

Семенова Ю.В.¹, Карпов А.Б.², Тахауов Р.М.¹,
Мильто И.В.¹, Шанина Е.И.³, Ковальчук Е.В.³, Сулова Т.Е.⁴

¹ ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, Северск

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

³ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск

⁴ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

<i>Цель</i>	Изучение связи концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) с артериальной гипертензией (АГ) у лиц, подвергавшихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию «малых» доз ионизирующего излучения.
<i>Материал и методы</i>	Объект исследования – мужчины среднего возраста (45–55 лет), работники Сибирского химического комбината со стажем работы на производстве не менее 5 лет. Из их числа была сформирована основная группа (n=96) – работники, страдающие АГ 1–2-й стадии, и контрольная группа (n=48) – условно здоровые работники. В составе обеих групп были работники, подвергавшиеся долговременному профессиональному облучению низкой интенсивности (γ-излучение), и работники, не подвергавшиеся облучению. Изучены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели плазмы крови (концентрация глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, а также маркеров ЭД – эндотелина, ангиотензина II, фактора Виллебранда, натрий-уретического пептида С-типа, тканевого активатора плазминогена, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и гомоцистеина), основные клинические данные, а также суммарная доза внешнего облучения и содержание в организме ²³⁹ Pu.
<i>Результаты</i>	АГ у обследованных мужчин ассоциирована, главным образом, с избытком массы тела, выраженностью атерогенной дислипидемии и гомоцистеинемии. Более высокие концентрации в плазме крови ФНО-α и тенденция к росту вчСРБ в группе с АГ в отличие от условно здоровых мужчин контрольной группы свидетельствуют о наличии в организме пациента провоспалительного сдвига. Изученные маркеры ЭД связаны с клиническими данными лиц, страдающих АГ, и ассоциированы с показателями липидного спектра и повышенной концентрацией медиаторов воспаления в крови. Наличие дозовой нагрузки не изменяло спектр маркеров ЭД у пациентов с АГ, что не позволяет рекомендовать изученные показатели плазмы крови для диагностики поражения сосудистого эндотелия при АГ у работников Сибирского химического комбината.
<i>Заключение</i>	Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии негативного воздействия долговременного профессионального облучения низкой интенсивности на состояние эндотелия кровеносных сосудов, оцениваемого по состоянию маркеров ЭД. АГ у мужчин 45–55 лет ассоциирована, прежде всего, с избыточной массой тела, гомоцистеинемией и атерогенной дислипидемией.
<i>Ключевые слова</i>	Артериальная гипертензия; факторы риска; «малые» дозы ионизирующего излучения; эндотелиальная дисфункция
<i>Для цитирования</i>	Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Milto I.V., Shanina E.I., Kovalchuk E.V. et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension exposed to occupational irradiation of low intensity. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(10):73–79. [Russian: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Шанина Е.И., Ковальчук Е.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):73–79]
<i>Автор для переписки</i>	Семенова Юлия Владимировна. E-mail: mail@sbrc.seversk.ru

Введение

Неудовлетворительный контроль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития у населения России является ведущей причиной нега-

тивных медико-демографических процессов, обусловленных этой группой болезней. Большая распространенность ССЗ и значительные социально-экономические потери, вызванные ими, требуют дальнейшей разработки методов ран-

ней диагностики, изучения и коррекции ФР применительно не только к конкретным регионам, но и к профессиональным когортам.

Персонал предприятий атомной отрасли характеризуется особенностями производственной деятельности, десинхронией биологических ритмов, психоэмоциональным напряжением и другими характеристиками, которые вызывают раннее формирование ССЗ [1, 2].

В последние годы большое внимание уделяется антропогенным и техногенным факторам развития ССЗ. Активно обсуждается вопрос о влиянии техногенного облучения на риск заболеваемости и смертности вследствие ССЗ с учетом расширения использования источников ионизирующего излучения (ИИ) в промышленных и медицинских целях [1–7]. При этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) определяет патогенез ССЗ, на начальном этапе которого обнаруженные сосудистые нарушения могут быть обратимы [8, 9].

В настоящее время сохраняется дефицит научного знания о механизмах атерогенеза и артериальной гипертензии (АГ) при «малых» (менее 0,1 Зв) дозах и низкой мощности дозы ИИ.

Целью исследования являлось изучение маркеров ЭД у пациентов с АГ при длительном воздействии «малых» доз ИИ.

