

Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В., Митрохин В. М., Камкин А. Г., Латышев Т. В.  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ -18, -8 И -6 У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, интерлейкин-18, интерлейкин-6, интерлейкин-8, натрий  
Ссылка для цитирования: Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В., Митрохин В. М., Камкин А. Г., Латышев Т. В. Факторы, ассоциированные с уровнем интерлейкинов -18, -8 и -6 у пациентов с гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиология 2017;57(S3):69–75

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Выявление наиболее значимого фактора, влияющего на уровень цитокинов в крови пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Материалы и методы.** Проанализирована база пациентов из проекта «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями». Включено 523 человека, средний возраст пациентов составил  $75 \pm 17,8$  лет. В образцах плазмы крови пациентов исследовалось содержание: натрия, креатинина, интерлейкинов (ИЛ) -1, -2, -4, -6, -8, -10, -18, NT-proBNP. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Оценивали динамику прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) через год, под динамикой прогрессирования ХБП считалось увеличение ее стадии. Уровень потребления поваренной соли определяли с помощью опросника «Charlton: SaltScreener» на визите включения и через год. Всем пациентам была рекомендована диета с пониженным содержанием соли – 5 г соли в сутки, для пациентов с установленным диагнозом ХСН – 3–5 г соли в сутки. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. **Результаты.** 52,2% включенных пациентов потребляли 6–10 г соли в сутки, 10 г и более потребляли 43,4% пациентов и только 4,4% пациентов потребляют 5 г соли и менее в сутки. 21% включенных пациентов имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, тогда как у абсолютного большинства пациентов (79%) риск был стратифицирован, как очень высокий. Были сформированы два кластера пациентов в зависимости от степени гипертонической болезни (ГБ), прогрессирования ХБП в течение года и уровня ИЛ-6, -8, -18 в крови. Прогрессирование ХБП в течение года оказывало наиболее значимое влияние на уровень ИЛ-18, -8, -6. Определена корреляция между содержанием ИЛ-6 и уровнем NT-proBNP, примерно такой же уровень связи установлен между содержанием NT-proBNP и уровнем АД. **Заключение.** Проведенный статистический анализ позволил выявить связь между следующими факторами: уровнем ИЛ-6, NT-proBNP, прогрессированием ХБП в течение года.

Arutyunov G. P., Dragunov D. O., Sokolova A. V., Mitrokhin V. M., Kamkin A. G., Latyshev T. V.  
Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

## FACTORS ASSOCIATED WITH LEVELS OF INTERLEUKINS -18, -8, AND -6 IN HYPERTENSIVE PATIENTS AT HIGH AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Keywords: chronic heart failure, interleukin-18, interleukin-6, interleukin-8, sodium

For citation: Arutyunov G. P., Dragunov D. O., Sokolova A. V., Mitrokhin V. M., Kamkin A. G., Latyshev T. V. Factors associated with levels of interleukins -18, -8, and -6 in hypertensive patients at high and very high cardiovascular risk. Kardiologiia. 2017;57(S3):69–75

### SUMMARY

**Aim.** To identify the most significant factor influencing blood levels of cytokines in patients at high and very high cardiovascular risk. **Materials and methods.** A patient base from the “Management of chronic patients with multiple diseases” project was analyzed. 523 patients (mean age,  $87 \pm 17.8$ ) were included. Plasma samples were analyzed for concentrations of sodium, creatinine, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, and NT-proBNP. GFR was calculated using the CKD-EPI formula. Time-related CHF progression was assessed in one year; the time-related progression was considered an increase in CHF stage. Salt consumption was determined using the Charlton: SaltScreener questionnaire at the baseline visit and at one year. Low-salt diet containing 5 g of salt per day was recommended to all patients; 3.5 g of salt per day was recommended to patients with a documented diagnosis of CHF. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software. **Results.** 52.2% of included patients consumed 6–10 g of salt per day; 43.4% of patients consumed 10 g of salt or more per day; and only 4.4% of patients consumed 5 g of salt or less per day. 21% of included patients were at high risk of cardiovascular complications whereas for the vast majority of patients (79%), the risk was stratified as very high. Two clusters of pa-

tients were formed based on the grade of hypertension, one-year CHF progression, and plasma levels of IL-6, -8, and -18. The one-year progression of CHF most significantly influenced the levels of IL-18, -8, and -6. The IL-6 level was correlated with the NT-proBNP level; an approximately similar degree of correlation was found for NT-proBNP and BP. *Conclusion.* Therefore, the performed statistical analysis determined correlations between the following factors: IL-6 level, NTproBNP level, and one-year CHF progression.

