15–20.
39. Wattanapitayakul S. K., D. M. Weinstein D. M., Holycross B. J. [et al.] Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. FASEB J. 2000; 14 (2): 271–278.
40. Yoon J. W., Jang I. H., Heo S. C. [et al.] Isolation of Foreign Material-Free Endothelial Progenitor Cells Using CD31 Aptamer and Therapeutic Application for Ischemic Injury. PLoS One. 2015; 10 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0131785.

Для цитирования. Зимницкая О. В., Петрова М. М. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни отделения // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 29–33.



2-5 2019
АПРЕЛЯ ВДНХ ЭКСПО УФА

#медицинскийфорумуфа

#медвыставкауфа

#бvk

• IV Медицинский Форум

**НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ
БАШКОРТОСТАН**

• Специализированная
выставка

БVK БАШКИРСКАЯ
ВЫСТАВОЧНАЯ
КОМПАНИЯ

+7(347)246-42-44, 246-42-72 www.nzrb.bvkexpo.ru med@bvkexpo.ru vk.com/public139062987 medvystavkaufa1 medvystavkaufa

Динамика течения и приверженности к лечению при консервативном и хирургическом лечении хронической ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии

Д. А. Яхонтов, д.м.н., проф., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета

А. В. Звонкова, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей

ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Dynamics of course and adherence to treatment in conservative and surgical treatment of chronic coronary artery disease connected with hypertension

D. A. Yakhontov, A. V. Zvonkova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Целью данного исследования было сравнение динамики клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), включающей препараты, улучшающие прогноз чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в комбинации с ОМТ у больных со стабильной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией I–II степени в ходе проспективного наблюдения. В исследование были включены 125 мужчин в возрасте 50–75 лет. В основную группу (ЧКВ со стентированием + ОМТ) вошли 78 человек в возрасте $61,5 \pm 8,5$ года; в группу сравнения (ОМТ) — 47 человек в возрасте $63,5 \pm 7,1$ года. По возрасту и частоте основных кардиоваскулярных факторов риска больные достоверно не различались. Также больные обеих групп достоверно не различались по функциональному классу стенокардии, длительности ишемического и гипертонического анамнеза, частоте перенесенного инфаркта миокарда и функциональному классу ХСН. Через год наблюдения достоверных различий динамики морфометрических и функциональных параметров миокарда в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечено не было. Полностью приверженными к лечению оставались 64 (51,2%) больных, в том числе 42 в основной группе и 22 в группе сравнения. Наибольшая приверженность обнаружена у пациентов моложе 60 лет. Основной причиной низкой приверженности было отсутствие понимания необходимости приема препаратов при хорошем самочувствии и нормальных значениях артериального давления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, коронароангиография, эхокардиография, ЧКВ со стентированием, оптимальная медикаментозная терапия, приверженность к лечению.

Summary

The purpose of this study was to compare the clinical status, myocardial morphofunctional parameters and adherence to treatment on the background of optimal drug therapy (ODT), including agents improve the prognosis and percutaneous coronary intervention (PCI) in combination with ODT in patients with stable coronary artery disease in combination with hypertension grade 1–2 during prospective observation. The study included 125 men aged 50–75 years. The main group (PCI with ODT) included 78 patients aged 61.5 ± 8.5 years; the comparison group (ODT) includes 47 patients aged 63.5 ± 7.1 years. Patients did not significantly differ in age and frequency of major cardiovascular risk factors. Both groups' patients also did not significantly differ in the angina functional class, of ischemic and hypertensive history duration, myocardial infarct frequency and HF functional class. After a year of observation, there were no significant differences in myocardium morphometric and functional parameters in both groups patients against the background of the treatment. 64 (51.2%) patients, 42 in the main group and 22 in the comparison group, remained fully adherent to treatment. Greatest commitment found in patients younger than 60 years. The main reason of low adherence was a lack of understanding of the need medication taking with good health and normal blood pressure (BP).

Key words: stable coronary artery disease, arterial hypertension, coronary angiography, echocardiography, PCI with stenting, optimal drug therapy, treatment adherence.

Введение

Ведущей причиной заболеваемости и инвалидизации населения экономически развитых стран являются различные проявления хронической ишемической болезни сердца (ИБС), прежде всего стабильная стенокардия [4]. В Российской Федерации, по данным Федеральной службы государственной статистики (2016), почти 8 млн человек страдают ИБС, при этом у трети из них имеется стабильная стенокардия [10].

Артериальная гипертензия является не только самостоятельной нозологической формой, но и одним из ведущих факторов риска развития ИБС. Нарушения нейрогуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) при ИБС, в свою очередь, могут способствовать формированию АГ [7]. Сочетание ИБС с АГ приводит к существенному ухудшению долгосрочного прогноза [9, 11].

Медикаментозная и инвазивная (ЧКВ и коронарное шунтирование — КШ) терапия представляют собой две тактики лечения больных хронической ИБС и АГ. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), β -адреноблокаторов положительно влияет на отдаленный прогноз у больных стабильной стенокардией и АГ [1, 2, 3], при этом одной

из сложных задач в настоящее время является сохранение и поддержание высокой приверженности пациента к терапии, так как несоблюдение рекомендаций или самостоятельное изменение схемы лечения могут привести к прогрессированию заболевания.

Несмотря на успехи медикаментозной терапии, для лечения больных ИБС в последнее время все чаще используется ЧКВ. В ряде проспективных и эпидемиологических исследований, касающихся лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС), доказана эффективность использования ранней инвазивной тактики, влияющей на прогноз жизни. С течением времени ЧКВ стало рутинной процедурой и у пациентов с хроническими формами ИБС [8], однако приоритет ЧКВ по сравнению с консервативной тактикой у больных стабильной формой ИБС не всегда очевиден.

Серия исследований (COURAGE, BARI 2D и др.) показала, что у больных стабильной стенокардией стентирование коронарных артерий по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией устраняет или снижает выраженность симптомов стенокардии, но не влияет на смертность, частоту развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и госпитализаций [2, 3].

Целью данного исследования было сравнение динамики клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению на фоне ОМТ, включающей препараты, улучшающие прогноз, и ЧКВ в комбинации с ОМТ у больных стабильной ИБС в сочетании с АГ в ходе открытого проспективного наблюдения.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены больные стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертонией — мужчины среднего и пожилого возраста (50–75 лет) после ангиопластики со стентированием на фоне ОМТ (основная группа) и получавшие только ОМТ (группа

сравнения). Диагноз стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК) выставлен по классификации Канадской ассоциации кардиологов, АГ I–II степени — согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ, 2013).

Критериями исключения были ОКС (ИМ) давностью менее 6 месяцев, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, постоянная фибрилляция предсердий, ХСН выше III ФК NYHA, симптоматические АГ, сахарный диабет, активный онкологический процесс, анемия, обострение инфекционного заболевания, ХБП III стадии и выше.

У всех больных регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях и проводили эхокардиографию с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ), размеров полостей сердца и коронароангиографию (КАГ) с оценкой состояния коронарного русла.

Также проводилась оценка классических факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

При определении показаний к проведению ЧКВ со стентирова-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных

Показатель	Основная группа, n = 78	Группа сравнения, n = 47	p
Возраст, лет	61,5 ± 8,5	63,5 ± 7,1	> 0,05
Количество больных с избыточной массой тела	31 (39,7%)	15 (31,9%)	> 0,05
Ожирение I степени	31 (39,7%)	21 (44,6%)	> 0,05
Ожирение II степени	5 (6,5%)	2 (4,3%)	> 0,05
Ожирение III степени	1 (1,4%)	2 (4,3%)	> 0,05
Количество больных с АГ	69 (88,4%)	43 (91,4%)	> 0,05
Давность АГ, лет	11,2 ± 0,4	9,5 ± 0,8	> 0,05
Курение, кол-во больных	52 (66,6%)	26 (55,3%)	> 0,05
Наследственность по АГ	23 (29,5%)	21 (44,6%)	> 0,05
Наследственность по ИБС	55 (70,5%)	28 (59,6%)	> 0,05
Длительность стенокардии, лет	4,3 ± 0,7	4,5 ± 0,4	> 0,05
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	36 (46,2%)	19 (40,4%)	> 0,05
Исходный ФК стенокардии напряжения	I — 21 (26,9%) II — 34 (43,6%) III — 23 (29,5%)	I — 11 (23,4%) II — 22 (46,8%) III — 14 (29,8%)	
Исходный ФК ХСН (NYHA)	I — 13 (16,7%) II — 55 (70,5%) III — 10 (12,8%)	I — 11 (23,3%) II — 28 (59,6%) III — 8 (17,1%)	

нием руководствовались рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2013 года [6].

В качестве антиагрегантной терапии (ААТ) всем пациентам из группы консервативного лечения назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел при противопоказаниях к назначению АСК. Пациенты, подвергнутые ЧКВ, получали двухкомпонентную ААТ — АСК с клопидогрелем. Помимо ААТ пациенты обеих групп получали β-адреноблокаторы, ИАПФ (АРА), статины, по показаниям — блокаторы медленных кальциевых каналов, пролонгированные нитраты, метаболические препараты.

Для оценки приверженности к лечению использовался опросник — шкала Мориски-Грина, являющийся клинико-психологической тестовой методикой, предназначенной для предварительной оценки и скрининга приверженности к лечению в повседневной врачебной практике [5]. Опросник включает четыре вопроса, на которые пациент отвечает «да» или «нет». Ответ «да» оценивается

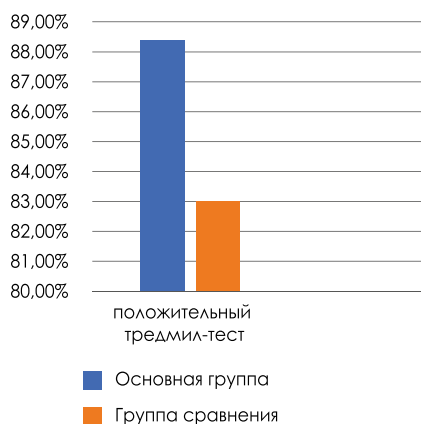


Рисунок 1. Число больных с положительной нагрузочной пробой при включении в исследование.

в 0 баллов, ответ «нет» — в 1 балл. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла; больные, набравшие 2 балла, — не приверженными к лечению; набравшие 3 балла, — недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по неприверженности.

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (р), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены мужчины в возрасте 50–75 лет. В основную группу (ЧКВ со стентированием + ОМТ) вошли 78 человек в возрасте $61,5 \pm 8,5$ года, в группу сравнения (ОМТ) — 47 человек в возрасте $63,5 \pm 7,1$ года. По возрасту, частоте избыточной массы тела, курения, на-

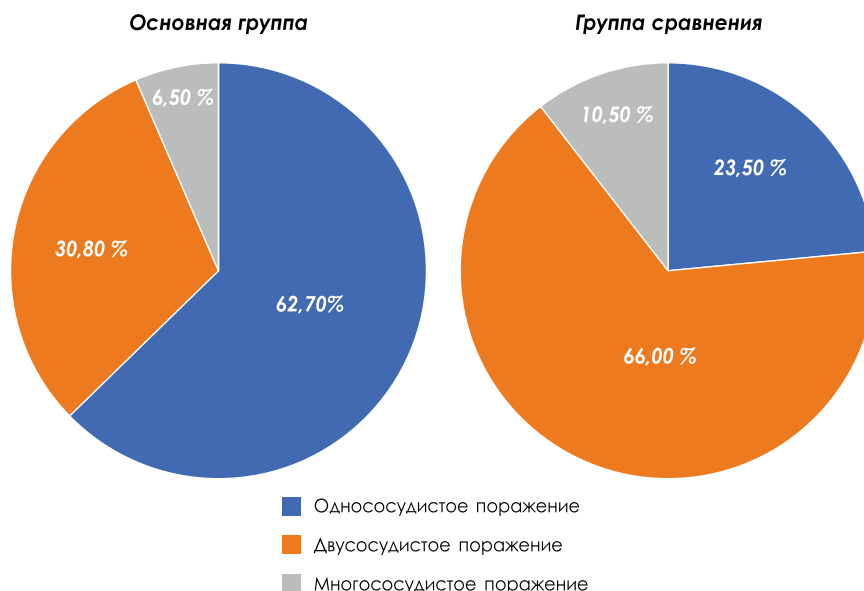


Рисунок 2. Ангиографическая характеристика коронарного русла.

личию семейного кардиоваскулярного анамнеза больные достоверно не различались (табл. 1). Также больные обеих групп достоверно не различались по функциональному классу стенокардии, степени АГ, длительности ишемического и гипертонического анамнеза, частоте перенесенного ИМ и выраженности ХСН.

Более 80% пациентов перед проведением КАГ выполнена нагрузочная проба (тредмил-тест), оказавшаяся положительной у 88,2% пациентов основной группы и 82,9% пациентов группы сравнения (рис. 1)

Анализ ангиографических показателей обнаружил в основной группе преобладание больных с однососудистым поражением и уровнем

стеноза коронарных артерий более 70%, в группе сравнения — преобладание больных с двусосудистым поражением (рис. 2), при этом стеноз коронарного русла более 70% имел место в 83,7% случаев. Больным группы сравнения эндоваскулярное вмешательство не проводилось в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов в труднодоступных местах (дистальные отделы коронарных артерий) и хронических кальцинированных атеросклеротических бляшек. Все имплантированные стенты у больных основной группы имели лекарственное антипролиферативное покрытие. Баллонная ангиопластика без имплантации стента не проводилась.

