

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



KARDIOLOGIJA

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ
ТЕРАПИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН:
СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОСОБЕННОСТИ
В ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ?

ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА
И ГЕННЫЕ МУТАЦИИ ТРОМБОЗА,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОКС У ПАЦИЕНТОВ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ
И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ АГ, ПЕРЕНЕСШИХ ОНМК

ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.:
ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ,
ИНФОРМИРОВАННОСТИ ОБ АГ, ОХВАТЕ
ТЕРАПИЕЙ И ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

АТЕРОСКЛЕРОЗ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ
АРТЕРИЙ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МНОГОМАРКЕРНЫЙ ПОДХОД
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У БОЛЬНЫХ
С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

1S'2019

Том 59

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО

Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), биллиарный цирроз и холестаз. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание натрия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостеронизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Посторонно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гипотензия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотальмодостеронизм, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, олдонафеном, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, вольчанг антиагонистами минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ©ОО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неперилизин ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

1S'2019

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Руда М. Я. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	Samuel Lévy (Франция)
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)	

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 21.01.2019. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

М О Н Т Н Ы Й Ж У Р Н А Л

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1S'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"
Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,
tel.: +7 495 7652428
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.
Scientific editors:
Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

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

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Мальцева Н. В., Смирнова А. Ш.,
Рублевская А. С., Бичан Н. А.

Возможные генетически детерминированные
механизмы развития артериальной
гипертензии при табакокурении

Ларина В. Н., Орлов Д. А.

Антигипертензивная терапия у мужчин
и женщин: существуют ли особенности
в выборе лекарственных препаратов?

Пономаренко И. В., Сукманова И. А.

Традиционные факторы риска и генные мутации
тромбоза, ассоциированные с острым коронарным
синдромом у пациентов молодого возраста

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

Антигипертензивная и вазопротективная
эффективность хронофармакотерапии у больных
артериальной гипертензией, перенесших острое
нарушение мозгового кровообращения

Бадин Ю. В., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю.,
Агеев Ф. Т., Поляков Д. С., Артемьева Е. Г., Галывич А. С.,
Ионова Т. С., Камалов Г. М., Кечеджиева С. Г.,
Козиолова Н. А., Маленкова В. Ю., Мальчикова С. В.,
Смирнова Е. А., Тарловская Е. И., Щербинина Е. В.,
Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Якушин С. С.

ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика
распространенности, информированности об
артериальной гипертензии, охвате терапией
и эффективного контроля артериального
давления в Европейской части РФ

Филатова А. Ю., Виценья М. В., Потехина А. В.,
Гаврюшина С. В., Пылаева Е. А., Пестова А. Б.,
Стенина М. Б., Фролова М. А., Щинова А. М.,
Клесарева Е. А., Афанасьева О. И.,
Арефьева Т. И., Агеев Ф. Т.

Атеросклероз брахиоцефальных
артерий и артериальная жесткость
у больных раком молочной железы

Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А.,
Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В., Петрухина А. А.,
Масенко В. П., Терещенко С. Н.

Многомаркерный подход в стратификации
риска у больных с декомпенсированной
сердечной недостаточностью

Contents

REVIEWS

4 Maltseva N. V., Smirnova A. Sh.,
Rublevskaya A. C., Bichan N. A.

Possible genetically determined
mechanisms of arterial hypertension
in tobacco smoking

11 Larina V. N., Orlov D. A.

Antihypertensive therapy
in male and female: are there sex
differences in choice of drugs?

19 Ponomarenko I. V., Sukmanova I. A.

Thrombosis risk factors
and gene mutations in young age patients
with acute coronary syndrome

ORIGINAL ARTICLES

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

Antihypertensive and vasoprotective
effectiveness of the chronopharmacotherapy
in patients with arterial hypertension
after acute cerebrovascular accident

34 Badin Yu. V., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu.,
Ageev F. T., Polyakov D. S., Artemjeva E. G., Galyavich A. S.,
Ionova T. S., Kamalov G. M., Kechedzhieva S. G.,
Koziolova N. A., Malenkova V. Yu., Malchikova S. V.,
Smirnova E. A., Tarlovskaya E. I., Shechrbina E. V.,
Valikulova F. Yu., Vaysberg A. R., Yakushin S. S.

EPOCHА-AH 1998–2017.
Dynamics of prevalence, awareness of arterial
hypertension, treatment coverage, and
effective control of blood pressure in the
European part of the Russian Federation

43 Filatova A. Yu., Vitsenya M. V., Potekhina A. V.,
Gavryushina S. V., Pylaeva E. A., Pestova A. B.,
Stenina M. B., Frolova M. A., Shchinova A. M.,
Klesareva E. A., Afanasieva O. I.,
Arefieva T. I., Ageev F. T.

Atherosclerosis of brachiocephalic
arteries and arterial stiffness
in patients with breast cancer

53 Protasov V. N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A.,
Protasova D. E., Kuznetsova T. V., Petrukhnina A. A.,
Masenko V. P., Tereshchenko S. N.

Multimarker Approach
in Risk Stratification of Patients
with Decompensated Heart Failure

Мальцева Н. В., Смирнова А. Ш., Рублевская А. С., Бичан Н. А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –

филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

ВОЗМОЖНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелиальная синтаза окиси азота, ген, полиморфизм, ферменты фаз I и II системы детоксикации ксенобиотиков, табакокурение, беременность

Ссылка для цитирования: Мальцева Н. В., Смирнова А. Ш., Рублевская А. С., Бичан Н. А. Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении. Кардиология. 2019;59(1S):4–10

РЕЗЮМЕ

Рост распространенности артериальной гипертонии/гипертензии (АГ) в популяциях, недостаточная эффективность лечения, необходимость стратификации рисков, профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения актуализируют геномные исследования для разработки персонализированного терапевтического подхода к АГ. В обзоре исследуются возможные генетически детерминированные механизмы развития АГ и эндотелиальной дисфункции, обусловленные полиморфизмом генов эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) и ферментов фаз I и II системы детоксикации ксенобиотиков. Обсуждается вероятное взаимодействие обеих систем при воздействии вредных экологических факторов, в том числе табакокурения, и в гестационном периоде. Предлагается изучать гены-кандидаты АГ в системе детоксикации ксенобиотиков, носительство различных вариантов которых может определять чувствительность либо резистентность к антигипертензивной фармакотерапии, что может быть полезно для разработки персонализированной тактики ведения больных АГ.

Maltseva N. V., Smirnova A. Sh., Rublevskaya A. C., Bichan N. A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus

of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Stroiteley 5, Novokuznetsk 654005, Russia

POSSIBLE GENETICALLY DETERMINED MECHANISMS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN TOBACCO SMOKING

Keywords: arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, gene, polymorphism, enzymes of phases I and II of the xenobiotic detoxification system, tobacco smoking, pregnancy

For citation: Maltseva N. V., Smirnova A. Sh., Rublevskaya A. C., Bichan N. A.

Possible genetically determined mechanisms of arterial hypertension in tobacco smoking. Kardiologiia. 2019;59(1S):4–10

SUMMARY

The increase in the prevalence of arterial hypertension (AH) in populations, ineffective treatment, the need for risk stratification, prevention, early diagnosis and successful treatment, actualize genomic studies to develop a personalized therapeutic approach to AH. The review investigates the possible genetically determined mechanisms of the development of hypertension and endothelial dysfunction caused by polymorphism of the genes of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and enzymes of phases I and II of the xenobiotics detoxification system. The probable interaction of both systems under the influence of harmful environmental factors, including tobacco smoking, and in the gestational period is discussed. It is proposed to study AH candidate genes in the xenobiotics detoxification system, the carriage of different variants of which can determine the sensitivity or resistance to antihypertensive pharmacotherapy, which can be useful for developing of the personalized tactics of managing patients with AH.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших ФР развития и прогрессирования ССЗ. По данным последнего эпидемиологического исследования «Эпидемиология ССЗ в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), частота данного заболевания составляет 43,5% (45,4% среди мужчин и 41,6% среди женщин) [1]. Актуальность исследования патогенетических механизмов АГ как этиологического фактора ССЗ обусловлена отсутствием ясности этиопатогенеза, критериев ранней диагностики и эффективных лекарственных

средств, позволяющих контролировать АГ [2]. ССЗ являются серьезной угрозой для здоровья и жизни человека на протяжении многих лет, занимая первое место в мире среди причин смертности. Развитию ССЗ способствует множество ФР. Среди них немаловажное значение имеет табакокурение. Показано, что активное или пассивное курение сигарет увеличивает риск ИМ и внезапной сердечной смерти, а также тромбоза и атеросклероза [3–5]. По данным ВОЗ, в мире в среднем каждые восемь секунд умирает один человек от заболеваний, связанных с куре-

нием табака, а ежегодно по этой причине умирают 5 миллионов человек. По данным Минздрава РФ, в России курит 40% населения страны, а в структуре смертности болезни системы кровообращения, связанные с курением, занимают первое место (53,2%). С 2000 года наблюдается тенденция к сокращению числа курящих мужчин и увеличению доли курящих женщин. «Пик» приобщения к курению у девочек приходится на 13–14 лет, т.е. на начало репродуктивного возраста. У курящих беременных женщин, число которых составляет около 30%, может развиться АГ – преэклампсия/эклампсия, гестационная гипертензия и хроническая гипертензия. АГ является основной причиной материнской смертности [6], а также повышает риск неблагоприятного течения беременности, инсультов, кровоизлияний в плаценту, преждевременного прерывания беременности, развития гипертрофии плода, ограничения роста плода, низкого веса ребенка при рождении, внезапного синдрома детской смерти и возникновения проблем в развитии нервной системы, риске ожирения, гипертонии, диабета, нарушения функции легких, астмы [7].

Табакокурение вызывает характерную для ССЗ эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Существует четкая корреляция между ЭД, при которой нарушается эндотелиальный гомеостаз, и развитием и прогрессированием многих ССЗ. Механизмы развития АГ и ЭД разнообразны. Обзор посвящен исследованиям патогенетических механизмов АГ, связанных с генетическим полиморфизмом двух систем – NOS3 (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) – зависимого эндотелиального гомеостаза и системы детоксикации ксенобиотиков (СДК).

NOS3-зависимый механизм развития АГ

Одной из составляющих эндотелиального гомеостаза является баланс между выработкой эндотелием сосудорасширяющих (релаксирующих) и сосудосуживающих (констриктивных) субстанций, поддерживающий АД в норме. Продуцируемые эндотелием релаксирующие факторы (Endothelium-Derived Relaxing Factors, EDRFs) включают оксид азота (NO), простагландин и гиперполяризующий фактор (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF), которые играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса. Недостаточность продукции EDRFs приводит к нарушению эндотелийзависимой вазорелаксации или ЭД. Доказательство существования EDRF было получено Furchgott RF с соавт. в 1980 г. [8], которые показали, что релаксация и дилатация сосудов при воздействии ацетилхолина происходят только в присутствии эндотелиальных клеток, продуцирующих некий фактор, расслабляющий гладкую мускулатуру сосудов. Основным EDRF в настоящее время считается NO, от которого преимущественно зависит вазорелаксация в условиях

АГ [9, 10]. NO – радикал, высвобождаемый при катализе эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) реакции превращения L-аргинина в L-цитруллин в эндотелиоцитах. NO свободно диффундирует в соседние клетки гладкой мускулатуры, расслабляет их активацией метаболического пути, приводящего к дефосфорилированию миозина гладких мышц, отмене контракции сократительного аппарата и последующей вазорелаксации [10]. Нарушение процессов вазодилатации приводит к АГ, что было показано в клинических наблюдениях и экспериментально, а снижение активности EDRFs может инициировать либо вносить существенный вклад в развитие таких заболеваний, как АГ, вазоспазм, септический шок, токсемия и атеросклероз [11].

На сегодняшний день хорошо известно, что патогенез АГ связан с пониженной продукцией (биологической активностью, биодоступностью) NO. При физиологической беременности выработка NO в эндотелиальных клетках повышается, что способствует релаксации и вазодилатации. По экспериментальным данным, уменьшение синтеза NO у беременных крыс вызывает АГ, протеинурию, тромбоцитопению и задержку роста плода [12]. Таким образом, АГ и в гестационном периоде может рассматриваться, как проявление дисфункции эндотелиальных клеток при снижении уровня NO.