Материал и методы

Объектом исследования являлись работники Сибирского химического комбината (СХК) – до недавнего времени одного из крупнейших в мире комплекса предприятий атомной индустрии. Общая численность когорты работников СХК, нанятых в период с 01.01.1950 по 31.12.1994 гг. и проработавших на предприятии не менее 3 лет, составляет 34 146 человек, из них 23 659 мужчин. Период наблюдения охватывал 1998–2018 гг. Из всей когорты 6 334 мужчины и 2056 женщин находились на индивидуальном дозиметрическом контроле по внешнему облучению. Диапазон доз внешнего облучения мужчин – работников СХК, включенных в анализируемую когорту, составил 0,04–1685,16 мЗв (медиана 21,22 мЗв, интерквартильный размах 3,8–88,05).

Протокол исследования соответствует стандартам Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрен локальным этическим комитетом Северского биофизического научного центра ФМБА России. Все работники СХК, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование включены мужчины среднего возраста (45–55 лет) со стажем работы на основном производстве СХК не менее 5 лет. Из их числа была сформирована основная группа (n=96) – работники, страдающие АГ 1–2-й стадии, и контрольная группа (n=48) – условно здоровые работники без ССЗ. В составе обеих групп были работники,

подвергавшиеся долговременному профессиональному облучению низкой интенсивности (γ -излучение), и работники, не подвергавшиеся облучению. Критерии включения в основную группу: возраст 45–55 лет, длительность АГ менее 5 лет. Критерии исключения: высокая и злокачественная АГ, клинически значимый коронарный или периферический атеросклероз, острые сосудистые осложнения в анамнезе, сердечная недостаточность выше I стадии, тяжелые соматические заболевания.

Средний возраст мужчин основной группы составил $49,8 \pm 2,9$ лет, стаж работы на СХК варьировал от 7 до 25 лет (в среднем $18,7 \pm 2,6$ лет). Длительность АГ составила 2,6 [1,8; 3,2] года. Средний возраст мужчин контрольной группы составил $49,7 \pm 3,8$ лет, стаж работы на СХК – от 6 до 24 лет (в среднем $18,2 \pm 2,3$ лет).

Диагноз АГ устанавливался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (2018 г.) [10]. Длительность АГ уточнялась по данным медицинской документации. За избыточную массу тела принимали значение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 кг/м², измеряли окружность талии (ОТ) в сантиметрах. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и сахарного диабета выясняли по данным медицинской документации. Уровень психологического напряжения уточняли с использованием теста L. G. Reeder (1969 г.) [11].

Факт контакта с источниками ИИ уточнялся ретроспективно (после включения в исследование) по данным индивидуального дозиметрического контроля. В основной группе воздействию ИИ подвергались 50 (52,1%) человек, а в контрольной – 46 (95,8%). Суммарная доза внешнего облучения (СДВО) составила 19,6 [12,2; 36,4] мЗв и 22,3 [15,1; 49,2] мЗв в основной и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$). Содержание ²³⁹Pu в организме определялось расчетным методом на основании биофизического исследования суточного объема мочи, при этом значения оцениваемого показателя были на минимальном уровне.

Все исследования проводили на безмедикаментозном фоне. Большинство работников СХК с АГ (70%) не принимали лекарственные препараты, у остальных (30%) антигипертензивные препараты были отменены за три недели до обследования.

Дислипидемия диагностировалась при следующих отклонениях показателей липидного спектра: общий холестерин (ОХС) $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) и/или триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Индекс атерогенности рассчитывался автоматически. Для оценки фильтрационной функции почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD. Гипергликемию

натошак как ФР развития ССЗ отмечали при концентрации глюкозы в плазме крови 5,6–6,9 ммоль/л. Референтными значениями для высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) считали 0–5 мг/дл.

В клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН в плазме крови иммуноферментным методом определена концентрация следующих маркеров ЭД: эндотелин, ангиотензин II, фактор Виллебранда, натрийуретический пептид С-типа (СNP), тканевой активатор плазминогена (t-РА), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), гомоцистеин. Референтными значениями концентрации эндотелина считали показатель до 5 фмоль/мл; ангиотензина II – 10–60 пг/мл, фактора Виллебранда – 0,5–1,5 Ед/мл, CNP – 2–3 пмоль/л, t-РА – 2–8 нг/мл, ФНО- α – 0–8,1 пг/мл, гомоцистеина – 5–15 мкмоль/л.