Сегодня особое внимание уделяется ФР развития заболеваний, в частности, факторам сердечно-сосудистого риска, таким как, например, ХС, ЛПНП, С-реактивный белок (СРБ) и другие. Однако наибольший интерес представляют уровень потребления натрия и новый, пока малоизученный фактор – уровень цитокинов в крови.

Уровень потребления натрия в экономически развитых странах достаточно высок и способствует формированию феномена соль-чувствительности [1], при этом работы последних лет показывают, что соль-чувствительность и высокий уровень потребления соли в частности, являются факторами, провоцирующими воспаление [2]. Также воспаление в сосудистой стенке взаимосвязано с уровнем цитокинов в крови [2–4]. Воспаление, приводящее к наращению функции эндотелия, повышению жесткости сосудистой стенки, возможно, является одним из факторов возникновения АГ. Однако действие различных интерлейкинов на сердечно-сосудистый риск неоднородно, например, увеличенный уровень экспрессии РНК ИЛ-6 способствует повышению воспалительной инфильтрации в интерстициальной ткани почек [5], повышение уровня ИЛ-18 увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [6], уровень ИЛ-17 связан с АП и его повышенная концентрация в крови характерна для пациентов с АГ [7].

В связи с этим целью нашего исследования было выявление наиболее значимого фактора, влияющего на уровень цитокинов в крови у пациентов с ГБ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

## Материалы и методы

Проанализирована база пациентов из проекта «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями» (на базе ГБУЗ г. Москвы ГП № 64 ДЗМ филиал № 1). В данный проект приглашались мобильные

пациенты пенсионного возраста: женщины – от 55 лет и старше, мужчины – от 60 лет и старше, у которых установлены три и более заболевания: АГ, ИБС, церебро-васкулярная болезнь, ХСН, СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция или трепетание предсердий.

В 2016 г. в проект было включено 724 пациента, из которых критериям включения (табл. 1) соответствовало 523 человека. Средний возраст пациентов составил  $75 \pm 17,8$  лет, среди включенных в исследование пациентов 77% составили женщины.

Основные клинические характеристики группы: окружность талии в среднем составила  $105 \pm 13,7$  см, ИМТ  $30,5 \pm 6,4$  кг/м<sup>2</sup>, 1-ю степень ожирения имели 15%, 2-ю – 7,7%, 3-ю степень – 5,5% пациентов, избыточная масса тела была у 24,4% пациентов, абдоминальное ожирение имели 42,2% пациентов; «офисное» САД в среднем составило  $140 \pm 22$  мм рт. ст., «офисное» ДАД –  $81 \pm 13$  мм рт. ст., пульсовое АД –  $58,8 \pm 14,6$  мм рт. ст., ЧСС –  $87,8 \pm 5,4$  уд/мин, уровень общего ХС равнялся  $5,3 \pm 1,4$  ммоль/л, ЛПНП  $3,2 \pm 1,2$  ммоль/л, ТГ  $1,7 \pm 1,1$  ммоль/л, гликемия натощак составила 4,2 [3,1; 5,6] ммоль/л, уровень креатинина  $91,7 \pm 20,7$  ммоль/л, СКФ  $48,9 \pm 7,8$  ммоль/л, СРБ  $12,8 \pm 9,6$  мг/л.

Гипертоническая болезнь была установлена у 100% включенных в исследование пациентов, из них достигли целевых значений АД 28,8% пациентов, 1-ю степень АД имели 1,3%, 2-ю – 25,5%, 3-ю степень – 44,4% пациентов. Стенокардия I ФК установлена у 46,6%, II ФК у 47,7%, III ФК у 4,4% пациентов. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) имел 41% пациентов. У 12,1% пациентов установлен диагноз фибрилляция предсердий (ФП), из них пароксизмальная форма у 7,7% пациентов, постоянная форма у 4,4% пациентов. ХСН имелся у 31%

Таблица 1. Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
Мужчины в возрасте 60 лет и старше и женщины в возрасте 55 лет и старше	Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания, включая острые инфекционные заболевания
Наличие установленного диагноза ГБ (высокого или очень высокого риска), ИБС (включая постинфарктный кардиосклероз), ХСН	Маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, его низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность
Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании	Злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами

пациентов, из них НК 1 была у 13,3%, НК 2А у 11,1%, НК 2Б у 6,7%, НК 3 у 1% пациентов. ХБП имели 34,2% пациентов, из них 1-ю стадию – 7,6%, 2-ю стадию – 5,5%, 3а стадию – 13,3%, 3б стадию – 6,7%, 4-ю стадию – 1,1% пациентов. СД 2 типа имели 38,8% пациентов, бронхиальную астму – 5,5% пациентов, хронический обструктивный бронхит – 2,2% пациентов.