Активность синтеза NO связана с полиморфизмом кодирующего eNOS гена NOS3, который занимает локус 7q36.1 [13], протяженность примерно 21 kb, содержит 26 экзонов и 25 интронов, кодирует mRNA, состоящую из 4052 нуклеотидов [14]. В NOS3 идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе rs2070744 (-786T>C), rs3918227, rs1800779 A(-922)G, rs3918226 C(-690)T, rs1799983 (894G>T, Glu298Asp) [https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=loci.locus_uid=%27LO000594S], некоторые из которых связаны с изменением активности фермента eNOS. Так, хорошо изученный находящийся в экзоне 7 полиморфизм rs1799983 при нуклеотидной замене 894G>T повышает чувствительность фермента к деградации, вследствие чего его полипептидная цепь, содержащая аспартат вместо глутамата в позиции 298, расщепляется на N-терминальный 35-kDa и C-терминальный 100-kDa фрагменты [15]. В результате активность фермента у гетеро- и мутантных гомозигот снижается, что приводит к уменьшению продукции эндотелиального NO [16]. Однако фенотипически rs1799983 может проявляться неоднозначно и не у всех этносов. Так, носительство мутантного аллеля Asp298 ассоциировано с ИБС у японцев, но не у австралийцев [17], аллель Glu298 увеличивает риск АГ среди афроамериканцев, но не у кавказцев [18], а у британцев гомозиготный генотип по аллелю Asp298 предрасполагает к развитию атеросклероза коронарной артерии и ИМ [19]. В популяциях Германии полиморфизм Glu298Asp связан

с усилением риска развития ишемического инсульта независимо от возраста, пола, наличия гипертонии, диабета и гиперхолестеринемии [20]. Носительство аллеля Asp298 может быть ФР развития АГ и во время беременности, т.к. найдено, что частота встречаемости гетеро- и гомозигот по данному аллелю в 2 раза выше у беременных японок с АГ (0,23), чем в контроле (0,12) ($p < 0,01$) [21].

Прогностическим фактором развития коронарного спазма является мутантный аллель другого полиморфного локуса NOS3, – 786T>C, (rs2070744), находящегося в промоторной области гена. Носительство мутантного варианта снижает промоторную активность NOS3 и транскрипцию иРНК, что приводит к уменьшению синтеза eNOS и, соответственно, продукции эндотелиального NO, развитию патологии [22]. Большая частота мутантного генотипа CC этого полиморфизма среди пациентов с эссенциальной АГ в сравнении с контролем обнаружена в популяции Судана [23]. Было показано также, что гаплотипы, образованные указанными выше полиморфизмами и tandemными повторами (-786T>C, tandemные повторы в интроне 4 и 894G>T), связаны с гестационной АГ и преэклампсией [24].

Результаты экспериментов успешно дополнили клинические исследования. Нокаут гена eNOS у мышей приводил к гипертензии [25], ослабленной васкуляризации [26], в то время как повышение уровня NO после локального восстановления этого гена улучшало функцию эндотелия и индуцировало регресс атеросклеротических поражений [27].

Таким образом, выявленные полиморфные участки гена NOS3, влияющие на продукцию NO эндотелиальными клетками, могут быть вовлечены в патогенез ССЗ.

СДК – зависимый механизм развития АГ

В эксперименте было отмечено, что зависимый от гетерозиготного варианта eNOS^{+/+} дефицит эндотелиальной NO-синтазы у беременных мышей может не влиять на функционирование эндотелия. Другими словами, существует иной механизм, способствующий поддержанию активности эндотелия при частичном или полном дефекте гена eNOS [28], который может быть детерминирован иными генами и факторами. Известно, что при повышении продукции свободных радикалов и реактивных форм кислорода (Reactive oxygen species – ROS) вследствие окисления ими NO биодоступность последнего в сосудистой стенке ослабляется. Показано, что продукция ROS усиливается при АГ [29], а антиоксиданты улучшают сосудистую функцию и нормализуют АД [30]. При беременности генерация ROS также увеличивается, а беременность может представлять собой состояние окислительного стресса из-за активизации метаболизма матери и метаболической активности плаценты [31]. При нормально протекающей беременности продукция ROS уравновешивается необ-

ходимым наличием антиоксидантов. При АГ общая антиоксидантная активность сыворотки крови снижена в сравнении с нормальной беременностью, что усиливает активность ROS.

Среди ферментов, способных генерировать ROS и ингибировать NO, определены цитохромы P450 (CYP450), прооксидантные ферменты фазы I СДК, модулирующие как сосудистый тонус, так и эндотелиальный гомеостаз [32]. Метаболиты субстратов CYP450 способствуют дилатации, зависящей от EDHF, который может действовать как резервная система, поддерживающая функционирование эндотелия в ситуациях, связанных со сниженной биодоступностью NO. EDHF осуществляет эффект релаксации эндотелия через гиперполяризацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и блокирование кальциевых каналов, что приводит к вазодилатации [33].

Показано, что CYP450, влияющие на функцию сосудов, относятся к различным семействам цитохромов – 4A, 2B, 2C, 2J и др. Семейство цитохромов CYP4A играет значимую роль в повышении АД [34]. Ингибиторы CYP4A подавляют ангиогенные реакции [35], тогда как CYP2C9 играет важную роль в ангиогенезе [36]. Установлено, что повышенная активность и экспрессия CYP1B1 в эндотелии у самок мышей имеет решающее значение для обеспечения устойчивости к развитию АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых патофизиологических эффектов [37]. CYP2C19 также экспрессируется в сосудистом эндотелии и метаболизирует арахидоновую кислоту до биологически активных эпоксиэкозатриеновых кислот (EET), которые участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Показано, что АГ связана с аллелем A и генотипом AA (rs10509676) в гене CYP2C19 человека, гаплотип A-G по двум полиморфизмам rs10509676 и rs11568732 является ФР, а гаплотип T-T может защищать от развития АГ [38]. Повышение активности CYP2E1 также входит в перечень центральных механизмов, лежащих в основе сосудистой дисфункции, например, при диабете [39]. NO ингибирует каталитическую активность CYP2E1 и формирование ROS [40]. CYP2C9 выявлен в эндотелии артериол скелетных мышц у здоровых людей [41]. Его ингибитор, сульфазен, усиливает эндотелийзависимые вазодилаторные ответы у пациентов с ИБС. Этот эффект, по-видимому, связан с увеличением биодоступности NO вследствие ослабленной генерации реакционноспособных видов кислорода в эндотелиальных клетках. Ингибирование CYP2C9 значительно улучшает NO-опосредованную вазодилатацию за счет ослабления окислительного стресса, т.е. эндотелиальный CYP2C9 способствует нарушению системной эндотелиальной вазодилатации у пациентов с ИБС [42].

Наиболее изученный CYP1A1 также экспрессируется в сосудистом эндотелии [43–45]. Его гиперэкспрессия связана с продукцией ROS, в том числе супероксид-

ного аниона (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2) [46, 47]. O_2^- может уменьшать эндотелийзависимую вазодилатацию, инактивируя NO окислением до пероксинитрита, т.е. ЭД характеризуется дисбалансом между NO и ROS-продукцией [48]. Показано на мышах, что индуцированная 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-п-диоксином (TCDD) ЭД и АГ опосредуются CYP1A1 [49], участвующим в стимулированной TCDD продукции супероксида, приводящей к патологии. Геномный анализ позволил отнести ген CYP1A1 к локусам, связанным с АГ [50]. Установлено, что полиморфизмы этого гена, которые увеличивают его базовую и индуцибельную экспрессию, связаны с повышением АД [51]. Эпидемиологические исследования показали, что такие загрязнители окружающей среды, как диоксин-подобные галогенированные ароматические углеводороды, к которым относятся полихлорированные dibenzo-п-диоксины, dibenzoфураны и бифенилы, структурно сходные с наиболее мощным соединением, TCDD, являющиеся субстратами для CYP1A1, вызывают АГ у человека [52, 53]. Эти результаты хорошо соотносятся с экспериментальными данными. Так, острая или хроническая обработка мышей TCDD значительно повышает у них АД [54, 55]. АГ, индуцированная TCDD, связана с повышением в сосудах ROS, эндотелиальной дисфункцией и гипертрофией сердца [55]. Одним из механизмов эффекта TCDD является перманентная индукция синтеза CYP1A1 посредством активации ариалгидрокарбонowego рецептора.

Таким образом, ключевые процессы, тесно связанные с функцией эндотелиальных клеток, охватывают диапазон феноменов, зависящих не только от эндотелиальной синтазы окиси азота, но и от суперсемейства ферментов цитохромов CYP P450 [56], относящихся к фазе I СДК.

Антиоксидантные ферменты фазы II СДК, напротив, нейтрализуют ROS. Показано, что токсичные компоненты табачного дыма, такие как ненасыщенные альдегиды, акролеин и кротональдегид, метаболизируются путем конъюгации с глутатионом, реакции, катализируемой ферментами фазы II СДК, глутатион-S-трансферазами (GST). GST представляют собой большое семейство изоферментов (GSTA, GSTM и GSTP), которые катализируют конъюгацию различных электрофильных ксенобиотиков, продуктов метаболизма ферментов фазы I СДК, с водорастворимыми субстратами для выведения конъюгатов из организма. Результаты нескольких эпидемиологических исследований показали связь между полиморфизмом генов GST и риском развития рака вследствие курения [57]. Было обнаружено [58, 59], что нулевой фенотип гена GSTM и полиморфизмы в гене GSTP связаны с повышенным риском рака мочевого пузыря у курильщиков. В некоторых исследованиях нулевой фенотип GSTM ассоциировался с поражением коронарной артерии у курильщиков [60], тогда как в других случаях, как сообщалось [61],



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

нулевой фенотип был связан с уменьшением риска ИМ при курении. Фермент GSTM участвует в метаболизме только нескольких соединений табачного дыма. Многие из небольших метаболитов реакционноспособных карбофилов, такие как акролеин и кротоноальдегид, конъюгируются преимущественно с помощью GSTP [62]. Показано, что делеция гена GSTP у мышей усиливает вызванную табачным дымом эндотелиальную дисфункцию и усугубляет индуцированное акролеином повреждение сосудов. Предполагают, что GSTP защищает эндотелий, детоксифицируя акролеин и другие электрофильные компоненты табака [63].

Таким образом, вследствие полиморфизма гены ферментов СДК могут быть и ФР, и защитными факторами при развитии сосудистой дисфункции и АГ, что особенно выявляется при воздействии загрязнителей окружающей среды, включающих полициклические ароматические углеводороды, обнаруженные в табачном и производственном дыме. Генетически детерминированные разбалансированная гиперэкспрессия и/или ингибирование активности ферментов обеих фаз СДК могут привести к дисбалансу и токсическим эффектам ROS. Тем не менее только ограниченное число исследований, в основном на экспериментальных моделях, было посвящено изучению роли экологических вредных факторов в развитии АГ через взаимодействие их с ферментами и генами СДК.

Степень воздействия табакокурения на организм человека, как и других ФР ССЗ, различна и зависит от адаптированности индивида. Несомненно, что в адаптацию организма к неблагоприятным экологическим факторам значимый вклад вносится генетическими факторами, обусловленными полиморфизмом генома. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об участии экспрессируемых в эндотелиальных клетках ферментов СДК, которые могут защищать эндотелий от токсикантов либо приводить к продукции ROS, ослабляющих биодоступность вазодилатора NO в механизмах развития АГ. Однако исследования связи полиморфных локусов генов ферментов СДК с обнаруженными противоположными эффектами по отношению к АГ крайне ограничены. Выявление защитных/рисковых аллелей необходимо при поиске новых маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию АГ для разработки диагностических средств раннего выявления нарушений эндотелиального гомеостаза, а также прогнозирования возможной неэффективности вмешательств, направленных на улучшение функции эндотелия.