При нормальном распределении для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметические значения и их стандартные отклонения ($M \pm SD$). При отклонении распределения признака от нормального закона – медиана с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ; UQ]$).

Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислени-

Таблица 1. Маркеры ЭД у работников основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	6,15±0,64*	5,84±0,53
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99,76±28,51	89,88±19,50
ОХС, ммоль/л	6,08±1,03	5,79±0,84
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,02±0,78	3,93±0,77
ТГ, ммоль/л	2,05±0,41*	1,21±0,38
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,21*	1,2±0,22
CNP, пмоль/л	3,41±1,03	3,6±0,97
Фактор Виллебранда, ед./мл	0,75±0,09	0,74±0,10
Ангиотензин II, пг/мл	76,97±7,53	76,69±6,33
Креатинин, мкмоль/л	100 [93,5; 112]	98,5 [90,0; 106]
вчСРБ, мг/дл	3,83 [1,59; 7,43]	1,91 [1,28; 5,95]
Эндотелин, фмоль/мл	1,45 [0,68; 3,07]	1,5 [0,58; 2,66]
ФНО- α , пг/мл	0,55* [0,047; 1,24]	0,178 [0,02; 0,53]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,77* [7,32; 12,26]	7,33 [6,13; 9,05]
t-РА, нг/мл	1,77* [1,21; 2,42]	1,25 [0,92; 2,094]
Индекс атерогенности	4,46* [3,67; 5,54]	3,65 [3,15; 4,68]

* – отмечены статистически значимые отличия параметров в основной и контрольной группах ($p < 0,05$).
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, CNP – натрийуретический пептид С-типа, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , t-РА – тканевой активатор плазминогена.

ем значения χ^2 и показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента ϕ , также был использован корреляционный анализ Пирсона. При отклонении распределения от нормального сравнение параметров производилось с помощью непараметрических критериев: однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, медианный тест, ранговая корреляция Спирмена. Для проведения многофакторного анализа использовали метод логистической регрессии с помощью программы SPSS 10.0.5 (SPSS Inc., США). При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

ЭД можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ, а одним из методов оценки выраженности ЭД является оценка концентрации в крови этих веществ.

В одном из наших исследований установлено, что для пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку, в сравнении с условно здоровыми работниками СХК, подвергавшимися облучению в ходе профессиональной деятельности, была характерна большая распространенность абдоминального ожирения ($\chi^2=5,95$; $p=0,015$) и гипертриглицеридемии ($\chi^2=16,94$; $p=0,0003$). Пациенты с АГ демонстрировали тенденцию к большему уровню скорости распространения пульсовой волны и более высоким значениям индекса массы миокарда левого желудочка в сравнении с условно здоровыми мужчинами [12].

На первом этапе исследования проводилось сравнение показателей у пациентов основной и контрольной групп. В настоящем исследовании у пациентов с АГ по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдались увеличение концентрации гомоцистеина, ТГ и снижение концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, а также тенденция к повышению концентрации ХС ЛПНП при сопоставимых значениях ОХС (табл. 1). Уровень гликемии среди пациентов с АГ не превышал референтные значения, однако был выше, чем в контрольной группе. Повышение концентрации ФНО- α и тенденция к росту концентрации вчСРБ у пациентов с АГ в сравнении с условно здоровыми работниками СХК свидетельствовали о наличии провоспалительных сдвигов в организме изучаемых пациентов. Концентрация фактора Виллебранда в плазме крови пациентов основной и контрольной групп не отличалась, тогда как концентрация t-РА у условно здоровых работников СХК выходила за пределы референтных значений и была снижена по сравнению с пациентами, имеющими АГ (табл. 1).