Всем пациентам было проведено стандартное обследование, включающее в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, биохимический анализ крови (уровень креатинина, общего ХС, глюкозы), флюорографию. В образцах плазмы крови исследовалось содержание: натрия, креатинина, ТГ, общего ХС, ЛПНП. Уровень ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, -18 в плазме крови исследовались с помощью ИФА-наборов производства Bender Med-Systems. Пределы детекции указаны в нашей предыдущей статье [8, 9].

С целью подтверждения диагноза ХСН исследован уровень в крови NT-proBNP методом ИФА.

СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП. Оценивали прогрессирование ХБП через год, прогрессирование ХБП выражалось в увеличении ее стадии.

Уровень потребления соли определяли с помощью опросника «Charlton: SaltScreener» [10] на визите включения и спустя год. Всем пациентам была рекомендована диета с пониженным содержанием соли: 5 г соли в сутки, для пациентов с установленным диагнозом ХСН – 3–5 г соли в сутки.

Риск сердечно-сосудистых осложнений был оценен по шкале стратификации риска больных с ГБ согласно рекомендациям по лечению АГ ESH/ESC 2013 г.

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75 перцентиль. Для сравнения групп применялся t-критерий Стьюдента при правильном распределении, критерий Вилкоксона – при неправильном. Для сравнения результатов между независимыми выборками применяли критерий Манна–Уитни, для сравнения бинарных распределений использовался χ-квадрат Пирсона. Для сравнения трех или более выборок использовался критерий Краскела–Уоллиса. С целью выявления связи факторов между собой были использованы однофакторная и многомерная регрессионная модель, для бинарных данных логит-регрессионная модель, непа-

раметрический метод ранговых коэффициентов конкордантности Кендалла, непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Для изучения влияния одного или нескольких факторов на рассматриваемый признак применялся однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Для решения задач классификации и кластеризации данных использовался модуль Data Mining методом k-средних, k-ближайших соседей (модуль MARSplines). При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

## Результаты

Изучение уровня потребления соли у включенных в исследование пациентов дало следующие результаты:

- на момент рандомизации наибольшее число включенных пациентов (52,2%) потребляли 6–10 г соли в сутки, 10 г и более потребляли 43,4% пациентов и только 4,4% пациента пациентов потребляли 5 г соли и менее в сутки.
- через год существенных изменений уровня потребления соли выявлено не было, пациенты продолжали придерживаться привычной диеты с высоким содержанием натрия.

Изучение изменения СКФ позволило выявить прогрессирование ХБП у некоторых пациентов. Через год возрос процент пациентов, имеющих 3а стадию ХБП (32,2% против 13,3%) и 3б стадию (13,3% против 6,7%).

Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений показала, что только 21% включенных пациентов имели высокий риск, тогда как у абсолютного большинства пациентов (79%) риск был стратифицирован как очень высокий.

Изучение уровня NT-proBNP позволило подтвердить наличие ХСН только у 22% пациентов, уровень NT-proBNP в группе включенных пациентов составил 17,4 [0,0; 255,7] пг/мл.

С целью выявления факторов, имеющих влияние на уровень цитокинов в изучаемой группе пациентов, был проведен предварительный факторный анализ. Данный анализ позволил выделить цитокины ИЛ-18 (146,3±104,7 пг/мл), ИЛ-6 (0,15 [0; 1,55] пг/мл), ИЛ-8 (0,83±2,1 пг/мл) и определить наиболее значимое влияние на их уровень всего одного из изучаемых факторов (рис. 1). Таким образом, наибольшей факторной нагрузкой (чувствительностью) обладал ИЛ-18 (0,78), а наибольшая дисперсия была у фактора 1 (1,83).

С целью поиска этого фактора был проведен кластерный анализ методом k-средних со всеми доступными для анализа данными. Результаты поиска показали, что статистически значимое (p<0,05) влияние имели следующие факторы: факт наличия гипертонической болез-

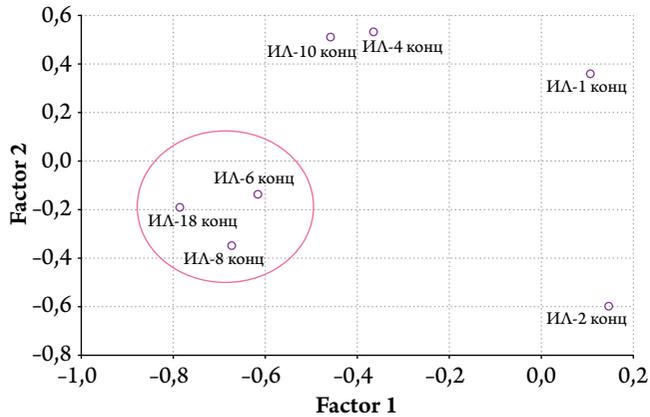


Рис. 1. Факторный анализ уровня интерлейкинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