Перспективы – геномные исследования и персонализированный подход

Понимание комплексной природы феномена АД привело к появлению еще в 1960 г. мозаичной теории АГ американского физиолога I. H. Page [64]. Его теория основана

на выявлении взаимодействия между геномом, окружающей средой, адаптивными, нервными, механическими и гормональными сигналами, как базиса АГ. В настоящее время общепризнано, что АГ является сложным многофакторным и полигенным заболеванием, в развитии которого участвуют множественные экологические и генетические факторы. Однако до сих пор при разработке лекарств для снижения высокого уровня АД не принимаются во внимание генетические механизмы развития АГ. Основные классы современных антигипертензивных препаратов действуют как блокаторы активности симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновых систем или диуретики. К тому же используемые лекарственные средства могут привести к непредсказуемой индивидуальной реакции. Однако выбор препаратов производится эмпирически, без строгой персонализации. В настоящее время главной задачей исследований АГ является выяснение возможности нейтрализации высокого риска развития связанных с ней ССЗ. Среди научных инструментов, используемых для реализации этой задачи, применяются геномные исследования, основанные на том принципе, что идентификация генов и генных вариантов, которые влияют на АД, приведет к разработке новых лекарств и целенаправленного лечения, которое будет снижать высокое АД без каких-либо побочных эффектов [65]. Высокая и растущая распространенность АГ ($\approx 27\%$ взрослого населения), слабая эффективность лечения (только 30% пациентов, получавших лечение, достигают АД $\leq 140/90$ мм рт. ст.), несмотря на широкое распространение хороших современных антигипертензивных средств, актуализируют геномные исследования для разработки персонализированного подхода при профилактике, диагностике и лечении АГ. В его основе находится догма, гласящая, что уровень АД и повреждений органов-мишеней подвержен индивидуальной вариабельности не только вследствие воздействия различных факторов окружающей среды, но и из-за генетически детерминированных различий в рисках развития патологии в ответ на негативный сигналинг окружающей среды [66]. В настоящее время не вызывает сомнения, что персонализированный подход, основанный на конкретной патологии болезни, симптомах, признаках и реакции на лечение отдельного пациента, улучшит диагностику и стратификацию риска.

Текущий список известных вариантов, способствующих генетической архитектуре АД и АГ, включает более 25 редких мутаций и 53 однонуклеотидных полиморфизма, в том числе и в генах цитохромов P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1. Однако среди всех изученных SNP, имеющих отношение к регуляции АД, только один однонуклеотидный полиморфизм (rs5068, ген натрийуретического пептида, NPPA/B) охарактеризован по его метаболическому пути, тогда как для большинства остальных SNP еще предстоит выяснить их роль

в регуляции АД [65]. Усиливающийся интерес к исследованиям геномных ассоциаций предоставит возможности для стратификации по отдельным геномным и молекулярным вариантам, чтобы определить маркеры, кото-

рые потенциально могут помочь выявить определенные дефекты в метаболических путях при АГ, что, несомненно, явится составляющей персонализированного терапевтического подхода [66].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;54(10):4–12. [Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E. V., Shalnova S. A., Yarovaia E. B., Konradi A. O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients with Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2014;54(10):4–12.]
2. Бокарев И. Н., Дулин П. А., Овчинников Ю. В., Симоненко В. Б. Артериальная гипертония: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2017;95(7):581–5. [Bokarev I. N., Dulin P. A., Ovchinnikov Yu. V., Simonenko V. B. Arterial hypertension: modern problems. *Clinical Medicine*. 2017;95(7):581–5.]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-581-585
3. Howard G. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279(2):119. DOI: 10.1001/jama.279.2.119
4. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. *Circulation*. 2005;111(20):2684–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215
5. Smith C. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):257–67. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00570-6
6. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9947):980–1004. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6
7. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1). DOI: 10.1186/s12967-015-0690-y
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–6. DOI: 10.1038/288373a0
9. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982;79(6):2106–10. DOI: 10.1073/pnas.79.6.2106
10. Kang K-T. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension. *Toxicological Research*. 2014;30(3):141–8. DOI: 10.5487/TR.2014.30.3.141
11. Cooke, MD JP, Dzau, MD VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease. *Annual Review of Medicine*. 1997;48(1):489–509. DOI: 10.1146/annurev.med.48.1.489
12. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;169(5):1316–20. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90299-X
13. Robinson LJ, Weremowicz S, Morton CC, Michel T. Isolation and Chromosomal Localization of the Human Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Gene. *Genomics*. 1994;19(2):350–7. DOI: 10.1006/geno.1994.1068
14. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(23):17478–88. PMID: 7688726
15. Tesaro M, Thompson WC, Rogliani P, Qi L, Chaudhary PP, Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: Cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(6):2832–5. DOI: 10.1073/pnas.97.6.2832
16. Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Qadar Pasha MA. Simultaneous Selection of the Wild-type Genotypes of the G894T and 4B/4A Polymorphisms of NOS3 Associate with High-altitude Adaptation. *Annals of Human Genetics*. 2005;69(3):260–7. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00158.x
17. Cai H, Wilcken DEL, Wang XL. The Glu-298>Asp (894G>T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease. *Journal of Molecular Medicine*. 1999;77(6):511–4. DOI: 10.1007/s001099900020
18. Akomolafe A, Lunetta K, Erlich P, Cupples L, Baldwin C, Huyck M et al. Genetic association between endothelial nitric oxide synthase and Alzheimer disease. *Clinical Genetics*. 2006;70(1):49–56. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00638.x
19. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A et al. A Common Variant of the Endothelial Nitric Oxide Synthase (Glu298>Asp) Is a Major Risk Factor for Coronary Artery Disease in the UK. *Circulation*. 1999;100(14):1515–20. DOI: 10.1161/01.CIR.100.14.1515
20. Berger K, Stögbauer F, Stoll M, Wellmann J, Hüge A, Cheng S et al. The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of ischemic stroke in two large independent case-control studies. *Human Genetics*. 2007;121(2):169–78. DOI: 10.1007/s00439-006-0302-2
21. Kobashi G, Yamada H, Ohta K, Kato E-H, Ebina Y, Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *American Journal of Medical Genetics*. 2001;103(3):241–4. DOI: 10.1002/ajmg.1535
22. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T-786>C Mutation in the 5'-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864–70. DOI: 10.1161/01.CIR.99.22.2864
23. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Medical Genetics*. 2017;18(1). DOI: 10.1186/s12881-017-0491-7
24. Muniz L, Luizon MR, Palei ACT, Lacchini R, Duarte G, Cavalli RC et al. eNOS Tag SNP Haplotypes in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *DNA and Cell Biology*. 2012;31(12):1665–70. DOI: 10.1089/dna.2012.1768
25. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377(6546):239–42. DOI: 10.1038/377239a0
26. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(4):731–6. DOI: 10.1172/JCI1699
27. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric Oxide Synthase in Atherosclerosis and Vascular Injury: Insights from Experimental Gene Therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(8):1873–81. DOI: 10.1161/01.ATV.20.8.1873
28. Shesely WH, Gilbert C, Granderson G, Carretero CD, Carretero OA, Beierwaltes WG. Nitric oxide synthase gene knockout mice do not become hypertensive during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(5):1198–203. DOI: 10.1067/mob.2001.118142
29. Touyz RM. Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension: What Is the Clinical Significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248–52. DOI: 10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d
30. Wilcox CS, Pearlman A. Chemistry and Antihypertensive Effects of Tempol and Other Nitroxides. *Pharmacological Reviews*. 2008;60(4):418–69. DOI: 10.1124/pr.108.000240
31. Sanchez-Aranguren LC, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology*. 2014;5. DOI: 10.3389/fphys.2014.00372

32. Fleming I, Michaelis UR, Bredenkötter D, Fisslthaler B, Dehghani F, Brandes RP et al. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor Synthase (Cytochrome P450 2C9) Is a Functionally Significant Source of Reactive Oxygen Species in Coronary Arteries. *Circulation Research*. 2001;88(1):44–51. DOI: 10.1161/01.RES.88.1.44
33. Büssemaker E, Popp R, Fisslthaler B, Larson CM, Fleming I, Busse R et al. Aged Spontaneously Hypertensive Rats Exhibit a Selective Loss of EDHF-Mediated Relaxation in the Renal Artery. *Hypertension*. 2003;42(4):S62–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000088852.28814.E2
34. Vasudevan H, Yuen VG, McNeill JH. Testosterone-dependent increase in blood pressure is mediated by elevated Cyp4A expression in fructose-fed rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012;359(1–2):409–18. DOI: 10.1007/s11010-011-1035-7
35. Chen P, Guo M, Wygle D, Edwards PA, Falck JR, Roman RJ et al. Inhibitors of Cytochrome P450 4A Suppress Angiogenic Responses. *The American Journal of Pathology*. 2005;166(2):615–24. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62282-1
36. Webler AC, Popp R, Korff T, Michaelis UR, Urbich C, Busse R et al. Cytochrome P450 2C9-Induced Angiogenesis Is Dependent on EphB4. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(6):1123–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161190
37. Jennings BL, George LW, Pingili AK, Khan NS, Estes AM, Fang XR et al. Estrogen Metabolism by Cytochrome P450 1B1 Modulates the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Female Mice. *Hypertension*. 2014;64(1):134–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03275
38. Ma Y, Ni W, Zhu W, Xiong Y, Deng X. Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese Han population. *Blood Pressure*. 2011;20(3):166–70. DOI: 10.3109/08037051.2010.542640
39. Schäfer A, Galuppo P, Fraccarollo D, Vogt C, Widder JD, Pfrang J et al. Increased Cytochrome P4502E1 Expression and Altered Hydroxyeicosatetraenoic Acid Formation Mediate Diabetic Vascular Dysfunction: Rescue by Guanylyl-Cyclase Activation. *Diabetes*. 2010;59(8):2001–9. DOI: 10.2337/db09-1668
40. Gergel' D, Mišik V, Riesz P, Cederbaum AI. Inhibition of Rat and Human Cytochrome P4502E1 Catalytic Activity and Reactive Oxygen Radical Formation by Nitric Oxide. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1997;337(2):239–50. DOI: 10.1006/abbi.1996.9765
41. Hillig T, Krustup P, Fleming I, Osada T, Saltin B, Hellsten Y. Cytochrome P450 2C9 plays an important role in the regulation of exercise-induced skeletal muscle blood flow and oxygen uptake in humans. *The Journal of Physiology*. 2003;546(1):307–14. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.030833
42. Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of Cytochrome P450 2C9 Improves Endothelium-Dependent, Nitric Oxide-Mediated Vasodilatation in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004;109(2):178–83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105763.51286.7F
43. Garrick RA, Woodin BR, Stegeman JJ. Cytochrome p4501a induced differentially in endothelial cells cultured from different organs of *Anguilla rostrata*. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*. 2005;41(1):57. DOI: 10.1290/0409063.1
44. Guiney PD, Smolowitz RM, Peterson RE, Stegeman JJ. Correlation of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Induction of Cytochrome P4501A in Vascular Endothelium with Toxicity in Early Life Stages of Lake Trout. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1997;143(2):256–73. DOI: 10.1006/taap.1996.8051
45. Schlezinger JJ, Stegeman JJ. Dose and inducer-dependent induction of cytochrome P450 1A in endothelia of the eel, including in the swimbladder rete mirabile, a model microvascular structure. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. 2000;28(6):701–8. PMID: 10820144
46. Kopf PG, Walker MK. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2010;245(1):91–9. DOI: 10.1016/j.taap.2010.02.007
47. Zangar R. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004;199(3):316–31. DOI: 10.1016/j.taap.2004.01.018
48. Fleming I, Bauersachs J, Schafer A, Scholz D, Aldershvile J, Busse R. Isometric contraction induces the Ca²⁺-independent activation of the endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(3):1123–8. DOI: 10.1073/pnas.96.3.1123
49. Kopf PG, Scott JA, Agbor LN, Bobberg JR, Elased KM, Huwe JK et al. Cytochrome P4501A1 Is Required for Vascular Dysfunction and Hypertension Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin. *Toxicological Sciences*. 2010;117(2):537–46. DOI: 10.1093/toxsci/kfq218
50. Stoll M. New Target Regions for Human Hypertension via Comparative Genomics. *Genome Research*. 2000;10(4):473–82. DOI: 10.1101/gr.10.4.473
51. Gambier N, Marteau J-B, Batt A-M, Marie B, Thompson A, Siest G et al. Interaction between CYP1A1 T3801C and AHR G1661A polymorphisms according to smoking status on blood pressure in the Stanislas cohort: *Journal of Hypertension*. 2006;24(11):2199–205. DOI: 10.1097/01.hjh.0000249697.26983.aa
52. O'Toole TE, Conklin DJ, Bhatnagar A. Environmental Risk Factors for Heart Disease. *Reviews on Environmental Health*. 2008;23(3):167–202. DOI: 10.1515/REVEH.2008.23.3.167
53. Kang HK, Dalager NA, Needham LL, Patterson DG, Lees PSJ, Yates K et al. Health status of Army Chemical Corps Vietnam veterans who sprayed defoliant in Vietnam. *American Journal of Industrial Medicine*. 2006;49(11):875–84. DOI: 10.1002/ajim.20385
54. Dalton TP, Kerzee JK, Wang B, Miller M, Dieter MZ, Lorenz JN et al. Dioxin exposure is an environmental risk factor for ischemic heart disease. *Cardiovascular Toxicology*. 2001;1(4):285–98. PMID: 12213967
55. Kopf PG, Huwe JK, Walker MK. Hypertension, Cardiac Hypertrophy, and Impaired Vascular Relaxation Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin are Associated with Increased Superoxide. *Cardiovascular Toxicology*. 2008;8(4):181–93. DOI: 10.1007/s12012-008-9027-x
56. Eckers A, Haendeler J. Endothelial Cells in Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;22(14):1209–11. DOI: 10.1089/ars.2015.6323
57. Reszka E, Wasowicz W. Significance of genetic polymorphisms in glutathione S-transferase multigene family and lung cancer risk. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2001;14(2):99–113. PMID: 11548073
58. Engel LS. Pooled Analysis and Meta-analysis of Glutathione S-Transferase M1 and Bladder Cancer: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*. 2002;156(2):95–109. DOI: 10.1093/aje/kwf018
59. Cao W, Cai L, Rao J-Y, Pantuck A, Lu M-L, Dalbagni G et al. Tobacco smoking, GSTP1 polymorphism, and bladder carcinoma. *Cancer*. 2005;104(11):2400–8. DOI: 10.1002/cncr.21446
60. Masetti S, Botto N, Manfredi S, Colombo MG, Rizza A, Vassalle C et al. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. *Journal of Molecular Medicine*. 2003;81(8):488–94. DOI: 10.1007/s00109-003-0448-5
61. Wilson MH, Grant PJ, Hardie LJ, Wild CP. Glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with a decreased risk of myocardial infarction. *The FASEB Journal*. 2000;14(5):791–6. DOI: 10.1096/fasebj.14.5.791
62. Berhane K, Widersten M, Engstrom A, Kozarich JW, Mannervik B. Detoxification of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(4):1480–4. DOI: 10.1073/pnas.91.4.1480
63. Conklin DJ, Haberzettl P, Prough RA, Bhatnagar A. Glutathione-S-transferase P protects against endothelial dysfunction induced by exposure to tobacco smoke. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296(5):H1586–97. DOI: 10.1152/ajp-heart.00867.2008
64. Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM. The celebration of a leader. *Hypertension*. 1991;18(4):443–5. DOI: 10.1161/01.HYP.18.4.443
65. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. *Circulation Research*. 2015;116(6):937–59. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303647
66. Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM. Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clinical Science*. 2017;131(22):2671–85. DOI: 10.1042/CS20160407