Корреляционный анализ показал, что величина систолического артериального давления (АД) связана с повышенной концентрацией ФНО- α ($rs=0,41$; $p=0,00009$) и гомоцистеина ($rs=0,27$; $p=0,013$) в плазме крови. Величина диасто-

лического АД у пациентов с АГ имела слабые прямые связи с величиной индекса атерогенности ($rs=0,16$; $p=0,034$), концентрацией гомоцистеина ($rs=0,27$; $p=0,011$) и концентрацией ангиотензина II ($rs=0,26$; $p=0,015$) в плазме крови. Для систолического и диастолического АД выявлены положительные корреляционные связи с антропометрическими параметрами: для систолического АД – с ИМТ ($rs=0,18$; $p=0,03$) и ОТ ($rs=0,24$; $p=0,032$); для диастолического АД – с ИМТ ($rs=0,18$; $p=0,03$) и ОТ ($rs=0,24$; $p=0,032$). Величина пульсового АД была связана с концентрацией ФНО- α ($rs=0,47$; $p<0,00001$), гомоцистеина ($rs=0,37$; $p=0,001$) и вчСРБ ($rs=0,22$; $p=0,043$) в плазме крови. Величина ОТ связана с основными показателями липидного спектра, наиболее значимо – с концентрацией ТГ ($rs=0,53$; $p=0,002$) и величиной индекса атерогенности ($rs=0,48$; $p=0,002$).

При увеличении продолжительности АГ повышалась концентрация ФНО- α ($rs=0,37$; $p=0,001$) и гомоцистеина ($rs=0,32$; $p=0,003$). Концентрация вчСРБ была взаимосвязана с концентрацией ФНО- α ($rs=0,23$; $p=0,035$) и с антропометрическими параметрами: ИМТ ($rs=0,37$; $p=0,0004$) и ОТ ($rs=0,35$; $p=0,001$). Для концентрации гомоцистеина в плазме крови выявлена прямая связь с концентрацией ФНО- α ($rs=0,45$; $p=0,00001$), фактора Виллебранда ($rs=0,35$; $p=0,001$) и ангиотензина II ($rs=0,44$; $p=0,00002$). Концентрация t-РА в плазме крови была сильно связана с антропометрическими параметрами: ИМТ ($rs=0,46$; $p<0,00001$) и ОТ ($rs=0,51$; $p=0,000001$), а также слабо связана с уровнем пульсового АД ($rs=0,32$; $p=0,003$). Концентрация t-РА демонстрировала обратную корреляционную связь средней силы с индексом атерогенности ($rs=-0,41$; $p=0,00008$).

На втором этапе исследования было проведено сравнение пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку (подгруппа с лучевой нагрузкой) и не имеющих таковой (подгруппа без лучевой нагрузки). Пациенты с АГ в исследуемых группах статистически значимо не отличались по частоте и выраженности изменений артерий (по данным сфигмографии) и по показателям структурно-функционального состояния сердца (по данным ЭхоКГ) [12]. Частота дислипидемии, ожирения и гипергликемии натошак в сравниваемых подгруппах была сопоставима. В таблице 2 представлены изучаемые биохимические параметры плазмы крови в зависимости от наличия дозовой нагрузки у обследуемых работников СХК. В настоящем исследовании концентрация маркеров ЭД в плазме крови не отличалась в сравниваемых подгруппах. Единственным отличием являлась большая концентрация ХС ЛПВП и, как следствие, меньшая величина индекса атерогенности у работников, имеющих дозовую нагрузку.

При проведении корреляционного анализа величина СДВО была связана с концентрацией ХС ЛПВП ($rs=0,38$; $p=0,0002$) и CNP ($rs=0,38$; $p=0,0003$) у пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку. Концентрация вчСРБ в плазме крови была взаимосвязана с величиной содержания в организме

Таблица 2. Маркеры ЭД у работников основной группы с учетом лучевой нагрузки

Показатель	Подгруппа без лучевой нагрузки (n=46)	Подгруппа с лучевой нагрузкой (n=50)
Глюкоза, ммоль/л	5,96±0,54	6,12±0,72
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	97,37±26,2	92,45±25,24
ОХС, ммоль/л	5,92±0,96	5,96±0,93
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,95±0,76	3,94±0,85
ТГ, ммоль/л	1,62±0,25	1,59±0,38
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,25	1,21±0,24*
CNP, пмоль/л	3,35±0,92	3,61±1,05
Фактор Виллебранда, ед./мл	0,71±0,13	0,72±0,12
Ангиотензин II, пг/мл	73,66±6,61	81,13±7,09
вчСРБ, мг/дл	2,88 [1,28; 7,23]	3,45 [1,49; 7,52]
Эндотелин, фмоль/мл	1,48 [0,62; 2,4]	1,43 [0,60; 3,86]
ФНО- α , пг/мл	0,37 [0,03; 0,84]	0,29 [0,015; 0,68]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,63 [6,54; 11,40]	7,76 [6,81; 9,69]
t-РА, нг/мл	1,63 [1,26; 2,15]	1,21 [0,78; 2,49]
Индекс атерогенности	4,64 [3,39; 5,38]	3,87* [3,11; 4,52]

* – отмечены статистически значимые

отличия параметров в подгруппах ($p<0,05$).