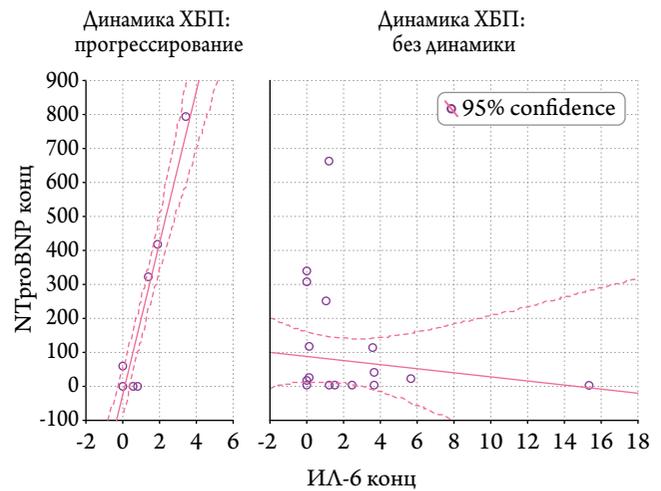


Рис. 2. Корреляция уровня ИЛ-6 и уровня NT-proBNP у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ХБП в течение года

Таблица 2. Кластеры пациентов

Кластер	ГБ	ПИКС	Абдоминальное ожирение	Динамика ХБП	ИЛ-6 конц	ИЛ-8 конц	ИЛ-18 конц	Креатинин	ОТ, см	n	Процент (%)
1	2	нет	да	Прогрессирование	2,5687	1,5131	209,8874	81	109,7	10	52,63
2	3	да	да	без динамики	1,682	0,37	132,9	90,111	103,7	9	47,36

ни, постинфарктный кардиосклероз, абдоминальное ожирение, динамика ХБП, уровень креатинина, объем талии. Для проведения дальнейшего поиска фактора, имеющего наибольшее значение, из кластерной модели были удалены все статистически незначимые данные. Повторно построенная модель позволила сформировать два кластера (табл. 2).

*Кластер 1.*

Характерно наличие ГБ 2 степени, прогрессирование ХБП в течение года и высокий уровень ИЛ-6, -8, -18 в крови.

*Кластер 2.*

Характерно наличие ГБ 3 степени, перенесенный в анамнезе ИМ, отсутствие прогрессирования ХБП в течение года и более низкий уровень концентрации ИЛ-6, -8, -18 в крови.

Общим для кластеров являлось наличие абдоминального ожирения, однако стоит отметить, что наибольшая степень ожирения была у пациентов, относящихся к кластеру 1.

В связи с более высокой концентрацией цитокинов в целом, и в особенности ИЛ-18, наибольший интерес представляют именно пациенты, относящиеся к кластеру 1. Стоит отметить, что наиболее высокий риск прогрессирования ХБП в течение года был выявлен именно у этих пациентов. Мы предположили, что именно данный фактор (прогрессирование ХБП) оказывал наиболее значимое влияние на уровень ИЛ-18, ИЛ-8, ИЛ-6.

С целью изучения влияния динамики прогрессирования ХБП в течение года у изучаемой группы пациентов был проведен корреляционный анализ (рис. 2), где группирующей переменной была выбрана «динамика ХБП». Результаты анализа показали, что у пациентов с прогрессированием ХБП выявлена корреляция между:

- уровнем ИЛ-6 и уровнем NT-proBNP,  $r=0,96$  ( $p<0,05$ ), уровнем САД  $r=0,75$  ( $p<0,05$ ), ДАД  $r=0,74$  ( $p<0,05$ ), АД пульсового,  $r=0,72$  ( $p<0,05$ );
- уровнями ИЛ-8 и ИЛ-18,  $r=0,77$  ( $p<0,05$ );
- уровнем NT-proBNP и уровнем САД,  $r=0,93$  ( $p<0,05$ ), ДАД  $r=0,93$  ( $p<0,05$ ), АД пульсового,  $r=0,87$  ( $p<0,05$ ).

У пациентов без прогрессирования ХБП достоверно значимых результатов получено не было.

Обращает на себя внимание наиболее высокий уровень корреляции между уровнем ИЛ-6 и уровнем NT-proBNP. Примерно такой же уровень связи демонстрируют уровень NT-proBNP и уровень АД, что легко объяснить физиологическими причинами, причем следует отметить, что проведенные ранее анализы не выявляли столь высокий уровень связи между ИЛ-6 и NT-proBNP.