Материал поступил в редакцию 23/06/2018

Ларина В. Н., Орлов Д. А.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОСОБЕННОСТИ В ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мужчины, женщины, антигипертензивная терапия, гендерные различия

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Орлов Д. А. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: существуют ли особенности в выборе лекарственных препаратов? Кардиология. 2019;59(1S):11–18

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены данные по распространенности, контролю и эффективности лечения АГ у мужчин и женщин. Обсуждаются особенности протективного действия и проявлений нежелательных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин, а также ситуации, влияющие на выбор того или иного лекарственного препарата в зависимости от пола.

Larina V. N., Orlov D. A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN MALE AND FEMALE: ARE THERE SEX DIFFERENCES IN CHOICE OF DRUGS?

Keywords: hyperpiesis, men, women, antihypertensive therapy, gender differences

For citation: Larina V. N., Orlov D. A. Antihypertensive therapy in male and female: are there sex differences in choice of drugs? Kardiologiia. 2019;59(1S):11–18

SUMMARY

This review presents data on prevalence, control, and effectiveness of treatment of hypertension in male and female. The features of protective action and manifestations of undesirable effects of antihypertensive therapy in male and female, as well as situations influencing the choice of a drug depending on sex are discussed.

Самой распространенной сердечно-сосудистой патологией как среди мужчин, так и женщин является АГ. В большинстве стран мира женщины живут дольше мужчин, поэтому число женщин, страдающих АГ, значительно превышает число мужчин. По прогнозам, к 2025 г. по сравнению с 2000 г. ожидается увеличение случаев АГ среди мужчин на 9%, среди женщин – на 13%. В абсолютных количествах это означает, что если в 2000 г. 483,5 млн. женщин имели АГ, то к 2025 г. их число возрастет до 793,3 млн. [1, 2].

Артериальная гипертензия является одной из ведущих причин развития ССЗ, таких как ИБС, ИБС, ХСН, заболевания почек, цереброваскулярные болезни, и их последствий [3]. На протяжении последних 15 лет распространенность АГ в Российской Федерации не менялась и сохраняется на уровне около 40%. При этом АГ регистрируется у 45,4% мужчин и у 41,6% женщин. В европейских странах распространенность АГ достигает 35–40%, составляя 49,7% среди мужчин и 38% – среди женщин, что сопоставимо с российскими показателями [4].

Согласно данным исследования ЭССЕ РФ о наличии у них АГ знают 74,8% людей, при этом информированы об АГ 67,5% мужчин и 78,9% женщин [5].

С возрастом распространенность АГ среди мужчин увеличивается в 3 раза, среди женщин – в 6 раз. В предменопаузальном периоде женщины реже страдают АГ и, как правило, имеют более низкие значения АД по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. В возрасте от 40 до 49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, что в 2 раза превышает показатели у молодых женщин, в 50–59 лет – 57%, что значительно выше, чем в аналогичной мужской популяции. В возрасте старше 65 лет распространенность АГ у женщин составляет уже более 60%. Однако не у всех женщин повышение АД совпадает с наступлением половой инволюции. До наступления менопаузы ведущими факторами, способствующими формированию АГ у женщин, рассматриваются беременность и использование контрацептивов. С наступлением менопаузы у большинства женщин формируется АГ, которая сопряжена с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Данные крупнейшего европейского эпидемиологического исследования показали, что число умерших от ССЗ больше среди женщин (2,2 млн. случаев), чем среди мужчин (1,8 млн. случаев), и составляет 49 и 40% от общей смертности женщин и мужчин соответственно. Ведущими причинами летального исхода оказались ИБС, инсульт и другие ССЗ. Распределение этих заболеваний как причины летального исхода у мужчин составляет 19, 9 и 12%, у женщин – 20, 14 и 15% соответственно. Обращает на себя внимание превалирование вклада цереброваскулярной патологии в общую смертность женщин, что безусловно поднимает вопрос о необходимости дифференцированного подхода к антигипертензивному лечению мужчин и женщин [6].

Крупнейший проект Инициатива женского здоровья (Women's Health Initiative) показал тесную связь уровня АД в пределах 120–139/80–89 мм рт. ст. (предгипертензия или высокое нормальное АД) с ССР у 39% из 60785 женщин за период наблюдения 7,7 лет. По сравнению с женщинами, имевшими нормальный уровень АД, у женщин с предгипертензией риск сердечно-сосудистой смертности был выше на 58%, ИМ – на 76%, инсульта – на 93%, госпитализаций в связи с СН – на 36%. Интересно, что ССР более тесно ассоциировался именно с предгипертензией, а не с курением (34%), а предгипертензия – с уровнем общего ХС и высоким ИМТ [7]. Данные европейского статистического анализа показали, что метаболические ФР превалируют у женщин по сравнению с мужчинами: избыточная масса тела встречается у 62,8 и 56,2%, ожирение – у 32,9 и 18,6%, уровень общего ХС более 5 ммоль/л – у 56,4 и 47,8% соответственно [8].

Согласно результатам анализа NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в возрасте до 45 лет АГ чаще встречается у мужчин, с 45 до 64 лет частота АГ у мужчин и женщин практически одинакова, а начиная с 65 лет АГ не только превалирует среди женщин, но у них реже достигаются целевые значения АД (48% случаев по сравнению с 60% случаев у мужчин) на фоне проводимой антигипертензивной терапии [9].

По данным Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ в РФ» (2010 г.), эффективно лечатся 27,3% людей, из них – 18,3% мужчин и 27% женщин [10]. Согласно данным российского исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 9 регионах нашей страны с участием 5563 мужчин и 9737 женщин, обследованных в период с 2012 по 2013 гг., были получены иные данные, свидетельствующие о том, что эффективно лечится гораздо большее число женщин (53,5%) и мужчин (41,4%) [5]. Эффективность лечения отражает долю лиц в процентном соотношении, которые достигают целевого уровня АД, среди всех пациентов с АГ, получающих медикамен-

тозное лечение. В огромной степени эффективность лечения зависит от работы лечащего врача по подбору адекватной индивидуальной антигипертензивной терапии и вовлеченности пациента в процесс принятия любых решений, а также его приверженности к терапии.

Различия в данных Федеральной целевой программы, представленных в 2010 году, и более позднего исследования ЭССЕ-РФ по эффективности лечения, возможно, связаны с повышением осведомленности населения об АГ, которая отмечается в последние годы, и более высоким уровнем приверженности к лечению у женщин [11–13]. Осведомленность пациентов о наличии у них заболевания является важнейшим фактором, отражающим информированность не только о болезни, но и ФР их развития, что, безусловно, зависит от деятельности врача, органов здравоохранения, средств массовой информации, общественных организаций и их взаимодействия. Степень осведомленности ассоциируется с числом пациентов, принимающих антигипертензивную терапию, и риском развития осложнений АГ, в связи с чем увеличение осведомленности о заболевании и необходимости лечения является важнейшей медико-социальной задачей.

Еще одним показателем степени успешности ведения пациента с АГ является ее контроль, который определяется как доля лиц, достигших целевого уровня АД, среди всех пациентов, имеющих АГ. В нашей стране каждая третья женщина (30,9%) и каждый седьмой мужчина (14,4%) с АГ достигают целевого уровня АД [5].

Исследователи единодушны во мнении, что эта проблема общая для многих стран мира, поскольку тесно сопряжена с высокой частотой неблагоприятных событий.

Результаты Фрамингемского исследования, в котором приняли участие 5209 мужчин и женщин в возрасте старше 30 лет, показали, что в возрасте от 40 до 70 лет повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. или ДАД на 10 мм рт. ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [14].

Систематический обзор и мета-регрессионный анализ 123 рандомизированных клинических исследований с участием 613815 участников показал, что снижение уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [относительный риск (ОР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,77–0,83], ИБС (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,78–0,88), инсульта (ОР=0,73; 95% ДИ: 0,68–0,77), СН (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,67–0,78), что в популяционных исследованиях привело к снижению общей смертности на 13% (отношение шансов (ОШ) 0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91) [15].

В перекрестном исследовании, проведенном во Франции в больнице Жоржа Помпиду в период с июля 2000 г.

по июнь 2015 г. с участием 17 856 пациентов с АГ, не было выявлено разницы в контроле АД у женщин и мужчин, несмотря на высокую частоту сопутствующей патологии. Однако были выявлены различия в медикаментозном лечении: женщины чаще, чем мужчины, принимали тиазидные диуретики (ОШ=1,13; 95% ДИ: 1,03–1,23), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (ОШ=1,41; 95% ДИ: 1,24–1,61) и β -АБ [ОШ=1,53; 95% ДИ: 1,41–1,66], но реже – иАПФ [ОШ=0,77; 95% ДИ: 0,70–0,84], блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) (ОШ=0,93; 95% ДИ: 0,86–1,0) и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (ОШ=0,72; 95% ДИ: 0,67–0,78) после внесения поправок на разные факторы, связанные с пациентом. Авторы сделали заключение, что контроль АД значительно улучшился за последние 15 лет как у мужчин, так и у женщин, но выбор лечения по-прежнему в большей степени зависит от пола [16]. Результаты исследования T. Hansen с соавт. свидетельствуют, что коррекция высокого АД у женщин приводит к более выраженному протективному эффекту, чем у мужчин [17].