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, CNP – натрийуретический пептид С-типа, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , t-РА – тканевой активатор плазминогена.

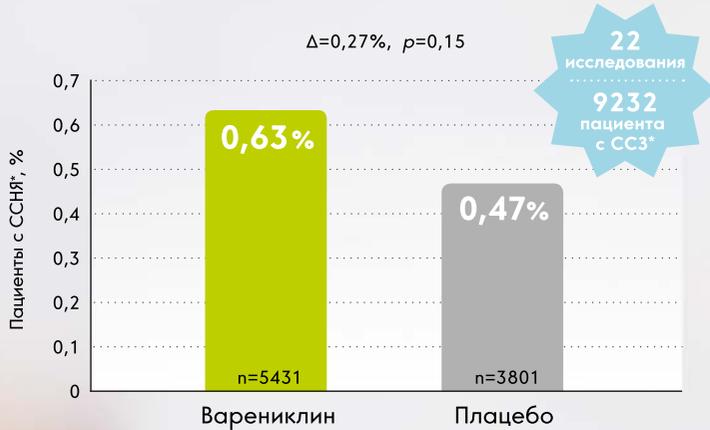
²³⁹Pu ($rs=0,24$; $p=0,027$). Концентрация эндотелина в плазме крови была слабо связана с величиной содержания в организме ²³⁹Pu ($rs=-0,23$; $p=0,03$) и с возрастом ($rs=0,22$; $p=0,044$). Уровень систолического и диастолического АД был связан со скоростью накопления СДВО ($rs=0,22$; $p=0,008$; $rs=0,22$; $p=0,008$ соответственно).

Логистический регрессионный анализ был применен для определения ассоциации ФР развития ССЗ с АГ в возрасте 45–55 лет. В статистическую модель включали антропометрические характеристики, возраст, уровень психоэмоционального напряжения, показатели сфигмометрии, показатели липидного спектра крови и индекс атерогенности, концентрацию вчСРБ и маркеров ЭД, а также экспозиционные характеристики техногенного облучения (стаж облучения, СДВО). В таблице 3 представлены результаты многомерного анализа связи анализируемых ФР с наличием АГ.

АГ у мужчин среднего возраста (45–55 лет) ассоциирована с ИМТ ($p=0,009$), концентрацией гомоцистеина в плазме крови ($p=0,015$), атерогенностью плазмы крови ($p=0,015$) и величиной скорости распространения пульсовой волны ($p=0,167$). Предсказывающая точность полученной модели составляет 73,6% при хорошей специфичности (82,5%). Изученные маркеры ЭД не ассоциированы с АГ у работников

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями¹
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией²⁻⁴

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁴**



Δ=0,27% – суммарная оценка разницы рисков

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ³**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: никотиновой зависимости средство лечения. Показания к применению: Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возраста 18 лет и далее без ограничения по возрасту. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Чампикс® принимают внутрь, проглатывая таблетки целиком и запивая водой вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 дни – 0,5 мг один раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня до окончания лечения – по 1 мг два раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получивших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после периода титрации, самым частым из зарегистрированных побочных эффектов была тошнота (28,6 %). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. Особые указания: отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3 % пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению Чампикс®. Регистрационный номер ЛСР-006439/08

1. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 10.06.2019. ЛСР-006439/08-100619.
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd35&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c59e89d2248&t=
 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1, February 2009: 1–9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.



PP-CHM-RUS-0393 15.01.2020

Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. www.pfizer.ru

Таблица 3. Результаты многомерного анализа связи ФР с наличием АГ у работников СХК

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	Уровень значимости
ИМТ, кг/м ²	0,147	0,056	6,881	0,009
Индекс атерогенности	0,834	0,343	5,928	0,015
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,205	0,084	5,922	0,015

ИМТ – индекс массы тела.

СХК – мужчин 45–55 лет. Параметры техногенного облучения также не ассоциированы с АГ у обследованного персонала СХК.