Таблица 2
Динамика клинических и ангиографических показателей на протяжении года наблюдения

Через 1 год наблюдения	Основная группа, n = 78	Группа сравнения, n = 47	p
Отсутствие клиники стенокардии напряжения	21 (26,9%)	5 (10,5%)	< 0,05
Перенесенный в течение года ОКС, количество случаев	7 (9,2%)	17 (35,7%)	< 0,05
Госпитализация по поводу ИБС (на одного больного)	0,27 ± 0,70	0,74 ± 0,40	< 0,05
ФК стенокардии напряжения	1–13 (16,6%) 2–23 (29,6%) 3–21 (26,9%)	1–8 (17,1%) 2–24 (51,1%) 3–10 (21,3%)	> 0,05
Нарастание ФК стенокардии, количество больных	14 (18,4%)	8 (17,1%)	> 0,05
Достижение целевых значений АД, количество больных	64 (82,1%)	27 (57,5%)	< 0,05
ХСН ФК (NYHA)	I — 21 (26,9%) II — 52 (66,6%) III — 5 (6,5%)	I — 5 (10,5%) II — 30 (63,8%) III — 12 (25,7%)	> 0,05
Положительный тредмил-тест	46 (56,5%)	24 (51,1%)	> 0,05

Через год наблюдения клинические проявления стенокардии отсутствовали у 21 (26,9%) пациента в основной группе и лишь у 5 (10,5%) пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$). В обеих группах преобладал II ФК стенокардии напряжения (табл. 2). У 24 (11,2%) пациентов обеих групп, в том числе у 7 (9,2%) в основной группе и у 17 (35,7%) в группе сравнения, в течение 1 года наблюдения развился ОКС, причем у больных основной группы ОКС был связан с рестенозом стента, что послужило поводом для повторного одномоментного стентирования. 14 (18,4%) больным основной группы проведено дополнительное стентирование коронарных артерий, в которых обнаружено прогрессирование стеноза до гемодинамически значимого уровня. В группе сравнения 17 (35,7%) больным в течение года наблюдения проведено стентирование одной коронарной артерии в связи с развитием ОКС и 8 (17,1%) больным — плановое стентирование в связи с прогрессированием стенозов до уровня гемодинамически значимых. На фоне проводимой терапии достигнуты целевые цифры АД у 64 (82,1%) пациентов основной группы и 27 (57,5%) пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3
Приверженность к медикаментозной терапии в течение года наблюдения

Препараты	Частота приема в течение 1 года наблюдения		p
	Основная группа	Группа сравнения	
АСК	20 (25,6%)	47/42 (89,4%)	$< 0,05$
Клопидогрель	—	4 (8,6%)	
АСК + клопидогрель	78/58 (74,4%)	1 (2,0%)	
β -адреноблокаторы	72/69 (95,8%)	47/42 (89,4%)	$> 0,05$
Статины	78/68 (87,2%)	47/28 (59,6%)	$> 0,05$
Ингибиторы АПФ/АРА	78/65 (83,3%)	47/36 (76,6%)	$> 0,05$
Антагонисты кальция	35/24 (68,6%)	12/11 (91,7%)	$< 0,05$
Пролонгированные нитраты	7/2 (28,6%)	34/14 (41,2%)	$> 0,05$
Ранолазин	5/4 (80,0%)	31/24 (77,4%)	$> 0,05$

Примечание: числитель — количество больных, которым препарат назначался; знаменатель — количество приверженных больных через год наблюдения; p — достоверность различий приверженности между группами.

Таблица 4
Показатели приверженности по шкале Мориски-Грин

Уровень приверженности	Основная группа, n = 78		Группа сравнения, n = 47	
	До 60 лет	60–75 лет	До 60 лет	60–75 лет
Привержены лечению (4 балла)	28 (35,9%)	14 (17,9%)	14 (29,8%)	8 (17,0%)
Не привержены (2–3 балла)	17 (21,8%)	19 (24,4%)	10 (21,3%)	15 (31,9%)

В течение всего периода наблюдения большинство больных соблюдали предписанные рекомендации по режиму питания, физической активности и прекращению курения. В группе

ЧКВ + ОМТ обращает на себя внимание самостоятельная отмена ранее шести месяцев приема двух антиагрегантов с переходом на прием только АСК в 25,6% случаев. В остальном

Таблица 5
Динамика лабораторных и инструментальных показателей в течение года наблюдения

Показатель	Основная группа, n = 78			Группа сравнения, n = 47		
	Исходно	Через год	p	Исходно	Через 1 год	p
ОХС, ммоль/л	5,40 ± 1,50	5,20 ± 0,70	$> 0,05$	5,15 ± 1,30	5,0 ± 0,6	$> 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,48 ± 0,50	1,75 ± 0,40	$> 0,05$	1,55 ± 0,50	1,7 ± 0,3	$> 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,10 ± 0,50	3,70 ± 0,20	$> 0,05$	3,70 ± 0,30	4,1 ± 0,2	$> 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,70 ± 1,10	1,40 ± 0,70	$> 0,05$	1,85 ± 1,20	1,7 ± 0,5	$> 0,05$
Креатинин крови, мкмоль/л	102,30 ± 15,10	100,40 ± 7,30	$> 0,05$	103,20 ± 10,10	105,3 ± 15,2	$> 0,05$
СКФ, мл/мин.	63,60 ± 5,30	64,10 ± 2,90	$> 0,05$	69,90 ± 4,90	67,7 ± 4,4	$> 0,05$
Мочевая кислота, мкмоль/л	425,10 ± 21,50	443,00 ± 25,00	$> 0,05$	428,80 ± 25,50	451,0 ± 13,8	$> 0,05$
СРБ, мг/л	3,15 ± 1,1	1,3 ± 0,7	$> 0,05$	2,5 ± 1,4	1,8 ± 0,8	$> 0,05$
Фибриноген, г/л	2,6 ± 1,3	2,5 ± 0,2	$> 0,05$	2,95 ± 1,5	2,8 ± 0,8	$> 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,5	5,5 ± 1,2	$> 0,05$	5,1 ± 0,4	5,3 ± 0,6	$> 0,05$
ЛП, см	4,08 ± 0,5	3,85 ± 0,4	$> 0,05$	4,06 ± 0,3	4,08 ± 0,5	$> 0,05$
КДР ЛЖ, см	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,8	$> 0,05$	5,3 ± 0,5	5,4 ± 0,3	$> 0,05$
ФВ, %	60 ± 4,5	61 ± 5,3	$> 0,05$	62 ± 6,5	60 ± 3,7	$> 0,05$
ИММЛЖ, г/м ²	110,5 ± 2,9	109,9 ± 2,6	$> 0,05$	113,1 ± 3,5	116,6 ± 3,9	$> 0,05$

прием рекомендованной терапии соблюдался более чем в 80 %. В группе ОМТ 42 (89,4 %) больных продолжили прием АСК, 4 (8,6 %) больных в связи с развитием побочных эффектов перешли на прием клопидогреля. Что касается приема статинов, то более приверженными к их приему оказались пациенты основной группы — 68 (87,2 %) человек (табл. 3).

Также был проведен анализ медикаментозного компонента приверженности по шкале Мориски-Грин. Из 125 больных оказались привержены назначенному лечению только 64 пациента (51,2 %; табл. 4). Наибольшая приверженность выявлена у больных до 60 лет: в основной группе у 28 (35,9 %), в группе сравнения у 14 (29,8 %) пациентов. Большинство пациентов набрали 3 балла, ответив «да» на вопрос о невнимательности к часам приема препаратов. 40 (31,9 %) пациентов обеих групп не считали нужным прием препаратов при хорошем самочувствии, чем, в частности, можно объяснить низкий процент приема статинов в сравнении с другими рекомендованными препаратами среди пациентов второй группы.

На фоне проведенной терапии статистически значимых изменений липидного спектра, показателей функции почек и размеров полостей сердца не было выявлено (табл. 5).

Заключение

С целью сравнения динамики клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению на фоне ЧКВ в комбинации с ОМТ и только ОМТ у больных стабильной стенокардией напряжения I–III ФК в сочетании с АГ I–II степени было проведено проспективное наблюдение за 125 больными (мужчины в возрасте 50–75 лет). В основную группу (ЧКВ со стентированием + ОМТ) включены 78 пациентов, в группу сравнения (ОМТ) — 47 пациентов. По возрасту и частоте основных кардиоваскулярных факторов риска больные достоверно не различались. Пациенты обеих групп достоверно не различались по функционально-

му классу стенокардии, степени АГ длительности ишемического анамнеза, частоте перенесенного ИМ и функциональному классу ХСН. Общий период наблюдения составил 1 год. Перед проведением КГ выполнялась нагрузочная проба — тредмил-тест, оказавшийся положительным более чем у 80 % больных обеих групп.

Больным второй группы эндоваскулярное вмешательство не проводилось в основном в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов в труднодоступных местах и хронических кальцинированных АСБ.

За год наблюдения не было летальных исходов среди больных обеих групп, клинику стенокардии не описывали 21 (26,9 %) больной основной группы и 5 (10,5 %) больных группы сравнения. В обеих группах преобладал 2-й ФК стенокардии напряжения, при этом снижение толерантности к физической нагрузке и прогрессирование клиники стенокардии отмечены у 14 (18,4 %) пациентов основной группы и 8 (17,1 %) пациентов группы сравнения. Частота ОКС за год составила в основной группе 7 (9,2 %) случаев, связанных с рестенозом стентов, в группе сравнения — 17 (35,7 %) случаев в связи с достижением гемодинамически значимых стенозов ($p < 0,05$). Дополнительное плановое стентирование коронарных артерий проведено 14 (18,4 %) больным основной группы и 8 (17,1 %) больным группы сравнения. Целевых значений АД в процессе наблюдения достигли 64 (82,1 %) больных основной группы и 27 (57,5 %) пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Достоверных различий динамики морфометрических и функциональных параметров миокарда, а также основных лабораторных показателей в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечено не было.

В течение года наблюдения большинство больных соблюдали рекомендации, касающиеся образа жизни. Что касается медикаментозной терапии, то 20 (25,6 %) больных основной группы самостоятельно прекратили в срок до шести месяцев прием клопидогреля с переходом на прием только

АСК. В остальном приверженность к приему базисных антиангинальных и антиишемических препаратов оставалась в пределах 80 %, кроме приема статинов, наиболее приверженными к приему которых оказались пациенты основной группы.

Список литературы

1. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. The Evolving Pattern of Symptomatic Coronary Artery Disease in the United States and Canada: Baseline Characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 208–12.
3. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI2D) Study Group. A Randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515.
4. Kannel W.B., Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol*. 1972; 29: 154–163.
5. Morisky D.E., Green L.W. and Levine D.M. (1986) Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care*, 24, 67–74.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
7. Беленков Ю. Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечение сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев. — М.: Москва, 2001. — 86 с.
8. Боголепова А. Н., Семущкина Е. Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений // Неврологический журнал. 2011; 16 (4): 27–31.
9. Громнацкий Н. И. Влияние небиволола на ремоделирование сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертензией / Н. И. Громнацкий, Н. Б. Дюсьмикеева // Кардиология. 2002. — № 10. — С. 27–30.
10. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. — М., 2017. — 170 с. А. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко, Г. Н. Кириллова, С. А. Леонов, Е. В. Огрызко, И. А. Титова, Т. Л. Харьков, В. Ж. Чумарина, Е. М. Шубочкина. Стр. 31.
11. Мазур Н. А. Оценка эффективности лечения больных хронической ишемической болезнью сердца / Н. А. Мазур // Кардиология. — 2002. № 4. — С. 78–81.



Предикторы риска развития артериальной гипертензии у населения Горной Шории различной этнической принадлежности

Т. А. Мулерова, к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний¹, доцент кафедры кардиологии²
М. Ю. Огарков, д.м.н., проф., зав. лабораторией эпидемиологии¹, зав. кафедрой кардиологии²
О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Новокузнецк

Risk predictors of arterial hypertension development in population of Mountain Shoriya of various ethnical origins

T. A. Mulerova, M. Yu. Ogarkov, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Novokuznetsk Institute for Postgraduate Medicine — a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Novokuznetsk; Russia

Резюме

В обследовании приняли участие 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители) из отдаленных поселков Горной Шории (Ортон и Усть-Кабырза), а также поселка городского типа Шерегеш. У шорцев риск развития артериальной гипертензии определяли повышенные уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушения углеводного обмена, ожирение, включая абдоминальный его тип, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, носительство прогностически неблагоприятных генотипов D/D и C/C соответствующих генов-кандидатов ACE и AGTR1; в когорте некоренного этноса — повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство минорного генотипа C/C гена AGTR1.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, этнические когорты, факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов-кандидатов.