Данные Российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА («резистентная гипертензия артериальная – причины и механизмы развития»), в котором приняли участие 532 человека, из них 244 мужчины и 288 женщин в возрасте от 29 до 96 лет, свидетельствуют о более высокой частоте резистентной и неконтролируемой АГ у женщин (54%) по сравнению с мужчинами (46%) [18]. Среди больных, включенных в этот регистр, было отмечено преобладание женщин с резистентной и неконтролируемой АГ, а также абдоминальным типом ожирения, что отражает общепопуляционную тенденцию роста встречаемости абдоминального ожирения в нашей стране именно у женщин. Ожирение, прежде всего абдоминальное, занимает особое место среди ассоциированных с АГ ФР, поскольку имеет важное значение в развитии и прогрессировании АД вплоть до приобретения рефрактерности к проводимому лечению. Для окончательного подтверждения или опровержения этих данных требуется проведение крупномасштабных клинических исследований с участием этой категории пациентов.

Влияние наступления менопаузы на уровень АД неоднозначно и подтверждается эффектами старения организма и воздействием кластера других сердечно-сосудистых ФР, таких как избыточная масса тела и изменение липидного профиля. Показано, что у женщин в постменопаузе встречаемость АГ в два раза выше, чем в пременопаузе, что было подтверждено данными суточного мониторинга АД (СМАД) после внесения поправки на возраст и ИМТ [19]. С другой стороны, существуют исследования, не доказавшие тесной ассоциации постменопаузы с развитием АГ.

Повышение уровня АД после наступления менопаузы обусловлено изменением гормонального фона организма женщины, а именно уровня эстрогенов и прогестерона. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эстрогены вызывают вазодилатацию, предотвращают процессы сосудистого ремоделирования, подавляют сосудистый ответ на повреждение, обеспечивают ренопротективный эффект и уменьшают активность симпатической нервной системы. Аналогично действию эстрогенов, прогестерон вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию, однако следует помнить, что эффекты этих гормонов в лекарственных формах могут отличаться [20, 21].

Доказано, что эндогенные эстрогены снижают активность циркулирующего АПФ за счет подавления превращения АТ I в АТ II, снижают чувствительность рецепторов АТ II, а также активацию кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток. Подавляя синтез тромбосана А₂, эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают синтез простациклина и повышают чувствительность к инсулину. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к нарушению указанных механизмов регуляции АД, а также снижению активности липопротеиновой липазы подкожной жировой клетчатки бедренно-ягодичной области. Это может влиять на процессы перераспределения жировой ткани и способствовать формированию висцерального ожирения у женщин в постменопаузе, что повышает вероятность развития осложнений на фоне АГ [19–22]. Помимо этого, наличие у женщин во время постменопаузы такого ФР, как курение, ассоциируется с более быстрым структурно-функциональным изменением стенки артериального русла, что необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии [22].

Установлены гендерные различия в профиле ФР и особенностях лечения пациентов с ишемическим инсультом на фоне АГ. Комплексный мета-анализ с участием 673935 пациентов показал, что женщины были старше мужчин (+5,2 года), чаще имели АГ ($p=0,017$) и фибрилляцию предсердий ($p<0,001$), хотя реже курили ($p<0,001$), употребляли алкоголь ($p<0,001$), имели гиперлипидемию ($p=0,033$) и СД ($p=0,003$). Несмотря на то, что исходно тяжесть инсульта была сопоставима у мужчин и женщин, инсульт у женщин чаще был кардиоэмбологического, у мужчин – тромботического генеза. Более того, женщины реже получали лечение по поводу профилактики инсульта, в частности, антиагреганты ($p<0,001$) и статины ($p<0,001$). Хотя мета-регрессионный анализ не идентифицировал возраст или этиологию инсульта как причину этих различий, полученные данные могут помочь в выработке программ по вторичной профилактике инсульта в зависимости от пола

пациента, что будет иметь высокое медико-социальное значение [23].

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о более высоком риске развития осложнений АГ у женщин в период постменопаузы, частота которых нарастает при наличии ФР, что требует их своевременно выявлять и коррекции.

Также выявлены некоторые особенности образа жизни у мужчин и женщин. Показано, что несоблюдение принципов средиземноморской диеты (ОШ=1,22; 95% ДИ: 1,03–1,51), низкий уровень физической активности у женщин (ОШ=1,35; 95% ДИ: 1,01–1,85) и курение у мужчин (ОШ=1,28; 95% ДИ: 1,04–1,82) были независимыми предикторами 10-летнего риска развития ССЗ [24]. Исследование, в котором приняли участие 5 090 пациентов (2457 мужчин и 2633 женщины), показало, что диета, содержащая зерновые и бобовые продукты, снижает риск развития АГ у женщин. В свою очередь, соблюдение такой же диеты у мужчин не уменьшало риск развития АГ, что может свидетельствовать о гендерных особенностях по отношению к диете [25].

Гендерные различия в распространенности, течении и контроле ССЗ (в частности, АГ) связывают с рядом особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы (табл. 1) [26].

Помимо особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы, существуют также различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов (ЛП), которые также объясняются различиями в анатомии и физиологии организма, степени связывания с белками плазмы, активности метаболизирующих ферментов и белков-переносчиков, особенностями экскреции и/или гормональных изменений.

Всасывание лекарственных средств так же, как и распределение, зависит от секреции желчной кислоты и времени всасывания, желудочно-кишечного кровотока и площади поверхности тела, кишечного и печеночного метаболизма, объема плазмы, степени связывания с белками плазмы. Хотя некоторые гендерные различия и присутствуют в этих механизмах, но они не оказывают суще-

ственного влияния на всасывание и распределение лекарственных препаратов у мужчин и женщин [27].

В отличие от мужчин, женщины имеют более высокий процент жировой ткани в организме и более низкую массу тела, объем плазмы и кровотока в органах. Эти особенности способствуют более быстрому началу и продолжительности действия ЛП, высокому объему распределения липофильных лекарств, тогда как объем распределения гидрофильных препаратов гораздо меньше. Следовательно, за счет более высокой концентрации в плазме липофильных препаратов, их эффективность выше у женщин, по сравнению с мужчинами.

Несмотря на актуальность проблемы особенностей антигипертензивного лечения мужчин и женщин, до сих пор не существует однозначного ответа в отношении преимуществ тех или иных ЛП. Возможно, это объясняется тем, что во многих крупных рандомизированных клинических исследованиях, проводимых до 2000 г., доля женщин составляла лишь 15–25%, в то время как в реальной жизни таких пациенток большинство. Невозможно полностью экстраполировать данные, полученные в большинстве клинических исследований, на женскую популяцию, особенно тех из них, где изучались разные дозы ЛП у мужчин и женщин, хотя в настоящее время участие женщин в клинических исследованиях по изучению антигипертензивной терапии возрастает [28]. Поэтому создание ЛП осуществляется без учета гендерных особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики.

Основной целью лечения АГ является уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [29]. Выбор антигипертензивного ЛП обусловлен его высокой эффективностью и хорошей переносимостью, поэтому при лечении пациентов следует обращать внимание на следующие аспекты:

- научная доказательная база применения ЛП;
- долгосрочные органопротективные эффекты ЛП;
- дополнительные эффекты ЛП, наиболее значимые для конкретного пациента;
- хорошая переносимость ЛП;
- взаимодействие с уже принимаемыми ЛП.

Таблица 1. Особенности сердечно-сосудистой системы у женщин и мужчин

Показатель	Женщины	Мужчины
Размер сердца	↓	↑
Частота сердечных сокращений	↑	↓
Объем распределения липофильных лекарственных средств	↑	↓
Фракция выброса при АГ	↑	↓
Конечный диастолический объем левого желудочка	↓	↑
Гипертрофия левого желудочка	концентрическая	эксцентрическая
Количество кардиомиоцитов	↑	↓

Многие крупные контролируемые клинические исследования показали эффективность антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин, в частности, такие исследования как LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) [30], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [31], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [32], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [33]. Однако дополнительный дальнейший анализ и ряд последующих исследований обнаружили некоторые отличия у мужчин и женщин как в эффективности, так и в проявлениях нежелательных эффектов антигипертензивной терапии.

В специально отобранной группе пациентов – участников исследования VALUE, именно у женщин, а не у мужчин, при приеме валсартана по сравнению с теми, кто принимал амлодипин, наблюдался относительно более высокий риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [34]. Аналогично исследованию VALUE, результаты исследования ALLHAT показали, что антигипертензивный эффект был лучше у женщин при приеме амлодипина, а не лизиноприла, что ассоциировалось со значительным снижением риска инсульта.

В противоположность данным исследований VALUE и ALLHAT, в анализируемой группе из 4963 женщин с АГ и гипертрофией ЛЖ, участвовавших в исследовании LIFE, при приеме лозартана наблюдалось снижение риска первичных и вторичных анализируемых клинических исходов по сравнению с приемом ателолола. Несмотря на сходное снижение уровня АД при приеме аналогичных препаратов, нежелательных событий было меньше у женщин, чем у мужчин [35].

Таким образом, анализ результатов крупных контролируемых рандомизированных исследований не показал определенности в эффективности конкретных групп антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин, что, возможно, связано с различиями в популяции пациентов, длительности их наблюдения и методологическими особенностями проведения исследований. Отсутствие однозначных результатов, на наш взгляд, объясняется и тем фактом, что АГ не является изолированным состоянием, при ее наличии вовлекаются в патологический процесс другие органы, что, безусловно, отражается на результатах лечения.

Данные многих клинических исследований свидетельствуют о практически одинаковом снижении уровня АД у мужчин и женщин при приеме современных антигипертензивных препаратов. Однако существуют некоторые предпочтения в выборе того или иного препарата у мужчин и женщин. В обзорном анализе 31-го рандомизированного клинического исследования с участием 87349

женщин и 103 268 мужчин [36] не наблюдалось различий в эффекте антигипертензивной терапии в плане предупреждения инсульта, ИБС, СН или сердечно-сосудистой смертности у мужчин и женщин, несмотря на исходно более высокий уровень АД у женщин, чем у мужчин. Дальнейший анализ не подтвердил влияния пола на ассоциацию между снижением АД и возникновением вышеперчисленных клинических событий. Наблюдалась несущественная разница ($p=0,05$) в лучшем протективном эффекте БМКК, чем иАПФ, у женщин по сравнению с мужчинами. Лечение β -АБ и диуретиками показало одинаковую эффективность у мужчин и женщин.

На сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о пользе применения иАПФ или сартанов у женщин в постменопаузе. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важнейшую роль в патогенезе многих ССЗ. Долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, АТ II и симпатической нервной системы включают развитие гипертрофии ЛЖ, дислипидемии, нарушений ритма сердца, гиперкоагуляции, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, метаболического синдрома. Эстрогены оказывают влияние на уровень АТ II в плазме крови посредством механизма обратной связи, в связи с чем у женщин в перименопаузе отмечена меньшая активность РАС, чем в период постменопаузы [20].

В исследовании В.В. Скибицкого с соавт. изучалось влияние разных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей иАПФ или БРА в сочетании с β -АБ и диуретиком, на структурно-функциональные параметры ЛЖ у 198 пациентов (98 мужчин в возрасте $59,6 \pm 3,5$ лет и 100 женщин в возрасте $57,2 \pm 3,7$ лет) с АГ и сопутствующей стабильной ИБС. Результаты исследования свидетельствовали о выраженной регрессии гипертрофии и улучшении релаксации ЛЖ при приеме у мужчин зофеноприла или валсартана 2 раза в сутки, а у женщин – валсартана 1 или 2 раза в сутки в сравнении с терапией иАПФ [37]. Разный эффект иАПФ и БРА у мужчин и женщин объяснить достаточно сложно, но, вероятно, различия патогенетических механизмов формирования АГ у мужчин и женщин являются тому причиной, тем более, доказано, что у женщин по сравнению с мужчинами меньше синтез и активность АПФ [27, 38]. Помимо этого, преимущества БРА над иАПФ у женщин, полученные в работе В.В. Скибицкого с соавт., были обусловлены тем, что женщины находились в периоде менопаузы, когда активность РАС усиливается, поскольку снижается синтез и активность эстрогенов, как естественных антагонистов АТ.

Исследование «ПОТЕНЦИАЛ», в котором приняли участие 408 мужчин и 653 женщины, показало, что назначение фиксированной комбинации периндоприл аргини-

на и амлодипина является более эффективным у женщин по сравнению с мужчинами. Авторы объясняют это различие более высокой частотой сопутствующей патологии в виде ИБС и перенесенного ИМ в прошлом у мужчин по сравнению с женщинами, включенными в это исследование, что и повлияло на полученные результаты [39].