Таким образом, проведенный статистический анализ позволил выявить связь между следующими факторами: уровнем ИЛ-6, NT-proBNP, прогрессированием ХБП в течение года.

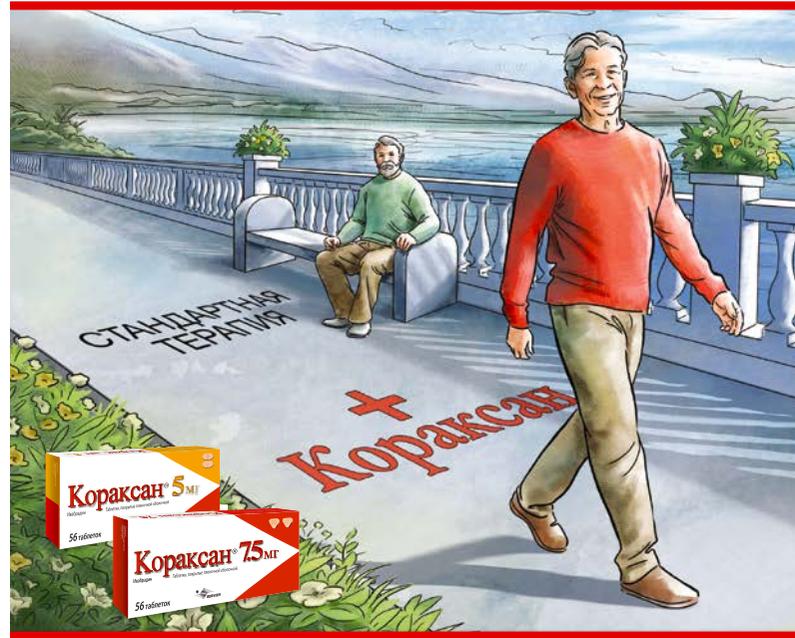
Обсуждение

В настоящее время наличие АГ у пациентов высоко-го и очень высокого сердечно-сосудистого риска является основным фактором возникновения новых сердечно-сосудистых событий и развития ХБП [11, 12]. В ряде исследований, опубликованных в последнее время, было показано, что повышенный уровень цитокинов у пациентов с нормальными цифрами АД может предсказать возникновение гипертензии [13]. Отчасти это может быть связано с инфильтрацией тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек воспалительными клетками у соль-чувствительных пациентов, находящихся на высокосолевой диете. Так, в исследовании, проведенном Franco M с соавт. [14] в 2013 г., на экспериментальных моделях было показано, что у соль-чувствительных крыс, находящихся на высокосолевой диете, повышался уровень экскреции воспалительных цитокинов, уменьшался уровень натрий-уреза и почечный кровоток, а СКФ не отличалась от контрольной группы. При этом чем выше была воспалительная инфильтрация, тем больше был снижен натрийурез. В наших работах также была показана связь между уровнем натрийуреза и выраженностью поражения тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов с ХСН и ГБ [15, 16]. Самый главный вывод данных исследований состоит в том, что при отсутствии выраженного снижения фильтрационной функции почек, традиционно наиболее контролируемом, у пациентов уже имеются изменения кривой «давление–натрийурез», что способствует возникновению соль-чувствительной гипертензии (по-видимому, это связано с изменениями в тубулоинтерстициальной ткани у пациентов). Полученные нами результаты показывают, что для пациентов, относящихся к Кластеру 1, характерен более высокий уровень цитокинов и больший риск прогрессирования ХБП в течение года, при том, что традиционные маркеры почечного повреждения не вошли ни в одну из построенных нами моделей, т. е. они не оказывали значимого влияния на риск прогрессирования ХБП.

Таким образом, избыточное потребление натрия – это один из факторов, способствующих воспалению, что должно отражаться на изменении уровня цитокинов в крови. Так, в нашем исследовании у пациентов, относящихся к Кластеру 1, плазменный уровень цитокинов был выше по сравнению с пациентами, относящимся к Кластеру 2, в частности, ИЛ-6. В ряде исследований была показана связь между уровнем ИЛ-6 и гипертензией. Например, в работе Suzuki с соавт. (1991 г.) [17] было показано, что ряд феохромоцитом, продуцирующих ИЛ-6, вызывают тяжелую гипертензию. Также прослеживается корреляционная связь между уровнем АД и ИЛ-6 у здоровых добровольцев [18, 19]. В исследовании Zhang с соавт. (2012 г.) [20] было показано, что уровень ИЛ-6 в большей степени увеличивается у пациентов с ХБП и АГ

# Кораксан

Ивабрадин



**Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН<sup>1</sup>**  
**Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка<sup>1</sup>**  
**Улучшает прогноз при ХСН<sup>1</sup>**