Summary

1409 people (901 Shors, 508 non-indigenous people) from remote villages of Mountain Shoriya (Orton and Ust-Kabyrsa) and urban-type settlement Sheregesh took part in the survey. In Shors, the risk of developing hypertension was determined by elevated levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, violation of carbohydrate metabolism, obesity, including its abdominal type, the family anamnesis of early cardiovascular diseases, and a carriage of prognostically unfavorable genotypes D/D and C/C of the corresponding genes ACE and AGTR1 candidates; in the cohort of non-indigenous ethnoses-elevated levels of total cholesterol and triglycerides, obesity, abdominal obesity, the family anamnesis of early cardiovascular diseases, a carrier of the minor genotype C/C of the AGTR1 gene.

Key words: arterial hypertension, ethnic cohorts, factors of cardiovascular risk, polymorphism of candidate genes.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущий модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. В проведенных исследованиях в России и за рубежом хорошо изучена роль маркеров сердечно-сосудистого риска в возникновении и течении АГ, таких как дислипидемия, нарушения углеводного и жирового обмена. Борьба с факторами риска данного заболевания, своевременная его диагностика и лечение лежат в основе профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме этого, эпидемиологические и популяционные исследования указывают на значимую роль

наследственных факторов в активации механизмов, запускающих повышение АД, и определяющих чувствительность или сопротивляемость индивидуума к болезням системы кровообращения [3]. Поиск генетической составляющей АГ сосредоточен на выявлении полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих основные нейрофизиологические системы данного заболевания, и определении ассоциаций с указанной патологией. Однако и в настоящее время нет четких данных, указывающих на то, какие из генотипов в конкретной популяции являются основополагающими в формировании АГ, а какие выполняют защитные функции.

В значительной мере предикторы развития АГ определяются принадлежностью человека к определенной национальности. Именно поэтому все чаще проводятся эпидемиологические исследования в различных этнических группах для раннего выявления респондентов, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и своевременного оказания профилактических мероприятий [4].

Цель исследования — выявить маркеры, определяющие риск развития АГ у населения Горной Шории, с учетом этнической принадлежности.

Таблица 1
Отклик коренного населения Горной Шории на обследование

Поселки	Всего		Мужчины		Женщины	
	Обследованных, п	Отклик, %	Обследованных, п	Отклик, %	Обследованных, п	Отклик, %
Ортон	210	80,8	96	78,0	114	83,2
Усть-Кабырза	202	89,4	84	86,6	118	91,5
Шерегеш	489	44,3	104	29,7	385	51,0
Итого	901	56,6	284	49,8	617	60,4

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование населения, проживающего на юге Кузбасса проводилось в рамках государственного задания по теме «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов Российской Федерации» научной лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово).

В обследовании приняли участие 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители) из отдаленных поселков Горной Шории (Ортон и Усть-Кабырза), а также поселка городского типа Шерегеш. Возраст участников — 18 лет и старше. В первых двух поселках обследование респондентов проводилось сплошным методом на основании поименных списков, в последнем — механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности. Отклик коренного населения на обследование равен 56,6 % (табл. 1).

При систолическом АД (САД) более 140 мм рт. ст. и (или) диастолическом АД (ДАД) выше 90 мм рт. ст. и (или) приеме антигипертензивных препаратов была диагностирована АГ. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кетле. При ИМТ более 30 кг/м² диагностировалось ожирение, при окружности талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин — абдоминальное ожирение. Из лабо-

раторных показателей определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с.803T>C, rs699), *AGTR 1* (A1166C, rs5186), *ADRB 1* (с. 145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS 3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью ПЦР. Подробная характеристика лабораторного обследования, генетического тестирования и методов статистического анализа представлена нами ранее в публикации [2].

Результаты

С целью оценки вклада клинических факторов и генетических маркеров в формирование повышенного артериального давления все обследованные в обеих этнических когортах были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. В когорте шорцев первую группу составили 367 (40,7 %) лиц с АГ, вторую группу — 534 (59,3 %) лица без АГ, в когорте некоренной национальности — 230 (45,3 %) и 278 (54,7 %) соответственно. Основные показатели, характеризующие группы пациентов с АГ в зависимости от национальной принадлежности, представлены нами ранее в публикации [1].

Риск развития АГ в коренной этнической группе определяли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: повышенные уровни ОХС [ОШ: 1,54; 95 % ДИ: (1,05–2,26)] и ХС-ЛНП [ОШ: 1,48; 95 % ДИ: (1,00–2,19)]; дислипидемия [ОШ: 1,62; 95 % ДИ: (1,05–2,48)]; различные нарушения обмена глюкозы [ОШ: 1,53; 95 % ДИ: (1,01–2,30)]; ожирение [ОШ: 2,25; 95 % ДИ: (1,49–3,39)];

абдоминальный тип ожирения [ОШ: 1,53; 95 % ДИ: (1,06–2,22)]; семейный анамнез ранних ССЗ [ОШ: 1,88; 95 % ДИ: (1,34–2,65)]. В группе представителей некоренной национальности на риск формирования повышенного АД указывали: гиперхолестеринемия [ОШ: 1,87; 95 % ДИ (1,07–3,27)]; гипертриглицеридемия [ОШ: 1,87; 95 % ДИ (1,17–3,00)]; дислипидемия [ОШ: 3,87; 95 % ДИ (1,67–8,96)]; повышенные показатели ИМТ [ОШ: 2,75; 95 % ДИ (1,75–4,33)] и окружности талии [ОШ: 2,73; 95 % ДИ (1,71–4,36)]; семейный анамнез ранних ССЗ [ОШ: 2,48; 95 % ДИ (1,58–3,90)].

Многофакторный анализ продемонстрировал в когорте коренной национальности ассоциации с АГ минорного генотипа D/D гена *ACE* [ОШ: 4,39; 95 % ДИ: (1,78–10,83); $p = 0,003$] и мутантного гомозиготного генотипа C/C гена *AGTR 1* [ОШ: 10,02; 95 % ДИ: (1,08–93,36); $p = 0,017$] по рецессивному типу наследования (табл. 2). Риск развития данного заболевания у носителей аллеля D гена *ACE* возрастал у женщин [ОШ: 9,90; 95 % ДИ: (2,00–48,92); $p = 0,003$], у лиц молодого возраста до 64 лет [ОШ: 4,06; 95 % ДИ: (1,56–10,59); $p = 0,002$] и даже у респондентов, не имеющих факторов сердечно-сосудистого риска: некурящих [ОШ: 8,19; 95 % ДИ: (2,01–33,39); $p = 0,002$], с нормативными значениями липидного спектра [ОШ: 11,00; 95 % ДИ: (1,63–74,43); $p = 0,022$] и уровня глюкозы [ОШ: 4,35; 95 % ДИ: (1,48–12,82); $p = 0,001$], с нормальной массой тела [ОШ: 3,05; 95 % ДИ: (1,12–8,27); $p = 0,001$]. У представителей некоренного этноса с повышенным АД оказался связан только генотип C/C гена *AGTR 1* [ОШ: 26,77; 95 % ДИ: (2,14–334,52); $p = 0,001$] по рецессивному типу наследования.

Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR 1) с артериальной гипертензией в зависимости от типов наследования в обеих этнических когортах

Ген-кандидат	Тип наследования	Генотипы	Коренное население				Некоренное население			
			ОШ	95% ДИ	p	AIC	ОШ	95% ДИ	p	AIC
ACE, rs4340	Кодоминантный	I/I	1,00		0,003	355,1	1,00		0,200	169,3
		I/D	0,79	0,45–1,39			1,10	0,44–2,74		
		D/D	3,89	1,51–10,04			0,41	0,12–1,41		
	Доминантный	I/I	1,00		0,830	365,0	1,00		0,740	170,3
		I/D–D/D	1,06	0,63–1,80			0,86	0,36–2,07		
	Рецессивный	I/H/D	1,00		0,003	353,7	1,00		0,076	167,3
		D/D	4,39	1,78–10,83			0,39	0,13–1,13		
	Сверхдоминантный	I/I–D/D	1,00		0,063	361,6	1,00		0,290	169,3
		I/D	0,61	0,36–1,03			1,53	0,70–3,37		
	Лог-аддитивный	–	1,43	0,96–2,13	0,080	362,0	0,69	0,38–1,25	0,220	168,9
AGT, rs699	Кодоминантный	C/C	1,00		0,400	332,7	1,00		0,930	104,1
		T/C	0,79	0,42–1,51			0,90	0,25–3,20		
		T/T	0,60	0,28–1,27			1,19	0,29–4,90		
	Доминантный	C/C	1,00		0,280	331,4	1,00		0,990	102,2
		T/C–T/T	0,72	0,40–1,30			1,01	0,32–3,12		
	Рецессивный	C/C–T/C	1,00		0,250	331,2	1,00		0,730	102,1
		T/T	0,69	0,36–1,31			1,25	0,35–4,48		
	Сверхдоминантный	C/C–T/T	1,00		0,990	332,6	1,00		0,770	102,1
		T/C	1,00	0,58–1,74			0,84	0,27–2,64		
	Лог-аддитивный	–	0,77	0,53–1,13	0,180	330,7	1,07	0,53–2,17	0,850	102,2
AGTR 1, rs5186	Кодоминантный	A/A	1,00		0,058	328,8	1,00		0,006	94,0
		A/C	0,97	0,52–1,80			0,88	0,27–2,88		
		C/C	9,94	1,06–93,07			25,35	1,93–333,01		
	Доминантный	A/A	1,00		0,600	332,3	1,00		0,390	101,5
		A/C–C/C	1,17	0,65–2,12			1,60	0,55–4,67		
	Рецессивный	A/A–A/C	1,00		0,017	326,9	1,00		0,001	92,0
		C/C	10,02	1,08–93,36			26,77	2,14–334,52		
	Сверхдоминантный	A/A–C/C	1,00		0,750	332,5	1,00		0,280	101,1
		A/C	0,91	0,49–1,68			0,55	0,18–1,65		
	Лог-аддитивный	–	1,36	0,81–2,28	0,240	331,2	2,37	1,02–5,47	0,037	97,9

Среди лиц коренного этноса был установлен защитный генотип в отношении формирования АГ, наследуемый по доминантному типу — генотип G/G гена *ADRB1* [ОШ: 0,45; 95 % ДИ: (0,26–0,77); p = 0,003]. У женщин [ОШ: 0,45; 95 % ДИ: (0,22–0,89); p = 0,030], у некурящих [ОШ: 0,31; 95 % ДИ: (0,15–0,64); p = 0,045], у респондентов без нарушений обмена глюкозы [ОШ: 0,23; 95 % ДИ: (0,08–0,63); p = 0,042], у обследованных, не имеющих ожирения [ОШ: 0,40; 95 % ДИ: (0,21–0,76); p = 0,050], включая абдоминальное [ОШ: 0,37; 95 % ДИ: (0,18–0,74); p = 0,040], протективный эффект повышался.

У шорцев с дислипидемией [ОШ: 3,15; 95 % ДИ: (1,02–9,71); p = 0,027] и абдоминальным ожирением [ОШ: 2,60; 95 % ДИ: (1,26–5,39); p = 0,009] отношение шансов развития АГ повышалось в три раза при гетерозиготном носительстве C/T гена *MTHFR*.

Обсуждение

Выявление факторов, определяющих риск развития АГ, остается актуальной задачей для научного сообщества. Это связано как с отслеживанием вектора распространенности АГ, прогнозированием осложнений, так и с оценкой эффективности и пла-

нированием профилактических мер в борьбе с модифицируемыми факторами риска у генетически предрасположенных лиц.

Сочетанный контроль АД и уровня липидов плазмы является перспективным и направлен на снижение риска развития осложнений ССЗ. Литературные данные описывают частое сочетание АГ с дислипидемией в 40–85 % случаев. Фрамингемское исследование продемонстрировало большую распространенность гиперхолестеринемии у респондентов с повышенным уровнем АД [9]. В странах Западной Европы указанная комбина-

ция факторов сердечно-сосудистого риска встречалась у 35% обследованных. При их взаимном потенцировании развитие кардиоваскулярных событий намного ускоряется. Различные нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся развитием гиперинсулинемии, играют важную роль в развитии АГ. Указанные патологические состояния сопровождаются нарушениями чувствительности тканей к инсулину в 40–60% случаев. Наиболее высокие показатели САД и ДАД отмечаются у больных с АГ, имеющих изменения в обмене глюкозы.

В прогрессировании ожирения, как и повышенного АД, играет роль гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АГ развивается в 78% случаев среди мужчин и 65% среди женщин при наличии ожирения по результатам Фрамингемского исследования. Почти на 30% увеличивается риск развития АГ при повышении ИМТ в течение четырех лет на 5% [9]. Главенствующую роль в развитии патологии, связанной с ожирением, оказывает распределение жировой ткани в организме. При этом риск развития АГ увеличивается в три раза при наличии именно абдоминального ожирения [5].