Что касается лиц с ожирением, то препаратами выбора у таких больных также могут быть иАПФ, применение которых в данной ситуации патогенетически обосновано и определяется высокой активностью РАС при АГ и ожирении.

В настоящее время жировая ткань признана крупнейшим эндокринным органом, секретирующим большое количество биологически активных веществ – адипокинов, оказывающих влияние на прогрессирование атеросклероза, тромбообразование, инсулинорезистентность и др. Повышение уровня таких адипокинов, как лептин, фактор некроза опухоли- α , ингибитор активатора плазминогена 1, интерлейкин 1 β усиливают развитие провоспалительного состояния. С другой стороны, уровень адипонектина – ингибитора воспалительного процесса снижен у лиц с ожирением, что дополнительно способствует развитию ассоциированных с ожирением ССЗ, инсулинорезистентности и воспаления [22, 40, 41].

Диуретики предпочтительны у женщин, особенно старшего возраста, поскольку их применение ассоциируется со снижением риска инсульта и переломов шейки бедренной кости. Установлено, что тиазидные диуретики повышают реабсорбцию кальция в почках и, следовательно, его концентрацию в крови. Кроме того, было показано, что диуретики не уступают по органопротективным свойствам другим антигипертензивным средствам, включая блокаторы РАС у пациентов с СД без альбуминурии. Преимущества, приписываемые тиазидным и тиазидоподобным диуретикам (особенно при низких дозах) с точки зрения сердечно-сосудистой защиты, перевешивают риск ухудшения контроля уровня глюкозы и других метаболических изменений [42]. Помимо вышесказанного, применение тиазидных диуретиков не только снижает вероятность развития инсульта и ИБС, но и смертность от этих заболеваний [43].

Гендерно-специфические различия фармакокинетики описаны для верапамила, нифедипина и амлодипина. Клиренс пероральных форм верапамила и амлодипина больше у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за более высокой активности цитохрома Р3А4 или более низкой активности ингибитора Р-гликопротеина у женщин. Показано, что БМКК имеют свойства эстрогенов, с другой стороны, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты БМКК. Эти лекарственные вещества подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются суб-

стратами для СYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин. Соответственно, у женщин более высокий клиренс и более низкая сывороточная концентрация БМКК, например, нифедипина, чем у мужчин. У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении, но его клиренс замедляется с возрастом.

Хотя амлодипин обладает более выраженным антигипертензивным эффектом и более часто вызывает периферические отеки у женщин, чем у мужчин, в исследованиях по изучению БМКК при АГ данных о различиях по влиянию на клинические исходы у мужчин и женщин выявлено не было [28].

Безопасность антигипертензивной терапии и ее хорошая переносимость являются одним из важных моментов при лечении пациентов. Ряд исследований выявил отличия в развитии нежелательных явлений при приеме антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин. У женщин побочные эффекты лекарственной терапии развиваются в 1,5–1,7 раза чаще, чем у мужчин [44]. В исследовании LIFE у женщин также чаще встречались нежелательные явления, но менее выраженные, чем у мужчин. Ответ на прием ЛП, по-видимому, на биохимическом уровне зависит от пола. Например, индуцированный приемом иАПФ кашель в 2–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и женщины чаще жалуются на развитие у них периферических отеков на фоне приема БМКК. Кроме того, у женщин чаще развивается гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма сердца, а у мужчин – подагра в ответ на диуретическую терапию. Женский пол является одним из ФР индуцированной тиазидными диуретиками гипонатриемии, которая в 4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [45].

Сексуальная дисфункция, связанная с антигипертензивной терапией, также является проблемой как у женщин, так и у мужчин. Этот эффект чаще всего связан с приемом бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков, тогда как терапия блокаторами РАС может улучшить эти симптомы. Возможно, что более высокий риск развития нежелательных эффектов объясняется большей концентрацией ЛП в плазме крови из-за склонности женщин к более частому приему медикаментозной терапии.

Закключение

Согласно представленным выше данным АГ превалирует у мужчин, но с возрастом чаще встречается у женщин, которые лучше осведомлены о ее наличии и более эффективно лечатся, чем мужчины. Повышенное АД у женщин в большей степени увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у мужчин, хотя эти данные неоднозначны. На сегодняшний день отсутствуют клини-

ческие рекомендации по выбору лекарственной терапии АГ в зависимости от пола, хотя доказаны различия в механизмах, ответственных за контроль АД у мужчин и женщин, и гендерно-специфические различия фармакинетики для некоторых групп ЛП. На наш взгляд, выбирая тактику ведения мужчин и женщин с АГ, необходимо придерживаться принципов, сформулированных в текущих рекомендациях по ведению этой категории пациентов с обязательным учетом возраста и сопутствующей патологии.

Практический опыт и результаты клинических исследований свидетельствуют о некоторых отличиях эффек-

тивности, протективного действия и проявлений нежелательных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин, чем и объясняется предпочтение в выборе того или иного препарата в зависимости от пола.

В связи с этим для определения наиболее эффективно и безопасного антигипертензивного лечения у мужчин и женщин необходимы хорошо спланированные контролируемые исследования с целью уточнения механизмов, лежащих в основе формирования АГ, и ответа на применение разных групп ЛП у мужчин и женщин.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P. Gender Differences in Hypertension: Myths and Reality. *Current Hypertension Reports*. 2013;15(4):321–30. DOI: 10.1007/s11906-013-0359-y
2. Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertension Research*. 2012;35(2):148–52. DOI: 10.1038/hr.2011.190
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
4. Wolf-Maier K. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363
5. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. 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. [Boytssov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14.]
6. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
7. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L et al. Prehypertension and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2007;115(7):855–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.656850
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. 128 p. ISBN 978-2-9537898-1-2
9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
10. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(2):4–11. [Chazova I. E., Oshepkova E. V. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002–2012 years. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(2):4–11.]. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.542
11. Глезер М. Г., Карпов Ю. А. Программа ФОРТИССИМО: оценка эффективности и безопасности нолипрела а би-форте в лечении артериальной гипертензии у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья. 2013;8(3):5–15. [Glezer M. G., Karpov Yu. A. The program FORTISSIMO: evaluation of efficacy and safety Nolip-
- rel A B-forte in the treatment of hypertension of men and women. *Women's health problems*. 2013;8(3):5–15.]
12. Katsi V, Kallistratos MS, Koutangelos K, Sakkas P, Souliotis K, Tsioufis C et al. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00270
13. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е. et al. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная Гипертензия. 2016;22(6):551–9. [Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., Shabalin V. V., Ruf R. R., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E. et al. The prevalence of arterial hypertension in krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial hypertension*. 2016;22(6):551–9.]
14. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views*. 2016;17(2):78. DOI: 10.4103/1995-705X.185130
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
16. Deborde T, Amar L, Bobrie G, Postel-Vinay N, Battaglia C, Tache A et al. Sex differences in antihypertensive treatment in France among 17 856 patients in a tertiary hypertension unit: *Journal of Hypertension*. 2018;36(4):939–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001607
17. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Li Y, Boggia J, Björklund-Bodegård K et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure moving lower: a review based on a meta-analysis-clinical implications. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2008;10(5):377–81. PMID: 18453797
18. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА “РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ – ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ”). Системные Гипертензии. 2010;(3):34–41. [Chazova I. E., Fomin V. V., Razuvaeva M. A., Vigdorichik A. V. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation the all-Russian register of uncontrolled and resistant hypertension REGATA-PRIMA (Resistant arterial Hypertension – the causes and mechanisms of development). *Systemic Hypertension*. 2010;3:34–41.]
19. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate. *Hypertension*. 2008;51(4):952–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105742
20. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*. 2002;53(3):688–708. PMID: 11861040
21. Bălan H, Popescu L. ‘Gender specific medicine’: a focus on gender-differences in hypertension. *Romanian Journal of Internal Medicine* =

- Revue Roumaine De Medecine Interne. 2014;52(3):129–41. PMID: 25509556
22. Улубиева Е. А., Автандилов А. Г., Пухаева А. А., Либов И. А. Курение и менопауза. Структурно-функциональные изменения артерий у женщин. Проблемы женского здоровья. 2016;11(2):22–7. [Ulubieva E. A., Avtandilov A. G., Puhaeva A. A., Libov I. A. Smoking and menopause. Structural functional changes of the arteries in women. Problem of women health. 2016; 2(11):22-7.]
23. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maistera O, Perea-Gainza M et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis: Gender differences in ischemic stroke. Acta Neurologica Scandinavica. 2012;125(2):83–90. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
24. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Georgousopoulou E, Notara V, Tousoulis D et al. Gender-specific, Lifestyle-related Factors and 10-year Cardiovascular Disease Risk; the ATTICA and GREECS Cohort Studies. Current Vascular Pharmacology. 2018; DOI: 10.2174/1570161116666180608121720
25. Song S, Kim J, Kim J. Gender Differences in the Association between Dietary Pattern and the Incidence of Hypertension in Middle-Aged and Older Adults. Nutrients. 2018;10(2):252. DOI: 10.3390/nu10020252
26. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;1. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000404
27. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC: Figure 1. European Heart Journal. 2015;36(40):2677–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv161
28. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell T-Y, Geller RJ et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(18):1960–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.070
29. 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
30. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. The Lancet. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
31. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. The Lancet. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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(23):2981–97. PMID: 12479763
33. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
34. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial: Journal of Hypertension. 2006;24(11):2163–8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000249692.96488.46
35. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerds E et al. Effects of Losartan in Women with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: Results From the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. Hypertension. 2008;51(4):1103–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105296
36. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. European Heart Journal. 2008;29(21):2669–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn427
37. Скибицкий В. В., Городецкая Е. В., Фендрикова А. В., Кудряшов Е. В. Гендерные особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):10–9. [Skibitskiy V. V., Gorodetskaya E. V., Fendrikova A. V., Kudryashov E. A. Gender features of influence combination antihypertensive therapy on structural - functional state of left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Problem of women health. 2015;10(1):10-9.]
38. Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. Hypertension. 2013;62(4):674–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00922
39. Глезер М. Г. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Кардиология. 2015;55(12):17–24. [Glezer M. G. The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients with Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program. Kardiologia. 2015;55(12):17-24.]
40. Scherer PE. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. Diabetes. 2006;55(6):1537–45. DOI: 10.2337/db06-0263
41. Bermudez JA, Velásquez CM. Profile of free fatty acids (FFA) in serum of young Colombians with obesity and metabolic syndrome. Archivos Latinoamericanos De Nutricion. 2014;64(4):248–57. PMID: 26336720
42. Scheen AJ, Krzesinski JM. Which place for thiazide and thiazide-like diuretics in patients with type 2 diabetes? Revue Medicale De Liege. 2018;73(4):176–82. PMID: 29676870
43. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3
44. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Clinical Pharmacokinetics. 2009;48(3):143–57. DOI: 10.2165/00003088-200948030-00001
45. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. European Journal of Clinical Pharmacology. 2018;74(9):1165–73. DOI: 10.1007/s00228-018-2480-y

Материал поступил в редакцию 03/07/2018

Пономаренко И. В.¹, Сукманова И. А.²

¹ – КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Алтайский край, Барнаул, ул. Малахова, д. 46,

² – ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40

ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕННЫЕ МУТАЦИИ ТРОМБОЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, факторы риска, молодой возраст

Ссылка для цитирования: Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. Кардиология. 2018;59(1S):19–24

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение роли традиционных ФР и генных полиморфизмов в развитии ОКС у пациентов молодого возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС в возрасте от 25 до 44 лет, находившихся на лечении в отделении острого ИМ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» за период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов с ОКС составил $40,3 \pm 0,2$ года. Группу контроля составили 53 практически здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст $39,94 \pm 0,79$ года. Пациенты из группы контроля сопутствующих заболеваний не имели. По результатам нагрузочных проб данных за наличие ИБС в контрольной группе не получено. У всех пациентов оценены традиционные ФР, проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак, выполнены электрокардиография, ЭхоКГ, коронароангиография, измерены рост и вес с расчетом ИМТ. У 116 пациентов из группы с ОКС и 53 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции оценены генетические полиморфизмы FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. **Результаты.** На основании многофакторного статистического анализа ФР у пациентов с ОКС молодого возраста с использованием бинарной логистической регрессии были определены наиболее значимые совокупности ФР, связанные с ОКС. Данной совокупностью ФР оказались повышение уровня липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, курение, гомозиготность по полиморфизму гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), наследственность в сочетании с курением, наследственность в сочетании с гомозиготностью по полиморфизму гена фактора свертывания V, наследственность в сочетании с гомозиготностью по полиморфизму гена MTHFR, наследственность в комбинации с курением и гомозиготностью по полиморфизму гена MTHFR. **Заключение.** Возможность прогнозировать риск развития ССЗ у лиц молодого возраста на основе традиционных ФР, половина из которых являются модифицируемыми, а также изучение «новых» ФР открывает новые перспективы в формировании стратегического подхода к ведению молодых пациентов при наличии высокого риска.