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)**

**Состав:** Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** Антиангинальное средство. **Показания к применению:** Симптоматическая терпимая стабильная стенокардия. Симптоматическая терпимая стабильная стенокардия при идиопатической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин. при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Терпимая хроническая сердечная недостаточность. Терпимая хроническая сердечная недостаточность II-III класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. **Способ применения и дозы:** Симптоматическая терпимая стабильная стенокардия. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендованная начальная доза препарата Кораксан составляет 2,5 мг по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки). Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, и если некая доза препарата хорошо переносится и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня. Поддерживающая начальная доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. Терпимая хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендованная начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае если ЧСС стабильно ниже 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; ЧСС в покое менее 60 уд./мин до начала лечения; кабриджный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); дисциркуляторная АД менее 50 мм рт.ст.; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синхронная блокада: нестабильная или острая сердечная недостаточность, наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада III степени; однократное применение с мощными ингибиторами изобретенной системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (эритромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВПН пропранолол (инфектион, ритавирин) и ивабрадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); однократное применение с варафеном или дилтиаземом беременностью и период нормализации грудью; женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Особые указания:** У пациентов с симптоматической стенокардией ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серьезное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Нарушение сердечного ритма. Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникает фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшей терапии ивабрадином должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Ивабрадин не рекомендуется к применению у пациентов с AV блокадой II степени. Применение у пациентов с брадикардией Кораксан® противопоказано, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое опускается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. Применение препарата Кораксан® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как варафенил или дилтиазем, противопоказано. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Пациентам с гипертонической болезнью сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. Артериальная гипотензия: назначать с осторожностью. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электической кардиоверсии. Кораксан® не следует назначать при вращательном синдроме длительностью интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: требуется мониторинг АД. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Преположающиеся сочетания: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, дилтиазем или варафенил. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. Сочетания, требующие осторожности: неадекватная терапия дилтиаземом, дигоксин, другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4. **Беременность и период лактации:** Противопоказано. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание. **Полное действие:** Очень быстро измененная самостоятельная протромбин. Частота и длительность побочных эффектов. AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия; головная боль; головокружение; неконтролируемое изменение АД; фибрилляция предсердий. Не часто: ощущение сердцебиения; наджелудочковая экстрасистолия; обмороч, тошнота, запор, диарея; боль в животе; одышка, вертиго, диплопия; нарушение зрения; кожная сыпь; антигипертензивный эффект; астения; повышенная утомляемость; спазмы мышц; гиперурикемия; эозинофилия; повышение концентрации креатинина в моче; увеличение интервала QT на ЭКГ; выраженное снижение АД; фарингит; эритроциты; конъюнктивит; желтуха; недомогание. Очень редко: AV блокада II и III степени; синдром слабости синусового узла. **Передозировка:** Фармакологическое действие. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании II канала синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и регулирует частоту сердечных сокращений. ЧСС Кораксаном дозировочно снижается. ЧСС – форма «внука»: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистере (PВХАЛ), По 1, 2 или 4 таблетки в блистерах в инструкции по медицинскому применению в новую картонную, при разработке (взамен) на российском предприятии ООО «Сервье» по 14 таблеток в блистере (PВХАЛ), По 1, 2 или 4 таблетки в инструкции по медицинскому применению в новую картонную.

<sup>1</sup> Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).



Материал предназначен для специалистов.  
 АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.  
 Тел.: +7 495 9370700

по сравнению с группой пациентов без АГ. Результаты нашего исследования также демонстрируют более высокие значения уровня ИЛ-6 у пациентов Кластера 1, т. е. в группе пациентов с прогрессированием ХБП в течение года. Исходя из представленных выше данных прослеживается взаимосвязь между уровнем ИЛ-6, АГ и поражением почек.