Одним из установленных маркеров АГ считается наследственность, при этом следующему поколению передается не болезнь, а признак, определяющий предрасположенность к ней. В связи с этим эпидемиологические работы с привлечением генетических методов исследования, посвященные закономерностям распространения заболевания в популяциях и семьях, продолжают проводиться во всем мире. В крупных популяционных исследованиях изучался вклад в развитие АГ I/D полиморфизма гена *ACE*. Многочисленные данные литературы рассматривают в качестве прогностически неблагоприятного генотипа, ассоциирующегося с повышением АД, минорный, мутантный генотип D/D. С риском формирования АГ связь указанного генотипа выявили M. Singh *et al.* (2016) в Индии [11], E. Imbalzano *et al.* (2017) в Италии [8], F.I. Al-Saikhani *et al.* (2017) в Саудовской Аравии [6].

Мы получили сопоставимые результаты при сравнении с данными других зарубежных исследований. В популяции шорцев высокий риск развития АГ определяло носительство именно D-аллеля гена *ACE*.

Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало высокий риск развития АГ у лиц коренной и некоренной национальностей, носителей мутантного генотипа C/C гена *AGTR I* (ОШ = 10,02 и 26,77 соответственно), что согласуется с данными ряда авторов [7, 10]. В популяциях азиатов и европеоидов полиморфизм гена *AGTR I* также ассоциировался с АГ согласно мета-анализу, проведенному D. X. Liu *et al.* (2015), однако в популяции африканцев данной взаимосвязи выявлено не было [7]. Кроме этого, при проведении обследования в Египте были выявлены более тяжелые осложнения у пациентов с АГ, имеющих минорный аллель С в гомозиготном состоянии [12].

Заключение

У шорцев риск развития АГ определяли повышенные уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушения обмена глюкозы, ожирение, включая абдоминальный его тип, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство прогностически неблагоприятных генотипов D/D и C/C соответствующих генов-кандидатов *ACE* и *AGTR I*; в когорте некоренного этноса — повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство минорного генотипа C/C гена *AGTR I*.

Мониторинг АД и факторов, определяющих высокий риск его развития, является одной из лучших стратегий для проведения профилактических мер. Учет маркеров предрасположенности к АГ позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории / Т.А. Мулерова, С.А. Максимов, М.Ю. Огарков и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 678–686.
2. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории / Т.А. Мулерова, Г.В. Артамонова, М.И. Воевода и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 330–338.
3. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Орлова, В.Ф. Ситников, И.И. Чукаева и др. // Мед. альманах. — 2011. — Т. 16, № 3. — С. 81–84.
4. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа / И.Е. Чазова, И.А. Трубаева, Ю.В. Жернакова и др. // Систем. гипертензии. — 2013. — Т. 10, № 4. — С. 30–37.
5. Самородская И.В. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности / И.В. Самородская, Е.В. Болотова, С.А. Бойцов // Кардиология. — 2015. — Т. 55, № 9. — С. 31–36.
6. Al-Saikhani F.I. Association between risk of type 2 diabetes mellitus and angiotensin-converting enzyme insertion / deletion gene polymorphisms in a Saudi Arabian population / F.I. Al-Saikhani, M.A. Abd-Elaziz, R.H. Ashour // Biomed. Rep. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 56–60.
7. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects / D. X. Liu, Y. Q. Zhang, B. Hu *et al.* // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2015. — Vol. 16, № 4. — P. 898–909.
8. Clinical impact of angiotensin I converting enzyme polymorphisms in subjects with resistant hypertension / E. Imbalzano, M. Vatrano, S. Quartuccio, R. Di Stefano *et al.* // Mol. Cell. Biochem. — 2017. — Vol. 430, № 1–2. — P. 91–98.
9. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W.B. Kannel // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 1 (Pt 2). — P. 3–10.
10. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations / Y. Li, X. Li, N. Jia *et al.* // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2013. — Vol. 14, № 1. — P. 82–90.
11. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey *et al.* // Clin. Exp. Hypertens. — 2016. — Vol. 38, № 3. — P. 268–277.
12. Niu W. Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects / W. Niu, Y. Qi // Hypertens. Res. — 2010. — Vol. 33, № 11. — P. 1137–1143.

Тезисы X Межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной памяти заслуженного врача России, профессора И. И. Чукаевой (Москва, 21 февраля 2019 года)

Организаторы конференции:

- московское отделение Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ);
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (РНИМУ).

Председатель конференции: О. А. Кисляк, д. м. н., проф., председатель Московского отделения РМОАГ, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

В конференции принимали участие молодые ученые (до 35 лет) медицинских вузов России и лечебных учреждений г. Москвы.

Конференция ставила целью развитие научной и творческой активности молодых ученых. Участие в конференции позволило молодым ученым самостоятельно представить результаты своей работы, получить опыт выступления и публичного обсуждения научных результатов перед аудиторией.

Председатель организационного комитета: Н. В. Орлова, д. м. н., зам. председателя Московского отделения РМОАГ.

Гипотензивные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью

И. А. Аляутдинова, Н. В. Орлова

Кафедра поликлинической терапии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Изучить показатели суточного мониторингирования артериального давления у больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений с различной солечувствительностью на фоне терапии амлодипином.

Материалы и методы. В исследование включено 96 пациентов (в возрасте 25–50 лет) с АГ 1–2-й степени. Обследование проводилось на аппарате суточного монитора артериального давления (СМАД-аппарат ЭДНИТ Meditech АВРМ-02, «Гедеон Рихтер», Венгрия) до назначения лекарственной терапии и через три месяца на фоне лечения амлодипином (Норваск, Pfizer). Оценивались показатели СМАД: среднесуточные (САД_{ср.} и ДАД_{ср.}), дневные (САД_{дн.} и ДАД_{дн.}), ночные (САД_{н.} и ДАД_{н.}), частота пульса, пульсовое АД (ПАД), значение суточного индекса (СИ), подъем АД в утренние часы. Проведено изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по модифицированной методике R. Henkin, во время которой больные были разделены на две группы: с высоким и нормальным ПВЧПС.

Результаты. После периода высокосолевой (потребление натрия в течение пяти дней 10–12 г) и низкосолевой (потребление натрия в течение пяти дней 3–5 г) диеты пациенты были разделены на солечувствительных и солерезистентных. По данным определения ПВЧПС выявлено, что у 52 обследованных больных АГ — высокий, у 44 пациентов — нормальный ПВЧПС. Всем пациентам была рекомендована низкосолевая диета и назначен амлодипин в минимальной дозировке 2,5 мг в сутки с последующей титрацией доз. Целевые значения артериального давления у солечувствительных пациентов достигнуты на следующих схемах: 12 % пациентов — низкосолевая диета без лекарственной терапии, 27 % пациентов — низкосолевая диета и амлодипин 2,5 мг, 19 % пациентов — амлодипин 2,5 мг (диету не соблюдали), 42 % пациентов — амлодипин 5 мг (диету не соблюдали). В группе солерезистентных пациентов назначение амлодипина в дозе 5 мг потребовалось 82 % больных, низкосолевая диета не влияла на достижение целевого артериального давления. Результаты проведенного исследования выявили высокую гипотензивную эффективность низкосолевой диеты у солечувствительных пациентов. В то же время этот метод связан с низкой приверженностью пациентов, что приводит к необходимости перехода на медикаментозную терапию. Эффективность низкодозовой монотерапии амлодипином у солечувствительных больных подтверждалась достоверным изменением показателей СМАД: улучшением суточного профиля и скоростных показателей АД.

Заключение. На фоне гипотензивной монотерапии амлодипином достигнут более выраженный эффект у солечувствительных пациентов в сравнении с солерезистентными, что подтверждается изменениями показателей СМАД. Амлодипин может быть рекомендован стартовой терапией солечувствительным пациентам артериальной гипертонией 1–2 степени с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Сосудистое воспаление в остройшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения

И. П. Амелина, Э. Ю. Соловьева

Кафедра неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) по сей день остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всех экономически развитых странах мира, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. Д-димер имеет определенное отношение к возникновению инфаркта головного мозга и атеросклероза. Уровень Д-димера значительно повышается, когда система свертывания и фибринолиза крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями выходит из равновесия и находится в активированном состоянии. Чрезмерно высокий Д-димер, аккумулированный в стенке кровеносного сосуда, может вызвать его повреждение, приводя к возникновению эндотелиальной дисфункции.

Целью исследования стало изучение клинических данных и уровня Д-димера у больных с острым нарушением мозгового кровообращения в остройшей фазе.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 78 пациентов (38 мужчин и 40 женщин), проходивших стационарное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 13, с диагнозами «инфаркт головного мозга» ($n = 39$) и «динамическое нарушение мозгового кровообращения (ТИА)» ($n = 39$) в первые 24 часа от начала заболевания, в связи с чем были разделены на две группы. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 65 лет. Критерии исключения: наличие тяжелых соматических и эндокринных заболеваний, фибрилляция предсердий, ОНМК в анамнезе. Больные с диагнозом «инфаркт головного мозга» были разделены на четыре группы согласно классификации TOAST. Тяжесть состояния оценивалась в соответствии со шкалой тяжести инсульта национальных институтов здоровья США (NIHSS). Контрольная группа состояла из шести пациентов в возрасте 19–33 лет. Всем больным наряду с клиническим обследованием проводили количественное определение Д-димера ИФА-методом с использованием набора Д-димер-ИФА-БЕСТ (Россия). Оптическую плотность регистрировали на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США). Результаты исследований обрабатывали с использованием стандартного пакета статистических методов программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты. По TOAST лакунарный (49%) был наиболее часто встречающимся подтипом инсульта, следующими были атеротромботический (26%), кардиоэмболический (15%) и другие инсульты (10%). На основании шкалы NIHSS классифицировано 38 микроинсультов: 28 — умеренных, 10 — средней и 2 — крайней степени тяжести. Более выраженный неврологический дефицит отмечался при атеротромботическом и кардиоэмболическом видах инсульта, что составило 38% случаев соответственно. Смерть наступила у четырех пациентов. Гиперхолестеринемия выявлялась в 62% случаев, причем при инфаркте головного мозга составила 38%, при ТИА — 63%. В контрольной группе уровень исследуемого Д-димера соответствовал нормальным величинам. При определении содержания Д-димера его уровень был достоверно выше у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с группой ТИА ($Me = 130 [LQ = 30; UQ = 550]$, $Me = 50 [LQ = 23; UQ = 128]$; $p = 0,02$). Уровень Д-димера у пациентов с острым ишемическим инсультом достоверно выше, чем в группе контроля ($Me = 130 [LQ = 30; UQ = 550]$, $Me = 50 [LQ = 16; UQ = 80]$; $p = 0,04$), что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия, окислительном стрессе и воспалении. Однако достоверного изменения величин Д-димера между группой с ТИА и группой контроля не выявлено ($Me = 50 [LQ = 23; UQ = 128]$, $Me = 50 [LQ = 16; UQ = 80]$; $p = 0,5$), что указывает на обратимость патологического процесса у данной категории больных.

Заключение. Д-димер плазмы крови у больных с острым нарушением мозгового кровообращения в остройшей фазе показал хорошую корреляцию с началом развития заболевания. Поэтому измерение его уровня может стать дополнительным ресурсом в оценке острого состояния пациента и потенциально последующих.

Роль артериальной гипертонии в развитии осложнений беременности: данные обсервационного исследования — регистр «БЕРЕГ»

Е. А. Баркова, Р. И. Стрюк

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Оценить распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди беременных и ее роль в развитии осложнений гестации в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В обсервационное исследование, проведенное в рамках регистра «БЕРЕГ», были включены 3214 беременных, родоразрешенных в течение 2014 г. в одном из крупных перинатальных центров средней полосы России. Среди женщин у 451 (14,0%) были диагностированы различные клинические варианты АГ: хроническая АГ (ХАГ) — гипертоническая болезнь I–II ст., 1–2-й степени (175; 39,0% — первая группа), гестационная

АГ (ГАГ, 117; 26,0% — вторая группа) и преэклампсия (ПЭ, 159; 35,0% — третья группа). Анализ клинических показателей у беременных с АГ проводили в сравнении с нормотензивными пациентками этого регистра (2763%; 86,0% — группа контроля).

Результаты. Распространенность АГ в реальной клинической практике встречается в 14% случаев, что соответствует среднестатистическим показателям развитых стран. Анализ клинических вариантов АГ показал, что специфичные для беременности клинические варианты АГ — ГАГ и ПЭ среди беременных встречались достоверно чаще по сравнению с ХАГ. По возрасту пациентки с АГ были достоверно старше (Me 30 лет [25%; 75%: 27; 35 лет]), чем нормотензивные женщины (Me 28 лет [25%; 75%: 25; 32 года]; $p = 0,003$). У пациенток с ХАГ (28, 16,0%) по сравнению с группой контроля (291, 10,5%); $p = 0,033$), также как и с женщинами с ГАГ (8, 5,0%) и ПЭ (17, 14,5%), беременность чаще осложнялась угрозой ее прерывания, плацентарной недостаточностью (группа контроля — 389 [14,1%] vs. 1-я группа — 40 [22,9%] и группа контроля vs. 2-я группа — 50 [31,4%]; $p < 0,002$). Преждевременные роды путем кесарева сечения достоверно чаще были у женщин с ХАГ (30; 17,1%) и ПЭ (56; 35,2%), чем в группе контроля (276; 10,0%) и с ГАГ (10; 8,5%).