Ponomarenko I. V.¹, Sukmanova I. A.²

¹ – Altai regional cardiological dispensary, Malakhov street 46, Barnaul, Altai Territory 656055,

² – Altai State Medical University, Prospekt Lenina 40, Barnaul, Altai Territory 656038

THROMBOSIS RISK FACTORS AND GENE MUTATIONS IN YOUNG AGE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, risk factors, young age

For citation: Ponomarenko I. V., Sukmanova I. A. Thrombosis risk factors and gene mutations in young age patients with acute coronary syndrome. Kardiologiia. 2019;59(1S):19–24

SUMMARY

Goal of research. Study the role of thrombosis risk factors and polymorphisms in genes in young age patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** The study included 299 patients of age 25 to 44 years old with ACS were treated from 2012 to 2017 at the department of myocardial infarction 1st KGBUZ Altai regional cardiological clinic. The middle age of patients with ACS was 40.3 ± 0.2 years. The control group included of 53 apparently healthy volunteers aged from 25 to 44 years old, the average age those patients was 39.94 ± 0.79 years. Also, those patients hadn't any comorbid conditions. The control group hadn't any data of ischemic heart disease by the results of exercise tolerance tests. All patients had standard clinical, anamnestic, biochemical tests, lipid profile, fasting plasma glucose, electrocardiogram, echocardiography and coronarangiography, also they were determined growth and weight with body-weight index. 116 patients from the ACS group and 53 patients from the control group had screening of polymerase chain reaction for determine polymorphism of the FII genes G20210-A, FV G1691-A, and MTHFR C677-T. **Results.** We identified the most significant sets of risk factors associated with ACS in young age patients based on our multifactorial statistical analysis with binary logistic regression. This combination of risk factors was: increased levels of low-density lipoproteins, decreased levels of high-density lipoproteins, smoking, existence of MTHFR homozygous polymorphism, heredity in combination with smoking, FV homozygote, MTHFR homozygote, smoking with MTHFR-homozygote. **Conclusion.** The ability predicting the risk of developing cardiovascular disease in young people based on traditional risk factors, partly modifiable, as well as the researching of "new" risk factors, opens up new opportunities for developing a clinical approach of treating young patients with high risk of ACS.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной преждевременной смертности [1]. В настоящее время все чаще ИМ развивается у молодых лиц, трудоспособного возраста [2]. Считается, что у большинства пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте, имеется хотя бы один идентифицируемый сердечно-сосудистый ФР [3, 4]. Однако классические ФР развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого возраста. Не так давно выделена группа так называемых «новых» ФР, к которым прежде всего относят полиморфизмы в генах. Если взаимосвязь факторов окружающей среды и ИБС достаточно хорошо известны, то значение генетических маркеров изучено не в полной мере [5]. Так, например, согласно последним исследованиям наблюдается связь между ИБС и полиморфизмами в генах, кодирующих факторы свертывания крови, ингибиторы тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-I), фибринолитические факторы и рецепторы тромбоцитарных мембран [5]. Особое внимание среди большого числа генов-кандидатов привлекают полиморфные варианты генов FII (FII) и V (FV) факторов свертывания крови, гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) (особенно его однонуклеотидный полиморфизм C677T), ассоциированные с развитием ССЗ, которые могли являться ФР ОКС. Однако данные о роли полиморфизмов в генах FII, FV, MTHFR в развитии артериальной патологии противоречивы [6–8].

Таким образом, изучение ФР и полиморфизмов в генах, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов молодого возраста, является актуальным для улучшения ранней диагностики, разработки и внедрения профилактических программ у данной категории пациентов.

Цель исследования – изучение роли традиционных ФР и полиморфизмов в генах в развитии ОКС у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы

Проведение настоящего клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России и КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Перед включением пациента в исследование было подписано информированное согласие. В исследование включено 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС в возрасте от 25 до 44 лет, находившихся на лечении в отделении острого ИМ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» за период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов с ОКС составил $40,3 \pm 0,2$ года.

Критерии включения: возраст 25-44 года; подтвержденный диагноз ИМ с или без признаков атеросклеро-

тического поражения коронарных артерий. Критерии исключения: лица, отказавшиеся принять участие в исследовании, клинически значимая сопутствующая патология (некоронарогенные заболевания миокарда, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, системные заболевания, острые воспалительные процессы, злокачественные новообразования).

Группу контроля составили 53 здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст $39,94 \pm 0,79$ года. По результатам нагрузочных проб данных за наличие ИБС в контрольной группе не получено. У всех пациентов оценены традиционные ФР, выполнены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак. Кроме электрокардиографии в 12 отведениях, всем пациентам проведено ЭхоКГ исследование на аппарате Toshiba UTSHI9C, коронароангиография на аппарате GeneralElectric для определения степени поражения коронарных артерий и возможного проведения чрескожного коронарного вмешательства, измерены рост и вес с расчетом ИМТ. У 116 пациентов из группы с ОКС и 53 человек контрольной группы оценены полиморфизмы в генах FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T ампли. Выделение геномной ДНК осуществляли из размороженной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Москва).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 10Rus и MS Excel 2007. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Для выявления ФР развития ОКС использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Таблица 1. Основные показатели липидного обмена у пациентов с ОКС и здоровых добровольцев

Наименование показателя	Группа с ОКС (n=299)	Группа контроля (n=53)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,29±0,19	4,44±0,12	0,001
ТГ, ммоль/л	2,35±0,10	1,88±0,31	0,085
ЛПНП, ммоль/л	3,14±0,07	2,04±0,14	0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,02	1,27±0,06	0,001

Результаты

Среди пациентов основной группы у 230 (76,9%) был диагностирован острый ИМ, у 69 (23,1%) – нестабильная стенокардия. ИМ с подъемом сегмента ST выявлен у 141 (61%) пациента, ИМ без подъема сегмента ST – у 89 (39%).

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST тромболитическая терапия проведена в 56 (39,7%) случаях, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – в 112 (79,4%). Фармакоинвазивная стратегия реализована у 54 (38, %) пациентов. При ИМ без подъема сегмента ST ЧКВ выполнено у 85 (53,8%) пациентов в сроки до 24 часов. Всего ЧКВ выполнено 197 (65,9%) пациентам с ОКС. По результатам коронароангиографии атеросклеротическое поражение коронарных артерий выявлено у 265 (88,6%) пациентов, у 20 (6,7%) пациентов атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлено. Значительно реже при ангиографии определялся тромбоз – в 12 (4%) случаях и всего в 2 (0,7%) случаях выявлен спазм инфаркт-связанной артерии.

Из поступивших за 5 лет в стационар 299 пациентов с ОКС молодого возраста большинство – 259 (86,6%) были мужчинами, что оказалось в 6 раз больше, чем число женщин – 40 (13,4%). Пациенты с ОКС и здоровые добровольцы не различались по частоте семейного анамнеза ранних ССЗ (30 и 28,3%, $p=0,920$). Курильщики в группе пациентов с ОКС было больше, чем в группе контроля (74,5 и 32%, $p<0,001$). Также у пациентов основной группы был выше ИМТ ($29,0\pm0,52$ и $25,96\pm0,56$ кг/м², $p=0,001$). Более половины (65,6%) молодых лиц с ОКС имели избыточную массу тела, в контрольной группе таких пациентов было меньше (35,8%), $p<0,001$. У 89 (29,7%) больных с ОКС выявлено ожирение I степени, у 20 (6,6%) – II степени,

у 8 (2,6%) – III степени, в группе контроля пациентов с ожирением не было. Несмотря на молодой возраст пациентов, большинство (n=191, 63,8%) имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), причем АГ 1-й степени диагностирована у 55 (29%) пациентов, 2-й степени – у 48 (25%) и 3-й степени – у 88 (46%) пациентов основной группы. В группе с ОКС нарушения углеводного обмена выявлены у 34 (11,4%) человек, основная доля приходилась на СД 2 типа (n=28, 9,3%), реже встречались СД 1 типа (n=1, 0,3%), нарушение толерантности к углеводам (n=1, 0,3%) и метаболический синдром (n=4, 1,3%) (Рекомендации по диабету, предиабету и ССЗ. EASD/ESC, 2014). В группе контроля ни у одного из пациентов нарушений углеводного обмена не было выявлено. Средний уровень глюкозы крови в группе пациентов с ОКС составил $6,06\pm0,13$ ммоль/л, в контрольной группе – $5,3\pm0,11$ ммоль/л ($p=0,016$).

При сопоставлении параметров липидного обмена выявлено, что в группе пациентов с ОКС гиперхолестеринемия (119 (40%) и 10 (18,9%), $p=0,006$) и гиперТГ [174 (58%) и 7 (13,2%); $p<0,001$] диагностировались чаще, чем в группе контроля. Кроме того, в основной группе было больше, чем в контрольной, пациентов с повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [132 (44%) и 8 (15,1%); $p<0,001$] и сниженным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [128 (43%) и 6 (11%); $p<0,001$]. У пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой наблюдались более высокие уровни ОХС и ЛПНП, но меньшие значения ЛПВП (табл. 1).

На следующем этапе у 116 пациентов с ОКС и 53 человек контрольной группы были исследованы генетические полиморфизмы FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. В данном исследовании мы приняли решение рассматривать аллели FII 20210A, FV 1691A,

Таблица 2. Результаты определения генетических полиморфизмов у пациентов с ОКС и здоровых добровольцев

Наименование показателя	Пациенты с ОКС (n=116)	Группа контроля (n=53)	p
FII G20210A гетерозиготность (G/A), n (%)	17 (14,6)	0	0,004
FII G20210A гомозиготность (A/A), n (%)	4 (3,4)	0	0,310
FV G1691A гетерозиготность (G/A), n (%)	22 (18,9)	2 (7,4)	0,008
FV G1691A гомозиготность (A/A), n (%)	9 (7,7)	0	0,058
MTHFR C677T гетерозиготность (C/T), n (%)	51 (43,9)	12 (22,6)	0,278
MTHFR C677T гомозиготность (T/T), n (%)	12 (12)	14 (26,4)	0,020

Таблица 3. Предварительные параметры логистической регрессии

Предиктор, включенный в уравнение	Весовой коэффициент регрессии (b)	Статистика Вальда (p)
Эмпирическая константа (a)	-1,998	0,235
ИМТ	0,094	0,054
Общий ХС	0,031	0,896
ТГ	-0,104	0,519
ЛПНП	1,311	<0,001
ЛПВП	-2,067	<0,001
Курение	-0,812	<0,001

Таблица 4. Предварительные результаты логистической регрессии

Предиктор, включенный в уравнение	Весовой коэффициент регрессии (b)	Статистика Вальда (p)
Эмпирическая константа (a)	15,27	<0,001
FV-гомозиготность	-0,29	0,611
МТНFR-гомозиготность	3,95	<0,001
Наследственность * Курение	1,73	<0,001
Наследственность * FV-гомозиготность	-3,12	<0,001
Курение * FV-гомозиготность	-3,51	<0,001
Наследственность * МТНFR-гомозиготность	3,38	<0,001
Курение * МТНFR-гомозиготность	-1,07	<0,001
Наследственность * Курение * МТНFR-гомозиготность	0,93	0,002

МТНFR C677T в качестве мутантных. У 81 (69,8%) пациента с ОКС выявлены генотипы с мутантным аллелем/аллелями в генах, причем один мутантный генотип обнаружен у 62 (53,4%) пациентов, два – у 19 (16,3%) из обследованных пациентов. В контрольной группе мутантные генотипы обнаруживались значительно реже – у 27 (50,9%) человек ($p=0,028$). В группе ОКС наиболее частым полиморфизмом была МТНFR-гетерозиготность (C/T), различий между обследуемыми группами по частоте данного полиморфизма не выявлено. МТНFR-гомозиготность (T/T) встречалась реже, лишь у 12% пациентов с ОКС, а в контрольной группе данный полиморфизм встречался у половины молодых людей. У пациентов с ОКС полиморфизм в гене FII в гетерозиготной форме (G/A) встречался в 17 (14,6%) случаях, а FII – гомозиготность (A/A) – всего у 4 (3,4%) пациентов. В группе контроля полиморфизмов в генах FII не обнаружено. Предположительно мутантные генотипы FV в группе с ОКС встречались чаще, чем таковые в гене FII. Так, FV – гетерозиготность (G/A) диагностирована у 18,9% пациентов, что больше,

чем в группе без ОКС. У пациентов с ОКС FV-гомозиготность (A/A) была выявлена у 9 (7,7%) человек, в группе контроля полиморфизмов с гомозиготной формой FV не обнаружено (табл. 2). Причем важно отметить, что у пациентов с тромбозом и без атеросклеротического поражения коронарных артерий мутантные генотипы были выявлены в 83,3% случаев.