Взаимосвязь ИЛ-6 и ИЛ-18 была ранее продемонстрирована у пациентов, перенесших ИМ, при этом уровень ИЛ-18 имел более высокую корреляционную связь с выраженностью атеросклероза у данной группы пациентов, чем другие маркеры [21]. В экспериментальном исследовании, проведенном на биологических моделях [22], было показано, что введение ИЛ-18 здоровым биологическим моделям приводит к дисфункции миокарда даже без какого-либо дополнительного гемодинамического воздействия. Также в исследовании Colston JT с соавт. [23] в 2007 г. на экспериментальных моделях было показано, что ИЛ-18 участвует в формировании гипертрофии миокарда. Впоследствии в исследовании Suleyman O с соавт. [24] в 2017 г. было обнаружено, что у пациентов, имеющих ГБ, но не имеющих какую-либо другую сердечно-сосудистую патологию, инфекцию или иммунное заболевание, индекс массы миокарда ЛЖ связан с ИЛ-18 независимо от высокочувствительного СРБ ( $p=0,033$ ). Авторы сделали вывод, что ИЛ-18 может быть предиктором гипертрофии ЛЖ у пациентов с ГБ. В исследовании Y Naito с соавт. [25] в 2002 г. была показана связь между концентрацией ИЛ-18 в крови и ФК ХСН, при этом связи с концентрацией ИЛ-6 не было продемонстрировано, однако прослеживалась корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и ИЛ-18. Кроме того, в некоторых исследованиях была показана связь ИЛ-18 не только с ФК ХСН, но и с предсердным натрийуретическим пептидом [26]. Представленные данные согласуются с нашими результатами: продемонстрирована сильная корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и NT-proBNP,  $r=0,96$  ( $p<0,05$ ).

В наших более ранних работах была показана связь потребления натрия и гипертрофии миокарда, также

нами была показана связь между уровнем АД, уровнем потребления натрия и депонированием натрия в миокарде [27, 28]. Таким образом, депозиция натрия, например, в гликозаминогликанах (ГАГ) миокарда, по аналогии с ТИТ почек, может быть одним из механизмом формирования воспалительного ответа, что проявляется в виде повышения уровня ИЛ-6, -8, -18 и, возможно, других цитокинов, что приводит к отложению коллагена и способствует в дальнейшем формированию диастолической дисфункции миокарда из-за изменяющейся жесткости миокарда. В работах Titze J с соавт. [29, 30] было показано, что натрий может осмотически неактивно накапливаться в ГАГ поперечно-полосатой мускулатуры и коже. Избыточное накопление натрия в ГАГ также приводит к повышению уровня цитокинов, что стимулирует повышение сосудистого эндотелиального фактором роста (VEGF) типа С [31]. Также в последнее время появился ряд исследований, подтверждающих связь VEGF и ИЛ-6 [32, 33]. В работе Schatz V с соавт. [31] была показана связь между избыточным накоплением натрия в депо и уровнем ИЛ-1. Как известно, ИЛ-6 относится к семейству ИЛ-1, в связи с чем не исключена возможность избыточной экспрессии ИЛ-6 в ответ на избыток натрия в ГАГ. По-видимому, эти механизмы приводят к росту лимфатических сосудов под влиянием VEGF-C, а повышенный уровень цитокинов приводит к накоплению иммунных клеток в ткани (прежде всего макрофагов). В нашем исследовании был продемонстрирован более высокий уровень ИЛ-6 именно в группе пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП, а также продемонстрирована тесная корреляционная связь между ИЛ-6 и NT-proBNP, при этом абсолютное большинство пациентов, по нашим данным, находилось на высокосолевой диете, что косвенно подтверждает нашу гипотезу.

Таким образом, анализ базы данных пациентов, находящихся в проекте «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями» позволил выявить пациентов с высоким уровнем цитокинов и определить их взаимосвязь с прогрессированием ХБП и уровнем потребления соли.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension*. 1991;18 (1):67–71.
- Rodríguez-Iturbe B, Franco M, Tapia E, Quiroz Y, Johnson RJ. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39 (1):96–103. DOI:10.1111/j.1440-1681.2011.05482.x.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340 (2):115–26. DOI:10.1056/NEJM199901143400207.
- Pauleto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 (4):850–3. DOI:10.1093/ndt/gfl019.
- Crosswhite P, Sun Z. Ribonucleic Acid Interference Knockdown of Interleukin 6 Attenuates Cold-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2010;55 (6):1484–91. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146902.
- Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2009;6 (3):192–9. DOI:10.1038/ncpcardio1453.
- Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010;55 (2):500–7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094.