Заключение. Все клинические варианты АГ у беременных по сравнению с нормотензивными пациентками ассоциированы с более старшим возрастом, и у пациенток с ХАГ и ПЭ течение беременности чаще осложняется угрозой ее прерывания и плацентарной недостаточностью.

Значение экстренно отсроченных чрескожных коронарных вмешательств в предупреждении прогрессирования дисфункции левого желудочка у больных передним инфарктом миокарда

Г. Г. Газарян, Р. И. Стрюк

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Оценить значение экстренно отсроченных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) передней локализации в отношении предупреждения прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Материал и методы. Обследовано 295 больных передним ИМпST в возрасте 59,0 года [25%; 75%: 52,0; 69,0 года], госпитализированных в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с ОКС, у которых по результатам клинико-лабораторного обследования был диагностирован передний ИМпST. У всех больных не проводилась тромболитическая терапия, и 113 из них были выполнены ранние ЧКВ (в первые 12 часов) — I группа,

103 — экстренно отсроченные (в сроки 12–72 часа) вмешательства — II группа и 79 больных, составивших группу сравнения, были без реперфузионной терапии (РТ) — III группа. Всем больным помимо тщательного сбора анамнеза и стандартных клинико-лабораторных исследований при поступлении определяли исходный риск смерти по шкале TIMI. Успех вмешательства оценивали по данным ЭКГ-ангиографического сопоставления с исходными данными, сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) определяли по данным Эхо-КГ в динамике.

Результаты. При оценке сократительной функции ЛЖ оказалось, что в исходном состоянии у больных I и II групп количество больных с ФВ менее 40% было сопоставимым (20,4 и 25,3% соответственно) и меньшим по сравнению с III группой (36,2%). После проведенных ЧКВ количество пациентов с ФВ менее 40% в первых двух группах снизилось более чем в два раза (6,7 и 11,1% соответственно) и значимо не изменилось в группе сравнения (32,1%, $p < 0,05$). Количество больных с конечно-диастолическим индексом (КДИ) ЛЖ, превышающим 90 мл/м² в группах после ранних и экстренно отсроченных ЧКВ составило 10,9 и 15,1% соответственно, в то время как в группе сравнения — 21,2%. От проведения РТ зависела как частота формирования аневризмы ЛЖ, так и количество вовлеченных в нее сегментов. Так, в I и II группах количество аневризм составило 29,0% и 19,1% соответственно, что было в два раза меньше по сравнению с III группой — 57,1% ($p < 0,001$). Аневризмы ЛЖ у больных первых двух групп, как правило, носили локальный характер, ограничиваясь двумя верхушечными сегментами, и только в 6,7 и 4,0% случаев в формирование аневризмы ЛЖ было вовлечено три и более сегмента, в то время как в 26,8% случаев у больных III группы аневризмы носили обширный характер ($p < 0,001$). Госпитальная летальность после ранних и экстренно отсроченных ЧКВ составила 2,6 и 3,9%, соответственно; без РТ — 16,4% ($p < 0,001$).

Заключение. Применение ранних и экстренно отсроченных ЧКВ позволяет ограничить формирование аневризмы, предотвратить прогрессирование дисфункции ЛЖ, что важно для ближайшего и отдаленного прогноза больных, перенесших передний ИМпST.

Возможности коррекции тревожных расстройств у пациентов с вертеброгенным синдромом позвоночной артерии

М. В. Путилина, Н. В. Теплова, Д. В. Гришин

Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

ГБУЗ «ГКБ № 15 имени О. М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Актуальность. В настоящее время традиционная терапия дорсопатии с синдромом позвоночной артерии (ВСПА) представляет собой сборное представление врача о лекарственных средствах и методах немедикаментоз-

ного лечения (массаж, мануальная терапия, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, лазеротерапия и др.) без учета индивидуальных особенностей пациента. Эффективность некоторых методик, особенно лекарственных блокад, включающих глюкокортикоиды, местные анестетики, в большинстве случаев сомнительна с позиций доказательной медицины. Применение антиоксидантов при развитии ВСПА потенциально является одним из наиболее оптимальных методов патогенетической терапии.

Целью исследования данной работы явилось изучение влияния препарата Мексидол® (этилметилгидроксипроксидин сукцинат ЭМГПС) на клинические корреляции с тревожными расстройствами у пациентов с ВСПА.

Материалы и методы. Методом свободной выборки на базе неврологических отделений городской клинической больницы № 15 имени О. М. Филатова обследовано 90 человек в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст $47,1 \pm 2,6$ года), среди них мужчин 40 % ($n = 36$, средний возраст $45,7 \pm 1,6$ года) и 60 % женщин ($n = 54$, средний возраст $50,7 \pm 1,1$ года) с диагнозом «дорсопатия шейного отдела позвоночника с синдромом позвоночной артерии», хроническим рецидивирующим или персистирующим течением (давность обострения не более месяца). Выраженность болевого синдрома варьировала от умеренной (60 %) до выраженной (40 %), методом простой подборки пациенты были поделены на две группы: первая группа (основная, $n = 45$) принимала стандартную терапию, включающую в себя НПВС, анальгетики, миорелаксанты плюс лечение антиоксидантом Мексидол® 500 мг внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим переходом на таблетки по 375 мг в сутки (по одной таблетке 125 мг три раза в сутки) в течение 20 дней; пациенты второй группы ($n = 45$, группа сравнения) принимали стандартную терапию для лечения дорсопатии (анальгетики, НПВС, миорелаксанты). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Повторные обследования были проведены через 1, 3, 6 месяцев с момента первого исследования. Для оценки эффективности лечения использовались следующие шкалы: общего клинического впечатления, цервикобрахиалгии, вертебрального и плечелопаточного синдромов, качества жизни EUROQOL; по шкале эмоциональных нарушений Спилбергера; по шкале головокружения; по шкале вегетативных нарушений А. М. Вейна. Для верификации диагноза проводилось рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника.

Результаты. У пациентов отмечался высокий удельный вес личностной тревоги, выразившейся во внутреннем волнении, тревоге и постоянном чувстве напряжения, беспокойства, отсутствия доверия к проводимому лечению. У пациентов с ВСПА обнаруживалась тесная зависимость проявлений от основного заболевания. Все пациенты после терапии отмечали значительное улучшение, через три месяца пять пациентов (11,1 %) отмечали незначительное ухудшение, через шесть месяцев прослеживалась та же закономерность. Тревожность в обеих группах до лечения характеризовалась как умеренная (количество баллов от 39 до 49). Через месяц после первого осмотра в основной группе показатель личностной тревоги снизился до 24,6

балла, через три месяца остался неизменным, несколько возрос через шесть месяцев до 30,1 балла. После проведенного лечения с использованием Мексидола наблюдалась выраженная положительная динамика показателей по шкале Спилбергера. Важным компонентом лечения стало активное участие пациента, он становился партнером терапевтического процесса. Это послужило пусковым моментом для устранения психоэмоционального компонента болевого синдрома. Регресс симптомов тревоги отмечался сразу после окончания курса терапии.

Заключение. Выявлено влияние антиоксидантной терапии на динамику тревожности у пациентов с вертеброгенным синдромом позвоночной артерии.

Значимость положительного теста сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, для отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом II типа

В. А. Захарова, С. А. Бернс

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва
ГБУЗ «ГКБ имени М. Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования. Анализ взаимосвязи положительного теста сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), с развитием неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в зависимости от наличия сахарного диабета второго типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование было включено 153 больных ОКСбпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГКБ им. М. Е. Жадкевича с диагнозом «острый коронарный синдром» в период с марта 2014-го по январь 2017 г. Из 153 пациентов нестабильная стенокардия (НС) была диагностирована у 106 (69,3 %), инфаркт миокарда (ИМ) — у 47 (30,7 %) больных. При поступлении всем пациентам проводились оценка критериев включения (исключения) и подписание информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ им. М. Е. Жадкевича. Критериями включения участников в исследование являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; 2) возникшие в течение 24 часов до госпитализации НС или ИМ без подъема сегмента ST. Критерий исключения — ОКСбпST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В качестве конечной точки рассматривались: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсация

хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также комбинированная конечная точка (ККТ), включающая все перечисленные неблагоприятные исходы. Всем пациентам помимо стандартного обследования был выполнен качественный анализ на сБСЖК. Период наблюдения составил 12 месяцев.

Результаты. Пациенты с ОКСбпСТ без СД с неблагоприятным течением заболевания были значимо ($p < 0,0001$) старше пациентов с благоприятным исходом, имели большую медиану баллов по шкале GRACE ($p = 0,0018$), позитивную реакцию маркеров некроза миокарда [hsTnI ($p = 0,03$)] и сердечной недостаточности [BNP ($p = 0,0009$)] наряду с меньшей медианой скорости клубочковой фильтрации, определенной по формуле MDRD ($p = 0,0006$), и медианой уровня гемоглобина ($p = 0,002$). Кривые Каплана-Майера продемонстрировали значимую вероятность наступления комбинированной конечной точки у пациентов с положительным сБСЖК, определенным в индексную госпитализацию ОКСбпСТ, как у пациентов с наличием, так и с отсутствием СД-2. В представленном нами исследовании сБСЖК также выступает в роли маркера развития неблагоприятных исходов в течение года после ОКСбпСТ. Примечательно, что в группе пациентов с СД-2 с неблагоприятным прогнозом все пациенты имели положительный тест сБСЖК при поступлении.

Заключение. Положительный тест на сБСЖК при поступлении в стационар может рассматриваться как предиктор неблагоприятного отдаленного прогноза у больных ОКСбпСТ.

Распространенность ожирения у беременных различных социальных групп — анализ данных регистра «БЕРЕГ»

Е. Ю. Иванова, Р. И. Стрюк

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Оценить распространенность ожирения у беременных и его взаимосвязь с социальным статусом в реальной клинической практике по данным наблюдательного исследования беременных — регистр «БЕРЕГ».

Материал и методы. Из 3 214 женщин, родоразрешенных в Тульском областном перинатальном центре в период с 01.01.2014 по 31.12.2014 и вошедших в регистр «БЕРЕГ», у 625 (19,4 %) имело место ожирение I–III степени, (средний возраст $30,37 \pm 5,91$ (95 % ДИ: 29,9–30,84), до вступления в беременность ИМТ: $34,8 [32,68; 37,23]$ кг/м². В зависимости от социального статуса все пациентки с ожирением были разделены на четыре группы: служащие (225; 36 % — 1-я), рабочие (210; 33,6 % — 2-я), домохозяйки (175; 28 % — 3-я) и учащиеся (15; 2,4 % — 4-я), которую в связи с малым количеством пациенток не включили в данный анализ.

Результаты. По возрасту женщины 3-й группы оказались достоверно ($p < 0,001$) моложе (28 [23; 34] лет) женщин предыдущих двух групп (30 [27; 35] лет и 31 [27;36] год соответственно). Вместе с тем среди пациенток 3-й группы достоверно ($p < 0,001$) чаще встречались курящие (49; 22,5 %), число которых в 1-й и 2-й группах было меньшим (25; 9,4 % и 43; 16,8 % соответственно). Многорожавшие женщины (трое и более родов) достоверно реже встречались среди женщин 1-й группы (108; 40,4 %), в то время как во 2-й и 3-й группах многорожавшие составили более половины пациенток (130; 51,0 % и 113; 52,0 % соответственно). Коморбидные состояния имели место в большом проценте случаев среди пациенток с ожирением: артериальная гипертония до беременности (ГБ I–II ст.) встречалась у 103 (16,9 %) женщин и с одинаковой частотой во всех трех группах (39; 14,6 %; 40; 15,7 % и 24; 11,0 % соответственно). Почти с такой же частотой, как и ГБ, имел место сахарный диабет типа второго типа (СД-2), и его частота была наименьшей в 3-й группе (28; 12,9 %), чем в 1-й (59; 22,1 %; $p = 0,05$) и 2-й группах (51; 20,0 %; $P < 0,0001$). Патологию щитовидной железы, чаще гипотиреоз или узловой зоб (эутиреоз), диагностировали у каждой третьей пациентки из 1-й группы (95; 35,5 %), что было достоверно чаще по сравнению со 2-й (74; 29,0 %) и 3-й группами (57; 26,2 %). Хронические заболевания мочеполовой системы, чаще хронический пиелонефрит и хронический цистит, так же как и патология щитовидной железы, наблюдались более чем у 20 % женщин с одинаковой частотой во всех трех группах. Значительно реже (около 10 % случаев) встречались пациентки с сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта и органов дыхания и редко (около 3 % случаев) диагностировали железодефицитную анемию.

Заключение. Среди беременных различных социальных групп с высокой частотой диагностируется ожирение I–III ст., которое ассоциируется с наличием коморбидных состояний — АГ, СД-2, хронических заболеваний других органов и систем, что может отягощать течение гестационного периода и способствовать неблагоприятным перинатальным исходам.