Ограничениями исследования являются: небольшой объем выборки; неиспользование ультразвуковой диагностики для подтверждения ЭД; для определения предикторной значимости использованных маркеров ЭД продолжается проспективное наблюдение работников СХК.

Обсуждение

Механизмы атерогенеза и АГ, обусловленные техногенным облучением, особенно при «малых» дозах и низкой мощности дозы ИИ, до сих пор остаются спорными; ССЗ оцениваются сегодня как наиболее вероятный стохастический эффект радиационного воздействия [1–7]. В последние годы для малообновляющихся тканей (эндотелия и миоцитов сосудистой стенки) активно обсуждается наличие особых клеточных эпигенетических эффектов действия ИИ [13]. К факторам, повреждающим эндотелий, относятся гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, а возможно и доза ИИ [8, 9]. Впервые нами проведена работа по оценке спектра маркеров ЭД у лиц, страдающих АГ, на фоне профессионального облучения низкой интенсивности.

АГ у обследованных работников СХК сопровождается изменением некоторых изученных биохимических показателей плазмы крови. Так, у изученных пациентов с АГ наблюдается увеличение концентрации вчСРБ и маркеров ЭД (гомоцистеин) в плазме крови, по сравнению с условно здоровыми работниками СХК, а также гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия. Уровень гликемии у пациентов с АГ был значимо выше, чем у условно здоровых работников СХК. У обследованных работников СХК отсутствовали изменения гемостатической функции эндотелия (t-РА, фактор Виллебранда). Что касается оценки гуморальной регуляции сосудистого тонуса (эндотелин, ангиотензин II, CNP), следует отметить сбалансированность вазоконстрикторных и вазодилатирующих влияний как у пациентов с АГ, так и у условно здоровых работников, контактирующих с источниками ИИ. В целом спектр изученных маркеров ЭД отражает наличие воспаления во внутренней оболочке кровеносных сосудов, которое развивается в ответ на повреждающее действие

токсичных факторов и имеющихся метаболических нарушений.

При изучении взаимосвязи между АГ у персонала СХК и отдельными конвенционными ФР были обнаружены хорошо известные связи с гипертриглицеридемией ($\chi^2=16,94$; $p=0,0003$) и ожирением, ($\chi^2=5,95$; $p=0,015$). Очевидно, в патогенезе АГ для мужчин среднего возраста (45–55 лет) значимым является формирование абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гомоцистеинемии. ЭД является одним из важнейших звеньев развития воспаления (повышение вчСРБ, ФНО- α) в стенке кровеносных сосудов у обследованных работников СХК с последующим повышением ее жесткости.

Среди мужчин с АГ, подвергающихся длительному воздействию ИИ низкой интенсивности, не отмечено выраженных изменений изученных биохимических маркеров плазмы крови. У обследованных работников СХК не найдены стенозирующие поражения сосудов артериального русла [12]. Возможно, это связано с протективным действием «малых» доз ИИ на сосудистую стенку и с малой длительностью заболевания. Оценка профиля маркеров ЭД у лиц, контактирующих с источниками техногенного облучения, не выявила отрицательного влияния ИИ (γ -излучение в диапазоне доз <0,1 Зв) на изучаемое звено сердечно-сосудистой системы.

При прогрессировании АГ увеличивается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникает дисбаланс между вазодилатирующими, антитромботическими и вазоконстрикторными, проатерогенными регуляторными механизмами с преобладанием последних [10]. В этой ситуации короткоживущие эндогенные пептиды более не способны компенсировать возникающее эндотелиальное повреждение. Важно отметить, что высвобождение белков из эндотелиоцитов контролируется через активацию РНК, при этом влияние ИИ на геном доказано [14].

Начальные изменения сердечно-сосудистой и почечной функции, связанные с АГ, также будут оказывать влияние на концентрацию биохимических маркеров ЭД в плазме крови.

У лиц, подвергавшихся профессиональному облучению, отмечается меньший коэффициент атерогенности плазмы крови, что сопровождается тенденцией к уменьшению концентрации ФНО- α в плазме крови. При увеличении защитного действия ХС ЛПВП уменьшается повреждающее дей-

ствие токсичных факторов, имеющих при метаболических нарушениях. Величина СДВО имела прямые связи с концентрацией ХС ЛПВП и с концентрацией вазодилатирующего CNP в плазме крови. Уменьшение атерогенного и вазоконстрикторного потенциала плазмы крови при длительном воздействии «малых» доз ИИ может быть проявлением гормезиса. Однако нельзя полностью исключить генетическую неоднородность сравниваемых групп работников с учетом связи концентрации ХС ЛПВП с благоприятной антиатерогенной наследственностью [10].