8. Vm M, Al S, Aa A, As Z, Av K, Rs O et al. Circulating interleukin-18: Association with IL-8, IL-10 and VEGF serum levels in patients with and without heart rhythm disorders. *Int J Cardiol.* 2016;215:105–9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.002.
9. Shim AL, Aksyonov AA, Mitrokhin VM, Lovchikova IB, Konoplyannikov MA, Konev AV et al. Serum interleukin-6: Association with circulating cytokine serum levels in patients with sinus arrhythmia and patients with coronary artery disease. *Cell Immunol.* 2016;310:178–83. DOI:10.1016/j.celimm.2016.09.007.
10. Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Jonathan D, Zulu JV, Nel JH. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutrition.* 2008;11 (01):83–94. DOI:10.1017/S1368980007000146.
11. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388 (10053):1459–544. DOI:10.1016/S0140-6736 (16) 31012–1.
12. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380 (9859):2224–60. DOI:10.1016/S0140-6736 (12) 61766–8.
13. Frame AA, Wainford RD. Renal sodium handling and sodium sensitivity. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36 (2):117–31. DOI:10.23876/j.krcp.2017.36.2.117.
14. Franco M, Tapia E, Bautista R, Pacheco U, Santamaria J, Quiroz Y et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304 (7):F982–90. DOI:10.1152/ajprenal.00463.2012.
15. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Взаимосвязь между натрийурезом, показателями центральной гемодинамики и плазменной концентрацией ангиотензина II. *Клиническая нефрология.* 2013; (6):24–8 [Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V. Vzaimosvyaz' mezhdru natrijuzezom, pokazatelyami czentral'noj gemodinamiki i plazmennoj koncenztracziej angiotenzina II. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2013; (6):24–8].
16. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Моросанова Е.И. Влияние диуретиков с различным периодом полувыведения на изменение натрийуреза показателями центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014;13 (2):107–13 [Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Morosanova E.I. Vliyanie diuretikov s razlichny'm periodom poluvy'vedeniya na izmenenie natrijuzezai pokazately czentral'noj gemodinamiki u paczientov s gipertonicheskoj bolezn'yu,oslozhnennoj xronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushhix vrachej.* 2014;13 (2):107–13].
17. Suzuki K, Miyashita A, Inoue Y, Iki S, Enomoto H, Takahashi Y et al. Interleukin-6-producing pheochromocytoma. *Acta Haematol.* 1991;85 (4):217–9.
18. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86 (3):1154–9. DOI:10.1210/jcem.86.3.7305.
19. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38 (3):399–403.
20. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension.* 2012;59 (1):136–44. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328.
21. Hulthe J, McPheat W, Samnegård A, Tornvall P, Hamsten A, Eriksson P. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. *Atherosclerosis.* 2006;188 (2):450–4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.013.
22. Woldbaek PR, Sande JB, Strømme TA, Lunde PK, Djurovic S, Lyberg T et al. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289 (2):H708–714. DOI:10.1152/ajpheart.01179.2004.
23. Colston JT, Boylston WH, Feldman MD, Jenkinson CP, de la Rosa SD, Barton A et al. Interleukin-18 Knockout Mice Display Maladaptive Cardiac Hypertrophy in Response to Pressure Overload. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354 (2):552–8. DOI:10.1016/j.bbrc.2007.01.030.
24. Özzbiçer S, Uluçam ZM. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circ J.* 2017;47 (2):238–44. DOI:10.4070/kcj.2016.0351.
25. Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Okamura H, Iwasaki T. Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2002;88 (3):296–7. DOI:10.1136/heart.88.3.296.
26. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, Arai M, Sekiguchi K, Yokoyama T et al. Interleukin-18 in patients with congestive heart failure: induction of atrial natriuretic peptide gene expression. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2000;108 (1–2):87–95.
27. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Арутюнов А.Г., Соколова А.В. Влияние уровня общего натрия, депонированного в миокарде, на его жесткость. *Терапевтический архив.* 2017;89 (1):32–7 [Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Arutyunov A.G., Sokolova A.V. Vliyanie urovnya obshhego natriya, deponirovannogo v miokarde, na ego zhestkost'. *Terapevticheskij arxiv.* 2017;89 (1):32–7].
28. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления. *Системные гипертензии.* 2014;11 (2):23–8 [Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V. Vliyanie petlevy'x diuretikov s razlichny'm periodom poluvy'vedeniya na dinamiku izmeneniya natrijuzeza u gipertonikov s razny'm profilem arterial'no go davleniya. *Sistemny'e gipertenzii.* 2014;11 (2):23–8].
29. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24 (1):14–20. DOI:10.1097/MNH.0000000000000085.
30. Titze J, Müller DN, Luft FC. Taking another “look” at sodium. *Can J Cardiol.* 2014;30 (5):473–5. DOI:10.1016/j.cjca.2014.02.006.
31. Schatz V, Neubert P, Schröder A, Binger K, Gebhard M, Müller DN et al. Elementary immunology: Na<sup>+</sup> as a regulator of immunity. *Pediatr Nephrol.* 2017;32 (2):201–10. DOI:10.1007/s00467-016-3349-x.
32. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* 1996;271 (2):736–41.
33. Ebrahim Q, Minamoto A, Hoppe G, Anand-Apte B, Sears JE. Triamcinolone Acetonide Inhibits IL-6 and VEGF-Induced Angiogenesis Downstream of the IL-6 and VEGF Receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47 (11):4935–41. DOI:10.1167/iovs.05–1651.

Материал поступил в редакцию 11/09/2017