Сердечно-сосудистые события и кардиальные осложнения при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии

Т. Н. Колосова, И. Г. Гордеев, О. А. Байкова

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Исторически известно, что *Streptococcus pneumoniae* занимает лидирующее место в структуре возбудителей внебольничной пневмонии. Смертность среди паци-

ентов с внебольничной пневмонией в возрасте старше 60 лет, имеющих серьезную сопутствующую патологию, а также в случаях тяжелого течения пневмонии составляет от 15 до 30 %. У пациентов с внебольничной пневмонией летальные исходы, происходящие в течение месяца после разрешения заболевания, в 50 % случаев не могут быть объяснены непосредственно тяжестью течения пневмонии, наличием одного или нескольких критериев тяжести (дыхательной недостаточностью или сепсисом). В таком случае сердечно-сосудистые осложнения являются одной из основных причин летального исхода. *Streptococcus pneumoniae* обладает тропностью к миокарду и инвазивностью за счет действия адгезинов, холинсвязывающего протеина А, фосфорилхолина. Попадая в миокард, пневмококк запускает процессы некроптоза и апоптоза, что приводит к образованию микроочаговых повреждений, трансформирующихся впоследствии в зоны фиброза. Пневмококковая этиология пневмонии может служить предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания, отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования. Изучить сердечно-сосудистые события и внелегочные кардиальные осложнения при внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, спрогнозировать неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Задачами исследования являются: 1) оценить распространенность *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с внебольничной пневмонией, используя различные методы диагностики; 2) определить различие в частоте кардиальных событий и внелегочных кардиальных осложнений у пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой и иной этиологией; 3) установить взаимосвязь пневмококковой этиологии пневмонии и частоты сердечно-сосудистых осложнений и внелегочных кардиальных осложнений; 4) провести скрининговое исследование биомаркера повреждения миокарда сБСЖК у пациентов с внебольничной пневмонией; 5) оценить диагностическую и прогностическую значимость биомаркера повреждения миокарда сБСЖК, а также оценить его корреляцию с сердечно-сосудистыми событиями и внелегочными кардиальными осложнениями у пациентов с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Начато исследование, предполагающее включение 200 пациентов, госпитализированных в стационар с клинико-рентгенологической картиной внебольничной пневмонии, в возрасте от 40 до 80 лет. К настоящему моменту включено 30 пациентов. Всем пациентам проводятся рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рентгенография в двух проекциях или МСКТ), общий анализ крови (оценка гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы), биохимический анализ крови (с оценкой: общий белок, альбумин, мочевины, креатинина, калий, натрий, АЛТ, АСТ, глюкоза, С-реактивный белок, КФК), анализы крови на прокальцитонин, ргс-ВНР, экспресс-тест сыворотки крови для определения сБСЖК (с пороговым уровнем чувствительности 7 нг/мл), клини-

ческий анализ мокроты с окраской по Грамму, бактериологический анализ мокроты (диагностически значимая концентрация колониеобразующихся единиц более 10^6 /мл, для *S. pneumoniae* — 10^5 /л), ЭКГ, эхокардиография. При необходимости уточнения состояния миокарда проводится сцинтиграфия миокарда. Учитывая недостаточную информативность культурального метода определения *Streptococcus pneumoniae*, в качестве вспомогательной методики используется иммунохроматографический метод определения антигена *S. pneumoniae* в моче. Планируется введение ПЦР диагностики *S. pneumoniae* в крови для верификации инвазивных пневмококковых пневмоний.

Результаты и выводы. На текущий момент обращает на себя внимание меньшая встречаемость пневмококковой этиологии пневмонии (13 %) в сравнении с данными литературы, где данный показатель достигает 50–70 %. У ряда пациентов (10 %) определяется положительный экспресс-тест сБСЖК, свидетельствующий о повреждении миокарда (при исключении острой кардиальной патологии). Для изучения прогностических перспектив данного маркера планируется исследование количественного уровня сБСЖК в сыворотке крови. В ходе дальнейшего исследования планируется проведение анализа частоты сердечно-сосудистых осложнений, лабораторных показателей и определение прогностических моделей тяжелого течения и кардиальных осложнений в группах пневмококковых и непневмококковых пневмоний.

Роль биохимических биомаркеров в диагностике коронарного атеросклероза

Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, О. Н. Красноруцкая

Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Изучить возможность использования биохимических биомаркеров в диагностике коронарного атеросклероза.

Материалы и методы. Материалом для исследования стало обследование 93 пациентов со стабильным течением ИБС, в том числе 33 женщин и 60 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,1$ года), находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1». Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967). Все пациенты были объединены в три группы сравнения: первую составили 3 мужчин и 19 женщин, имевших незначительное поражение коронарного русла, по данным КАГ. Во вторую группу вошли 30 мужчин и 11 женщин с поражением 1 или 2 сосудов, в третью — 26 мужчин и 4 женщины с поражением трех и более сосудов. Группы были сравнимы по возрасту. Также пациенты были разделены на группы в зависимости от процента максимального стеноза диаме-

тра пораженных артерий: первая группа также составила 22 человека (стеноз менее 50 %), вторая группа составила 50 человек (стеноз от 50 до 70 %), третья группа — 21 человек со стенозом более 71 %, что является показанием для проведения реваскуляризации. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics 20.

Результаты. В исследуемой выборке была определена статистическая взаимосвязь между полом и числом пораженных сосудов: незначительное поражение гораздо чаще встречалось у женщин (83,3 %), двухсосудистое — у мужчин (72,7 %), преобладающее число пациентов с поражением трех и более сосудов (87,5 %) составили мужчины. При сравнении показателей в выделенных трех группах были обнаружены достоверные различия по уровню гомоцистеина ($p = 0,000$ по критерию Краскела-Уоллеса), СОД ($p = 0,015$), шаперонной активности ($p = 0,011$), АДФГн ($p = 0,003$), КДФГн ($p = 0,028$). При сравнении значений АДФГн и КДФГн в группах, отличающихся по числу пораженных сосудов, различий не было выявлено ($p = 0,493$ и $p = 0,234$ по критерию Краскела-Уоллеса соответственно). При сравнении групп в зависимости от процента максимального стеноза диаметра пораженных артерий были установлены достоверные различия по всем трем группам ($p = 0,030$) по уровню шаперонной активности: в группе с незначимым стенозом — 78,8 % [60,6; 82,5], в группе со стенозами средней выраженности — 72,4 % [67,4; 75,3], в группе со стенозами, требующими реваскуляризации — 68,3 % [60; 68,3]. Такая же тенденция отмечалась при оценке уровня гомоцистеина ($p = 0,000$). При оценке активности СОД установлено, что в группе с незначимыми стенозами она была наибольшей и составила 41,7 % [39,1; 47,3]. Между всеми тремя группами выявлена достоверная разница по данному показателю ($p = 0,003$). При оценке окислительной модификации белков также установлена достоверная разница между всеми группами по показателям АДФГн ($p = 0,001$) и КДФГн ($p = 0,025$), а вот по показателям АДФГн и КДФГн опять же не было получено достоверных различий ($p = 0,475$; $p = 0,274$).

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать возможность дальнейшего использования изучаемых биомаркеров в скрининг-диагностике коронарного атеросклероза.

Финансовая поддержка. Научная работа выполнена на средства гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук № МК-552.2018.7.

Влияние полипрагмазии на когнитивные функции пациентов старческого возраста

М. И. Куликова, М. С. Черняева

Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. В последние годы в РФ и мире увеличилась продолжительность жизни, что привело к увеличению количества больных не только пожилого, но и старческого возраста. Растущий возраст создает предпосылки для развития у лиц данной возрастной группы все большего количества хронических заболеваний, наличие которых диктует необходимость назначения большого количества лекарственных средств (ЛС). Именно поэтому у этих пациентов проблема полипрагмазии особенно актуальна. Многочисленными фармакоэпидемиологическими исследованиями установлено, что полипрагмазия является основным фактором развития нежелательных побочных реакций (НПР) у больных пожилого и старческого возраста. Одной из таких НПР может являться нарушение когнитивных функций. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи полипрагмазии с состоянием когнитивных функций у лиц старческого возраста.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между количеством принимаемых ЛС и состоянием когнитивных функций у пациентов в возрасте 80 лет и старше, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Обследовано 58 пациентов в возрасте 80 лет и старше (средний возраст 86,2 года, мужчин — 17 [29,3 %], женщин — 41 [70,7 %]), находящихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильной больницы. Всем пациентам была проведена оценка листа назначения, и в зависимости от количества принимаемых ЛС они были разделены на две группы: больные, принимающие менее пяти ЛС, составили первую группу ($n = 17$, средний возраст 84,8 года, 6 [35,3 %] мужчин, 11 [64,7 %] женщин); пациенты, принимающие пять и более ЛС — вторую группу ($n = 41$, средний возраст — 86,7 года, 11 [26,8 %] мужчин, 30 [73,2 %] женщин). Когнитивные функции оценивали с помощью следующих тестов: КШОПС (краткая шкала оценки психического статуса), МоСА (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест литеральных и категориальных ассоциаций, тест Струпа, Бостонский тест называния, TMT части А и В (trail making test), ШОИВ (шкала оценки интеллекта взрослых — The Wechsler Adult Intelligence Scale IV), тест «Цифровые символы», тест на запоминание слов (Word List Test) и когнитивная тест-шкала оценки болезни Альцгеймера (adas-cog). Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS Statistics 8. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни.

Результаты. У пациентов второй группы по сравнению с больными первой выявлено статистически значимо меньшее количество баллов по шкалам КШОПС (20,6 и 23,0 балла соответственно; $p = 0,021$) и МоСА (20,5 и 19,1 балла соответственно; $p = 0,023$). Больные второй группы называли статистически значимо меньшее

количество слов в тесте категориальных ассоциаций (10,6 и 13 слов соответственно; $p = 0,015$) и предметов в Бостонском тесте называния (27 и 28,6 предмета соответственно; $p = 0,038$). Результаты других когнитивных тестов статистически значимо не различались у пациентов первой и второй групп.

Заключение. У пациентов старческого возраста полипрагмазия ассоциируется со снижением интегрального показателя когнитивных функций, семантической памяти, номинативной функции речи.

Случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента с гипертрофической кардиомиопатией

М. Ю. Маслова, Н. С. Крылова, Н. Г. Потешкина

Кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Клинический случай. Пациент 3., 46 лет, около пяти лет наблюдается на кафедре общей терапии ФДПО. В анамнезе в 26 лет выявлены изменения на ЭКГ, установлен диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» (ГКМП). С 41 года появились сердцебиение, перебои в работе сердца. При суточном мониторинге ЭКГ на фоне синусового ритма — желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) высоких градаций, при электрофизиологическом исследовании — пароксизмальная полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ). Выполнена радиочастотная абляция очагов эктопических желудочковых аритмий в правом желудочке с неполным эффектом. При генетическом исследовании у пациента выявлены мутация в гене миозинсвязывающего протеина C (MYBPC3) — с.2541C>G (p.Tyr847Ter) с доказанной патогенетической значимостью для ГКМП и мутация в гене титин-CAP (TCAP) — с.448G>A (p.Gly150Ser), расцененная как модифицирующий фактор. Учитывая высокий риск внезапной сердечной смерти (HCM Risk-SCD 8,1 %), пациенту имплантирован однокамерный кардиовертер-дефибриллятор. Назначение сотагексала по 160 мг в сутки не сопровождалось значимым антиаритмическим эффектом, назначен амиодарон по схеме. В 43 года на фоне приема амиодарона похудел на 8 кг за месяц, возобновилось сердцебиение, перебои в работе сердца. При обследовании выявлено снижение ТТГ до 0,0017 мкМЕ/мл (норма 0,3–4,5), повышение $T_4_{св.}$ до 77,22 пмоль/л (норма 9–16), $T_3_{св.}$ до 29,82 пмоль/л (норма 3,7–6,5). Установлен диагноз: «амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ) второго типа». Амиодарон отменен, назначен бисопролол 10 мг в сутки. По ЭКГ — фибрилляция предсердий (ФП) с ЧСС 124 уд./мин., признаки выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. При Эхо-КГ асимметричная гипертрофия ЛЖ с толщиной МЖП 33 мм, задняя стенка ЛЖ 11 мм, КДО ЛЖ 63 мл, ФВ ЛЖ 69 %. Передне-задний размер левого

предсердия 46 мм. Среднее давление в ЛА 17,8 мм рт. ст. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. При суточном мониторинге ЭКГ — ФП с максимальной ЧСС 165 уд./мин., минимальная ЧСС — 95 уд./мин., 24 ЖЭС, из них семь парных, одна пробежка ЖТ из трех комплексов, четыре паузы максимально до 2,1 с. Эндокринологом рекомендован прием преднизолона 15 таблеток по 5 мг в сутки, тирозол 10 мг три раза в день. На фоне назначенной терапии отмечалось постепенное повышение уровня ТТГ до 0,02 мМЕ/мл со снижением $T_4_{св.}$ до 3,71 нг/дл. По УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения с неоднородной структурой при нормальном объеме. Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) осложнилось развитием синдрома Кушинга. Эндокринологом рекомендовано продолжить прием тирозола и преднизолона с последующей постепенной отменой ГКС по 5 мг в неделю под контролем гормонов щитовидной железы. В связи с тахисистолической формой ФП до 120 уд./мин. назначено лечение метопрололом 150 мг в сутки с сотагексалом 160 мг в сутки с положительным эффектом и последующим уменьшением дозы метопролола до 50 мг в сутки и сотагексала до 80 мг в сутки.