Заключение

Известно, что концентрация биологически активных веществ в крови может выступать биомаркером не только поражения органов-мишеней при АГ (при формировании сердечной или почечной недостаточности), но и свидетельствовать о существовании ЭД на ранних стадиях. Оценка

состояния эндотелия сосудистой стенки у лиц, подвергавшихся техногенному облучению при выполнении своих профессиональных обязанностей, не выявила отрицательного влияния ИИ (γ -излучение) на концентрацию маркеров ЭД в изученном диапазоне доз (0–0,1 Зв). Ограничением исследования является небольшой объем выборки, а также наличие неучтенных вмешивающихся факторов, что могло повлиять на результат. АГ у мужчин 45–55 лет ассоциирована, главным образом, с увеличением массы тела, выраженностью атерогенной дислипидемии и гомоцистеинемии. Рост концентрации вчСРБ и ФНО- α , отражающий провоспалительный сдвиг на эндотелии, является ранним симптомом формирующихся сосудистых сдвигов при АГ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karpov A.B., Semenova Yu.V., Takhauov R.M., Litvinenko T.M., Kalinkin D.E. The Risk of Acute Myocardial Infarction and Arterial Hypertension in a Cohort of Male Employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises Exposed to Long-Term Irradiation: Health Physics. 2012;103(1):15–23. DOI: 10.1097/HP.0b013e318249fa59
- Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. Environmental Health Perspectives. 2012;120(11):1503–11. DOI: 10.1289/ehp.1204982
- Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Mortality from Circulatory System Diseases among French Uranium Miners: A Nested Case-Control Study. Radiation Research. 2015;183(5):550–62. DOI: 10.1667/RR13834.1
- Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential Increased Risk of Ischemic Heart Disease Mortality with Significant Dose Fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. American Journal of Epidemiology. 2014;179(1):120–31. DOI: 10.1093/aje/kwt244
- Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. Radiation Research. 2017;187(3):319–32. DOI: 10.1667/RR14347.1
- Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R et al. Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). Radiation Research. 2017;188(3):276–90. DOI: 10.1667/RR14608.1
- Kreuzer M, Dufey F, Sogl M, Schnelzer M, Walsh L. External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946–2008. Radiation and Environmental Biophysics. 2013;52(1):37–46. DOI: 10.1007/s00411-012-0446-5
- Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. [Russian: Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
- Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? Circulation. 2002;106(6):640–2. DOI: 10.1161/01.CIR.000028581.07992.56
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Goshtautas A.A. Study of personality traits in preventive studies of coronary heart disease. P. 25–36. In: Yanushkevichus Z.I. Primary psychological prevention and rehabilitation of patients with coronary artery disease. – Vilnius: Ministry of higher and secondary special education, 1982. – 169p. [Russian: Гоштаутас А.А. Изучение особенностей личности в профилактических исследованиях ишемической болезни сердца. С. 25–36. В кн. Янушкевичус З.И. Первичная психологическая профилактика и реабилитация больных ИБС. Вильнюс: М-во высш. и сред. спец. образования ЛитССР, 1982. – 169с.]
- Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Borisova E.G., Maksimov D.E., Trivozhenko A.B. et al. Assessment of structural and functional changes in the vascular system in individuals exposed to occupational exposure to low intensity. Medical radiology and radiation safety. 2016;61(1):34–40. [Russian: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Борисова Е.Г., Максимов Д.Е., Тривоженко А.Б. и др. Оценка структурно-функциональных изменений сосудистой системы у лиц, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016;61(1):34–40]
- Aleksanin S.S., Fedortseva R.F., Bychkovskaya I.V. To the problem of the long-term effects of radiation. Special cellular effects and somatic effects of radiation in small doses. Biomedical problems of life. 2016;1(15):54–61. [Russian: Алексанин С.С., Федорцева Р.Ф., Бычковская И.В. К проблеме отдаленных последствий действия радиации. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016;1:54–61]
- Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M., Hendry J.H., Kleiman N.J., MacVittie T.J. et al. ICRP PUBLICATION 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Annals of the ICRP. 2012;41(1–2):1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001