Заключение. Клинический случай демонстрирует сложность подбора антиаритмической и пульсурежающей терапии у пациента с ГКМП, высоким риском ВСС, осложненной АИТ с тахисистолической формой ФП. Назначение комбинации препаратов из группы бета-блокаторов в высоких дозировках, один из которых обладает антиаритмическим действием, является редким исключением и не обсуждается в международных рекомендациях. Более того, высокие дозы сотагексала при выраженной гипертрофии миокарда могут оказывать проаритмогенный эффект. Однако, учитывая наличие у пациента высокого риска ВСС, установленного ИКД с функцией водителя ритма, некупирующееся состояние тахисистолии до 120 уд./мин., противопоказания к назначению амиодарона, это привело к назначению одновременно двух препаратов из одной группы, что позволило эффективно контролировать ЧСС с отсутствием рецидивирования ЖТ и последующей коррективной терапии.

Изучение суточного мониторингирования артериального давления в периоперационном периоде у больных с различной стрессоустойчивостью

О. Е. Моруннов, Н. В. Орлова

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Изучить показатели суточного мониторингирования артериального давления в периоперационном периоде артроскопии и сопоставить полученные данные со стрессоустойчивостью пациентов.

Материалы и методы. В исследование включили 91 пациента (в возрасте 30–60 лет) с АГ 1–2-й степени. Проведены тесты на стрессоустойчивость: Perceived Stress Scale (PSS) и the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS). Обследование проводилось на аппарате суточного монитора артериального давления (СМАД-аппарат ЭДНИТ Meditech АВРМ-02 «Геден Рихтер», Венгрия) за две недели до оперативного вмешательства и за сутки до оперативного вмешательства. Оценивались показатели СМАД: среднесуточные (САД_{ср.} и ДАД_{ср.}), дневные (САД_{дн.} и ДАД_{дн.}), ночные (САД_{н.} и ДАД_{н.}), частота пульса, пульсовое АД (ПАД), значение суточного индекса (СИ), подъем АД в утренние часы.

Результаты. По результатам тестов на стрессоустойчивость больные были разделены на две группы: 34 стрессоустойчивых пациента и 57 — нестрессоустойчивых. Группы были сопоставимы по основным показателям: возраст, пол, данные анамнеза. При сравнении показателей СМАД у нестрессоустойчивых пациентов в дооперационном периоде определялось увеличение вариабельности САД. Среди нестрессоустойчивых пациентов выявлены более низкие величины суточного индекса САД (Non-dipper): до операции СИ САД — 9, после операции СИ САД — 7, до операции СИ ДАД — 8, после операции СИ ДАД — 6,5. У стрессоустойчивых пациентов СИ САД до операции — 12, после операции — 11, СИ ДАД до операции — 11, после операции СИ ДАД — 9,5 ($P < 0,05$).

Закключение. У пациентов с АГ 1–2-й степени с низкой стрессоустойчивостью в периоперационном периоде под воздействием предоперационного стресса определяются увеличение скорости утреннего подъема АД, увеличение вариабельности САД и снижение величины суточного индекса в периоперационном периоде. Таким образом, показатели суточного профиля АД указывают на наличие риска гипертензивных реакций в периоперационном периоде у нестрессоустойчивых пациентов, что необходимо учитывать в подготовительном предоперационном периоде.

Токсическая кардиомиопатия на фоне высокодозной химиотерапии у молодой пациентки с множественной миеломой

А. К. Пашаева, Н. Г. Потешкина, А. М. Сванадзе

Кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Клинический случай. В гематологическом отделении ГКБ № 52 наблюдалась *пациентка Е.* 42 лет с диагнозом: «множественная миелома с парапротеинемией и протеинурией Бенс-Джонса каппа, распространенным остеодеструктивным синдромом, III стадия (Durie-Salmon), III стадия (ISS)». Химиотерапия (пять курсов ПХТ по программе VCD: бортезомиб 2,0 мг, подкож-

но 1 раз в день в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни, циклофосфан 400 мг, внутривенно капельно в 1-й, 8-й дни, дексаметазон 40 мг, внутривенно капельно в 1–4-й, 8–11-й дни). Мобилизация ПСКК (периферических стволовых кроветворных клеток) — высокая доза циклофосфана 1200 мг, внутривенно капельно пять раз в день (суммарно 6100 мг). Сбор ПСКК. Осложнения: миеломная нефропатия, токсическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия II стадии, АГ II степени, риск ССО-3. НК 2А III ФК по NYHA. БЛНПГ.

В анамнезе: заболевание дебютировало в 40 лет с болями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Лечилась амбулаторно, периодически принимала НПВС. Ухудшение состояния в 41 год, когда усилился болевой синдром. Rg плоских костей и МРТ позвоночника: во всех костях выявляются множественные очаги деструкции.

При обследовании во время проведения первого курса химиотерапии по программе VCD у пациентки отмечается повышение цифр АД до 150/90 мм рт. ст. Назначена гипотензивная терапия (кордафлекс R 50 мг, индапамид 2,5 мг). На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 86 в минуту. ПБЛНПГ. ЭхоКГ: размеры полостей и функции миокарда в пределах нормы (ФВ 62%). При поступлении после пятого курса химиотерапии перед ауто-ТПСКК жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, учащенное сердцебиение. Объективно состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые. Периферические отеки голеней и стоп. Дыхательная система без патологии. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, шумов нет. Ритм правильный. ЧСС 100 уд./мин. АД 140/90 мм рт. ст. Пищеварительная и мочевыделительная системы без патологии.

Результаты инструментально-лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин — 118 г/л, тромбоциты — 228×10^9 /л, лейкоциты — $6,3 \times 10^9$ /л. Б/х анализ крови: креатинин — 130 мкмоль/л. IgM — 14 мг/дл, IgA — 20 мг/дл, IgG — 412 мг/дл. СКФ 21 мл/мин./1,73 м²; общий анализ мочи: белок 0,3 г/л. Белок Бенс-Джонса: в сыворотке — 2,1 г/л, в моче — 5,28 г в сутки. Миелограмма: плазматические клетки 0,4%. Вторичная гипогаммаглобулинемия. Содержание β_2 18,9 мг/л. NT-proBNP — 3542 нг/л. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 100 в минуту. ПБЛНПГ. ЭхоКГ: диффузный гипокинез ЛЖ с ФВ 36%. Незначительная дилатация ЛЖ. Незначительный гидроперикард (расхождение листков перикарда до 5 мм). Диастолическая дисфункция по первому типу. Признаков легочной гипертензии нет. МРТ сердца без контрастирования: умеренная дилатация полости ЛЖ с ФВ 40%. Гистологическое исследование костного мозга: картина множественной миеломы, убедительных данных амилоидоза с поражением структур костного мозга нет. Учитывая данные Эхо-КГ, ФВ 36%, рекомендовано воздержаться от проведения ауто-ТПСКК в настоящее время. Рекомендованы бисопролол 5 мг два раза в день, эналаприл 5 мг утром, гипотиазид 25 мг утром. На фоне терапии состояние пациентки улучшилось, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшился отечный синдром.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует токсическое влияние ВХТ на сердечно-сосудистую систему у онкологических больных, которое подтверждается снижением сократительной способности миокарда и развитием артериальной гипертензии.

Остеопонтин у больных хронической обструктивной болезнью легких как независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца

Н. А. Суворова, И. Г. Гордеев, О. А. Байкова

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Белок остеопонтин (ОП) является многофункциональным протеином, занимающим важное место в продукции цитокинов, дифференциации различных клеток, в процессах иммунного ответа, кальцинирования. Имеются большое количество исследований по изучению данного маркера у онкологических пациентов, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое число публикаций говорит о роли ОП в формировании атеросклероза, корреляции уровня ОП с тяжестью атеросклероза. Кроме того, ОП признан значимым участником в процессе воспаления при атеросклерозе.

Целью исследования явилось изучение роли ОП у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как маркера системного воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца.

Задачами исследования являлись изучение взаимосвязи между повышением уровня ОП и степенью снижения ОФВ₁, выявление взаимосвязи между уровнем остеопонтина и дислипидемией, определение корреляционных связей между повышением уровня остеопонтина и изменениями в коагуляционном потенциале крови; анализ корреляции между уровнем остеопонтина и частотой сердечно-сосудистых событий, частотой повторных госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ.

Материалы исследования. В исследование включены 100 пациентов, которые были разделены на две группы (первая группа: пациенты с ХОБЛ А-D по GOLD [n = 47]; вторая группа: пациенты с ХОБЛ А-D по GOLD в сочетании с ИБС [n = 53]); 20 здоровых некурящих добровольцев. Обследуемые пациенты распределены по подгруппам А, В, С, D с учетом тяжести ХОБЛ по шкале GOLD.

Методы исследования. Всем участникам исследования проведено стандартное обследование (подсчет индекса никотин-ассоциированного риска, оценка шкал САТ, mMRC, CCQ; исследование функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ; исследование липидного профиля, уровня С-реактивного белка; исследование спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов, тест шестиминутной ходьбы, подсчет

индекса BODE). Всем пациентам проведено исследование уровня остеопонтина методом иммуноферментного анализа.

Результаты. При предварительной оценке полученных данных установлено достоверное повышение уровня остеопонтина в обеих группах, более значительное повышение в группе ХОБЛ + ИБС. Выявлено достоверное повышение уровня СРБ у пациентов в группе ХОБЛ + ИБС по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ. При этом имеется тенденция к повышению уровня СРБ в подгруппах пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ + ИБС В и D по шкале GOLD, а как известно, пациенты с ХОБЛ В и D имеют более выраженную симптоматику, более частые обострения. При проведении предварительной оценки уровня ЛПНП и АДФ-агрегации тромбоцитов имеется тенденция к повышению уровня ЛПНП и агрегационного потенциала в подгруппах пациентов В и D в обеих группах обследованных.

Заключение. Можно сделать предварительный вывод о том, что уровень остеопонтина зависит от стадии ХОБЛ, а также повышается при сочетании ХОБЛ с ИБС. Необходима дополнительная оценка полученных данных для определения корреляции между такими показателями, как уровень остеопонтина, липидный профиль, С-реактивный белок, агрегация тромбоцитов, их корреляции с частотой сердечно-сосудистых событий, частотой обострения ХОБЛ. Уровень остеопонтина также может быть использован в качестве маркера системного воспаления, определения стадии ХОБЛ и оценки степени сердечно-сосудистого риска.

Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у медицинских работников городской многопрофильной больницы

К. Г. Ткаченко, А. Д. Эрлих

Кафедра факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 29 имени Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования. Оценить частоту распространения различных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у сотрудников многопрофильной больницы (городская клиническая больница № 29 г. Москвы).

Материал и методы. Проведено медицинское обследование (артериальное давление, вес, рост, окружность талии, определение в крови уровней липидов и глюкозы и ответы на вопросы специально созданной анкеты) 322 медицинских работников старше 40 лет.

Результаты. Средний возраст обследуемых составил $51,6 \pm 7,8$ года; среди них: 21 % врачей, 47 % медсестер; 91 % женщин. Известная артериальная гипертензия в прошлом была у 50 %, а повышенное артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст. выявлено у 40 % обследуемых, причем у 56 % из тех, кто регулярно принимает анти-

гипертензивные препараты. Частота других ФР ССЗ была следующей: низкая физическая активность — 74 %, гиперлипидемия — 69 %, избыточное употребление соли — 68 %, ожирение — 43 %, неправильное питание — 37 %, курение — 25 %. Среди всех сотрудников, принимающих ацетилсалициловую кислоту, 80 % принимали ее, не имея к этому абсолютных показаний (для первичной профилактики), а среди лиц с абсолютными показаниями к статинам, препарат этого класса принимали 11 %. При сравнении показателей у женщин разного возраста было выявлено, что частота поведенческих ФР (неправильное питание, избыточное потребление соли, низкая физическая активность) у женщин младше 50 лет значимо не отличалась от таковой у женщин старше 50 лет, а частота курения у более молодых женщин была даже выше.

Заключение. Обследование медицинских работников старше 40 лет выявило высокую частоту хорошо известных модифицированных ФР ССЗ, особенно низкой физической активности, гиперлипидемии, избыточного употребления соли, ожирения. Распространенность в исследуемой группе артериальной гипертензии, курения и неправильного питания также была высокой, но в среднем не превышали эти показатели в общероссийской популяции. Выявлены высокая частота приема аспирина лицами, не имеющими к нему абсолютных показаний и, наоборот, низкая частота использования статинов у лиц с абсолютными показаниями к этому классу препаратов, а также низкая эффективность медикаментозного лечения артериальной гипертензии.

Влияние распространенности и локализации фрагментации QRS-комплекса на течение ИБС у лиц, перенесших инфаркт миокарда

Ю. Н. Федулаев, И. В. Макарова, А. В. Бабаев, И. Н. Шошина, Т. В. Пинчук

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ ГКБ №13 ДЗМ, ГБУЗ ГП №109 ДЗМ; г. Москва

Цель исследования. Оценить частоту обращений в ЛПУ амбулаторного звена, количество госпитализаций (в том числе для установки ЭКС), повторных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов в когорте лиц, перенесших инфаркт миокарда (давностью от 4 до 15 лет) в зависимости от наличия фрагментации QRS-комплекса на 12-канальной ЭКГ покоя. Изучить влияние распространенности и различной локализации фрагментации QRS на течение ИБС в данной группе больных.

Методы исследования. Проанализированы электрокардиограммы 137 пациентов (возраст 46–67 лет) ЛПУ ЮВАО г. Москвы, перенесших инфаркт миокарда. Основная группа (с фрагментацией QRS-комплекса) включала 39 пациентов (43,6 % мужчин; средний возраст $56,1 \pm 9,4$ года), контрольная группа — 98 (42,9 %

мужчин; средний возраст $57,3 \pm 9,8$ года). Критерии включения: ФВ ЛЖ выше 50 %, ширина желудочкового комплекса менее 120 мс. Критерии исключения: фибрилляция и трепетание предсердий в анамнезе, АВ-блокада III ст., удлинение интервала QT, ГЛЖ по данным Эхо-КГ. Использовались общепринятые критерии фрагментации QRS-комплекса: зубина зубца R (S) или RSR не менее чем в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения. Статистическая обработка выполнялась в программе SPSS 20.0 (SPSS Inc., США), статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Получены достоверно более высокие шансы летального исхода ($p = 0,048$; ОШ: 2,7; 95 % ДИ: 1,1–6,5) в основной группе. Фрагментация по трем стенкам левого желудочка (передней, нижней, боковой) отмечалась в 16,7 % летальных исходов и не отмечалась в случаях благоприятного исхода ($p < 0,001$), при этом в 75,0 % летальных случаев (и только в 3,7 % случаев с благоприятным исходом) фрагментация локализовалась по боковой стенке (в отведениях I, AVL, V5, V6; $p < 0,001$). Среди больных с фрагментацией QRS частота обращений в ЛПУ амбулаторного звена, госпитализаций и имплантации ЭКС была достоверно выше ($p < 0,001$). Корреляционная связь между числом отведений с фрагментацией QRS и частотой госпитализаций оказалась прямой, сильной, статистически достоверной ($r_{xy} = 0,77$; $p < 0,001$). Частота развития повторных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда) не зависела от наличия фрагментации QRS. Фрагментация по нижней стенке (отведения II, III, AVF) увеличивала шансы имплантации ЭКС в 18,7 раза ($p = 0,005$; ОШ: 18,7; 95 % ДИ: 2,1–167,3).

Заключение. У больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, с сохраненной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом фрагментация QRS-комплексов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе: более высокой обращаемости в ЛПУ амбулаторного звена, увеличении частоты госпитализаций, в том числе для установки ЭКС, увеличении частоты летальных исходов. С увеличением распространенности фрагментации QRS возрастает число госпитализаций в кардиологические стационары. Регистрация фрагментации QRS по трем стенкам левого желудочка, и в особенности по боковой стенке, может указывать на высокую вероятность неблагоприятного исхода, по нижней стенке — на более высокие шансы развития аритмических событий, требующих установки ЭКС.

Ишемия миокарда у пациента с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с ИБС. Восьмилетняя история наблюдения

А. С. Юнисова, Н. С. Крылова, Н. Г. Потешкина

Кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Клинический случай. Пациент Ц., 64 года, около восьми лет наблюдается на кафедре общей терапии ФДПО. В возрасте 40 лет появились ноющие боли за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, а с 56 лет беспокоят приступы сжимающих болей за грудиной при быстрой ходьбе. Артериальная гипертензия максимально до 180/100 мм рт. ст. На ЭКГ выявлены глубокие асимметричные отрицательные зубцы Т в I, aVL, V2–V6, по поводу чего в 56 лет госпитализирован с диагнозом «инфаркт миокарда». При Эхо-КГ эндокардиальная поверхность верхушки ЛЖ неоптимально визуализировалась, создавая впечатление апикальной аневризмы ЛЖ. В связи с отсутствием динамики кардиоспецифических маркеров данных за ОКС не получено, и больному проведена велоэргометрия (ВЭМ). Выявлена преходящая депрессия сегмента ST до 2 мм при нагрузке мощностью 125 Вт. Пациенту выполнена коронароангиография (КАГ) с вентрикулографией (ВГ), при которой не было выявлено стенотического поражения коронарных артерий, а в области верхушки ЛЖ выявлена не аневризма, а уменьшение объема ЛЖ с апикальным заострением полости ЛЖ. Таким образом, диагностирована апикальная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая подтверждена данными МРТ сердца с гадолинием, где отмечалось интрамиокардиальное накопление препарата в апикальных сегментах ЛЖ, характерное именно для ГКМП. Спустя шесть лет пациент стал отмечать изменение характера загрудинных болей с их учащением. ВЭМ по-прежнему продемонстрировала наличие ишемии миокарда, однако толерантность к физической нагрузке несколько снизилась, и проба прекращена на уровне 100 Вт. При КАГ выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в средней трети до 95%. Больному выполнена баллонная ангиопластика, и имплантирован стент без лекарственного покрытия в среднюю треть ПМЖВ. Восстановлен кровоток TIMI3. После проведенной процедуры больной отметил улучшение

самочувствия: исчезновение ангинозных болей и увеличение толерантности к физической нагрузке. Больному рекомендована тройная антитромботическая терапия в связи с наличием пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрел 75 мг, дабигатран 110 мг два раза в день с монотерапией дабигатраном через один год), бисопролол 5 мг в сутки, аторвастатин 40 мг, периндоприл 2 мг, амиодарон 200 мг в сутки. Через месяц после выписки из стационара по дороге в поликлинику на плановый прием к терапевту у пациента отмечался дискомфорт за грудиной, потребовавший остановки. Несмотря на то что на ЭКГ отсутствовала динамика, больной с подозрением на тромбоз стента госпитализирован в отделение кардиореанимации другого стационара. В рамках ОКС проведена повторная КАГ. Стент проходим, данных за тромбоз не получено. Спустя два года пациент в плановом порядке госпитализирован. При ВЭМ, помимо обычных для пациента признаков ишемии миокарда, отмечено незначительное снижение толерантности к физической нагрузке по сравнению с предыдущим исследованием. Проведена КАГ в плановом порядке, и выявлено поражение ПМЖВ: на границе проксимальной и средней трети эксцентрично стенозирована до 65–70%, в средней трети визуализируется установленный ранее стент с рестенозом до 55%. Стент с лекарственным покрытием имплантирован в проксимальной-средней трети ПМЖВ с покрытием ранее стентированного участка (стент в стент). На контрольной ангиограмме коронарный кровоток в бассейне ПМЖВ TIMI III. Рекомендовано увеличение дозы статинов.

Заключение. Приведенный случай интересен тем, что иллюстрирует присоединение ИБС у больного с ГКМП через шесть лет и ее прогрессирование, несмотря на адекватную терапию. Продemonстрированы сложность дифференциальной диагностики ГКМП и ИБС, возможность их сочетания и важность выявления сопутствующей ИБС у пациентов ГКМП.





РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ХV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

2019

13-15 МАРТА 2019 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 30 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



XXIV Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием

ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ



КАФЕДРА
КЛД

Москва, МВЦ «Крокус Экспо» • **20–22 марта 2019 года**

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России
- Общество медицинской биофизики
- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Российское научное общество по патофизиологии
- Российское общество медицинских генетиков
- Российское общество гельминтологов
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Уважаемые коллеги!

В настоящее время в условиях реорганизации здравоохранения происходят значительные изменения организационных форм, технологических основ, системы подготовки кадров в клинической лабораторной диагностике. Эти изменения в большинстве своем несут позитивный характер технологической революции, развития новых диагностических возможностей молекулярных, генетических исследований, глобальной автоматизации, развития цифровых технологий, внедрения новых образовательных стандартов, системы непрерывного медицинского образования. Такие фундаментальные изменения не могут не сопровождаться появлением объективных и субъективных сложностей. В частности, во многих регионах из-за финансовых проблем происходит сокращение государственных доступных населению лабораторных анализов, вытеснение высокотехнологичных исследований во внебюджетный сектор, системное сокращение штатного расписания или даже самих кафедр клинической лабораторной диагностики, продолжается растаскивание лабораторного сообщества между несколькими общественными организациями.

Такие серьезные изменения требуют серьезного обсуждения и формирования стратегии развития специальности с учетом традиций, которые нарабатаны медицинской специальностью клиническая лабораторная диагностика и сформированной и активно работающей лабораторной службой страны.

В программе конференции традиционно предусматриваются презентации научных и практических достижений по основным направлениям клинической лабораторной диагностики: клиническая биохимия, гематология, иммунология, цитология, общеклинические исследования, молекулярная диагностика, коагулология. Спецификой конференции будет широкое привлечение смежных специальностей, таких как медицинская и лабораторная генетика, микробиология, вирусология, паразитология, патофизиология и традиционное привлечение терапевтов, медико-биологов.

Будет организовано обсуждение проблем подготовки и аккредитации специалистов лабораторной медицины, логистики лабораторных потоков для оптимизации финансовых и трудовых затрат, внедрение новых технологий в лабораторную практику, системы регистрации медицинских изделий и изделий *in vitro* диагностики в рамках международного сотрудничества Евразес. На конференцию приглашаются ведущие специалисты международных организаций, что способствует широкому обсуждению и обмену передовыми технологиями участников конференции.

В рамках конференции планируется проведение пленарных, симпозиальных заседаний, мастер-классов, круглых столов, дискуссионных клубов, школ по отдельным актуальным проблемам лабораторной медицины. Тезисы докладов, перспективные разработки, актуальные сообщения будут опубликованы на страницах журнала «Лаборатория».

В дни работы конференции будет проходить выставка современного лабораторного оборудования, реактивов, расходных материалов, планируется проведение презентаций фирм, отдельных рабочих совещаний. Наши возможности по предоставлению площадки для презентации достижений и разработок в области лабораторной медицины и смежных областей

Стоимость участия

Вид взноса	Срок оплаты	
	до 31.12.18	с 01.01.19 по 06.03.19
Общий регистрационный взнос	500	1 100
При оплате на месте	2 000	
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	

Все цены в рублях, включая НДС

Контакты

Оргкомитет конференции
(по вопросам научной программы)
Председатель Оргкомитета:
Доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vvdolgov@inbox.ru

По вопросам публикации тезисов
Ответственный секретарь, доцент
Ракова Наталия Геннадиевна
+7 (495) 945-82-22
kafedra-kdl@list.ru
www.labdiag.ru

Менеджер проекта
Анастасия Князева
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
+7 (926) 611-23-94

Менеджер по работе
с клиентами
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников
Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02



ДОЛГОВ
Владимир Владимирович
Доктор медицинских наук,
профессор

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем Вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москвы (Конгресс-центр ЦМТ)

8 - 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**,

Вы можете подать заявку на включение Вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике Конгресса.

От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.

Тезисы принимаются до 01 марта 2019

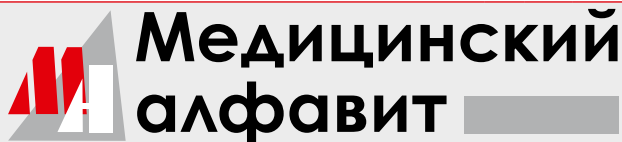
Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»

Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Моксонитекс

МОКСОНИДИН

селективный агонист
11-имидазолиновых рецепторов¹



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



**ОБЕСПЕЧИВАЕТ
РЕФЛЕКТОРНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
над симпатической
нервной системой¹



**УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21%**
у пациентов с ожирением
и инсулинорезистентных
пациентов с умеренной
степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД
в комбинированной терапии АГ
у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**⁴

КОНТРОЛИРУЕТ АД,
значительно улучшая
качество жизни пациенток
В ПЕРИМENOПАЗЕ⁵



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг, максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными поражениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс[®] в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи». Скорая медицинская помощь. 10,2 (2009): 11-21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José, et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20-S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование; 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД: было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05).

5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе.» Кардиология 11 (2002): 32-35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

БРИЛИНТА®
включена в перечень
ЖНВЛП • ОНЛС

ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцам терапии¹
(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**НОВЫЕ
ДАННЫЕ!**

По результатам исследования TREAT Брилинта® обладает схожей безопасностью с клопидогрелом в отношении развития больших кровотечений* у пациентов с ИМнСТ после тромболиза²

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения **БРИЛИНТА® 90 мг** (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушью и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/100), редко (≥1/10000, 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретиальные). **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит; кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто — подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыделительная система:** нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. * Большие кровотечения по классификации TIMI
ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами, ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

- Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057;
- Berwanger O, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. Assessed Mar 18th, 2018.
- Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс]. 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>.

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRU RU-5069. Дата одобрения: 12.02.2019. Дата истечения: 11.02.2021.

AstraZeneca