С целью определения совокупности наиболее значимых ФР, ассоциированных с ОКС у обследуемых пациентов, с помощью метода проверки статистических гипотез относительно равенства средних и долей были отобраны наиболее значимые факторы, показатели которых определяли значимые различия между группой молодых людей с ОКС и контрольной группой здоровых добровольцев с вероятностью нулевой гипотезы $p<0,05$. В качестве таких факторов были отобраны: статус курения (наличие или отсутствие факта курения), ИМТ, уровни общего ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП, остальные ФР были исключены ввиду отсутствия значимых различий между пациентами с ОКС и лицами контрольной группы.

На следующем этапе с целью определения степени связи исследуемых ФР с развитием ОКС, с помощью метода бинарной логистической регрессии нами были получены параметры уравнения:

$$y=a_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n,$$

где y – значение функции логистической регрессии; a – эмпирическая константа; $x_1 \dots x_n$ – значения предикторов (независимых переменных); $b_1 \dots b_n$ – весовые коэффициенты регрессии, расчет которых является задачей логистической регрессии; n – число предикторов.

Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые факторы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2=41,1$; $p<0,001$) на итоги классификации.

В таблице 3 показаны предварительные параметры уравнения логистической регрессии.

Таким образом, наиболее значимую связь с ОКС при обследовании пациентов молодого возраста показали такие ФР, как повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, наличие факта курения, тогда как показатели ИМТ, общего ХС, ТГ были исключены.

Отдельно, также с помощью бинарного логистического регрессионного анализа, был проведен анализ влияния генетических полиморфизмов и их сочетания с традиционными ФР на вероятность развития ОКС. В качестве таких факторов были выбраны: семейный анамнез ранних ССЗ, факт курения, избыточная масса тела, уровни общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, наличие гетерозиготного генотипа или гомозиготного по мутантному

аллелю: FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. Были рассмотрены 2 группы: 1-я (n=116) – пациенты с ОКС, у которых определяли полиморфизмы в генах, и 2-я – контрольная группа (n=53).

Параметры линейного уравнения логистической функции описаны выше. В таблице 4 показаны параметры уравнения логистической регрессии после первого шага анализа.

FV-гомозиготность не оказывала влияния на развитие ОКС. На следующем этапе был проведен пошаговый анализ с исключением незначимых предикторов из расчетов.

Обсуждение

При проведении многочисленных исследований было доказано, что мужской пол выступает независимым фактором риска развития ИБС, особенно в возрастной группе до 45 лет [4, 9, 10]. Действительно, 86,6% из поступивших были мужчины, что оказалось в 6 раз больше, чем доля женщин – 13,4%. По частоте анамнеза ранних ССЗ группы пациентов с ОКС и здоровых добровольцев не различались. Напротив, курильщиков среди пациентов с ОКС оказалось больше (74,5 и 32% соответственно). Ранее доказано, что курение является одним из самых важных модифицируемых ФР у молодых пациентов с ИМ [5, 11]. Средний показатель ИМТ у пациентов с ОКС был выше, чем в группе контроля ($29,0 \pm 0,52$ против $25,96 \pm 0,56$ кг/м², $p=0,001$). Пациентов с избыточной массой тела в общей группе пациентов было больше, чем в группе здоровых (65,5 против 35,8%, $p<0,001$). Как известно, избыточная масса тела и/или ожирение являются независимыми предикторами развития ИМ [3, 10].

В ранее проводимых исследованиях наблюдалась высокая распространенность нарушений липидного обмена у молодых с ИБС по сравнению со старшей возрастной группой [12]. Все виды дислипидемий выявлялись у обследованных пациентов с ОКС практически с одинаковой частотой. При анализе основных показателей липидного обмена обнаружено, что уровни общего ХС, ЛПНП были выше у пациентов с ОКС по сравнению с контролем ($6,29 \pm 0,19$ против $4,44 \pm 0,12$ ммоль/л, $p<0,001$ и $3,14 \pm 0,07$ против $2,04 \pm 0,14$ ммоль/л, $p<0,001$ соответственно). Уровень ЛНВП был ниже, чем в контрольной группе ($0,97 \pm 0,02$ против $1,27 \pm 0,06$ ммоль/л, $p<0,001$). По уровню ТГ значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

Наряду с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми ФР у пациентов молодого возраста достаточно часто выявляются генетически обусловленные тромбофилические состояния (69,8%). Статистически значимые различия между исследуемыми группами были при генотипах FII-гетерозиготность [17 (14,6%) против 0%; $p=0,004$] и FV – гетерозиготность (18,9 против 7,4%;

$p=0,008$). Достоверных различий между группами по гомозиготному генотипу не выявлено, что может быть связано с малой выборкой пациентов и определяет необходимость продолжения исследований в данном направлении с целью получения дополнительных данных об ассоциациях гомозиготного генотипа с развитием ОКС.

На основании многофакторного анализа имеющихся ФР у пациентов с ОКС молодого возраста с использованием бинарной логистической регрессии нами были определены наиболее значимые совокупности ФР, связанные с ОКС. Данной совокупностью ФР оказались: повышение уровня ЛПНП ($b=1,361$; $p<0,001$), снижение уровня ЛПВП ($b=-2,386$; $p<0,001$), факт курения ($b=0,830$; $p<0,001$), наличие полиморфизма MTHFR – гомозиготный генотип ($b=3,96$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с курением ($b=1,73$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с FV-гомозиготностью ($b=1,73$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с MTHFR-гомозиготностью ($b=3,37$; $p<0,000$), наследственность в комбинации с курением и MTHFR-гомозиготностью ($b=0,87$; $p<0,002$).

Заключение

Таким образом, вместе с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми ФР у пациентов молодого возраста с ОКС достаточно часто выявляются генетически обусловленные тромбофилические состояния. Но на сегодняшний день вклад полиморфизма генов, кодирующих компоненты свертывающей системы крови, в увеличение риска развития ОКС однозначно не определен. Тем не менее, согласно полученным нами данным, ряд традиционных ФР и полиморфизмов в генах показали ассоциации с развитием ОКС: наличие полиморфизма MTHFR – гомозиготный генотип, наследственность в сочетании с курением, наследственность в сочетании с FV-гомозиготностью, наследственность в сочетании с MTHFR-гомозиготностью, наследственность в комбинации с курением и MTHFR-гомозиготностью. В этой связи, наряду с оценкой традиционных ФР в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста можно рекомендовать исследование полиморфизмов в генах FV G1691A, MTHFR C677T для формирования групп высокого риска развития ОКС, проведения дополнительных доклинических обследований (нагрузочных проб, дуплекса брахиоцефальных артерий) и разработки комплекса профилактических мероприятий.

В дальнейшем необходимы новые исследования по данному направлению с более крупными выборками, которые позволили бы расширить представления о связи вышеуказанных полиморфизмов с развитием ОКС.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clinica Belgica*. 2014;69(6):407–11. DOI: 10.1179/2295333714Y.0000000069
2. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C et al. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):337–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054
3. Agarwal S, Sud K, Thakkar B, Menon V, Jaber WA, Kapadia SR. Changing Trends of Atherosclerotic Risk Factors Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(10):1532–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.027
4. Shah N, Kelly A-M, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):955–60. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015
5. Satra M, Samara M, Wozniak G, Tzavara C, Kontos A, Valotassiou V et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):195–203. DOI: 10.2217/pgs.10.180
6. Çinier G, Öz A, Tekkesin AI, Hayıroğlu Mİ, Keskin M, Aysar Ş. A Young Male Patient with Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. *International Heart Journal*. 2016;57(5):654–6. DOI: 10.1536/ihj.16-004
7. Garakanidze S, Costa E, Bronze-Rocha E, Santos-Silva A, Nikolaishvili G, Nakashidze I et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism (C677T) as a Risk Factor for Arterial Thrombosis in Georgian Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(7):1061–6. DOI: 10.1177/1076029618757345
8. Бушуева О. Ю., Долженкова Е. М., Иванова Н. В., Рыжаева В. Н., Разинькова Н. С., Полоников А. В. Исследование взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей центральной России. *Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье*. 2015;(4):76–80. [Bushueva O. Y., Dolzhenkova E. M., Baryshev A. S., Ivanova N. V., Ryzhaeva V. N., Razinkova N. S., Polonikov A. V. The relationship between polymorphism C667T of the MTHFR gene and ischemic heart disease risk in russian population of Central Russia. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2015;(4):76-80.]
9. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS, the GENESIS (GENdEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) Investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Medicine*. 2013;30(3):e108–14. DOI: 10.1111/dme.12084
10. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1). DOI: 10.1186/1471-2261-14-179
11. Sherpa M, Sharma S, Avasthi R. Thrombophilic molecular markers in young patients (<40 years) with coronary artery disease. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2012;55(3):343. DOI: 10.4103/0377-4929.101741
12. Sinha N, Kumar S, Rai H, Singh N, Kapoor A, Tewari S et al. Patterns and determinants of dyslipidaemia in “Young” versus “Not so Young” patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India. *Indian Heart Journal*. 2012;64(3):229–35. DOI: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9

Материал поступил в редакцию 24/07/2018

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В.
ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт

Ссылка для цитирования: Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность хронофармакотерапии у больных артериальной гипертонией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кардиология. 2019;59(1S):25–33

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка эффективности комбинированной антигипертензивной хронофармакотерапии и ее влияния на показатели суточного профиля (СП) АД, жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление (ЦАД) у больных АГ, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт (ИИ). **Материалы и методы.** Обследовано 235 больных АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, из них 116 пациентов с ТИА и 119 – с ИИ. В зависимости от варианта хронофармакотерапии пациенты с АГ, перенесших ТИА или ИИ, рандомизированы в следующие группы: группа 1 (n=59) – больные АГ с ТИА, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и блокатор рецепторов АП (БРА) валсартан в дозе 160 мг утром; группа 2 (n=57) – больные АГ с ТИА, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном); группа 3 (n=60) – больные АГ с ИИ, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг утром; группа 4 (n=59) – больные АГ с ИИ, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном). Исходно и через 12 месяцев комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой основных параметров суточного профиля АД (СПАД), а также жесткости сосудистой стенки и ЦАД. **Результаты.** До начала комбинированной АГТ большинство показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах 1 и 2, 3 и 4 были сопоставимы. Через 8 недель лечения отмечалось достижение целевого уровня (ЦУ) АД достоверно чаще в группах с двукратным назначением сартана (группа 2 и группа 4) по сравнению с его однократным назначением только в утренние часы (группа 1 и группа 3) ($p < 0,05$). Независимо от варианта АГТ в каждой группе больных отмечалась положительная динамика основных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД ($p < 0,05$). Однако у пациентов с двукратным назначением в течение суток сартана имело место более значимое снижение основных показателей СПАД, ригидности артерий и ЦАД, чем у больных, которым сартан назначался однократно в утренние часы ($p < 0,05$). Через 12 месяцев АГТ различия между группами по числу больных со СПАД «dipper» и «non-dipper» оказались достоверными между 2-й и 1-й ($p = 0,01$), 4-й и 3-й ($p = 0,0004$) группами. **Заключение.** Таким образом, двукратный прием сартана в комбинации с утренним назначением тиазидоподобного диуретика в группах пациентов с ТИА или ИИ способствовал более частому достижению ЦУ АД, нормализации, а также более выраженному улучшению основных параметров СПАД, уменьшению жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с применением препаратов только в утренние часы.

Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V.
Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

ANTIHYPERTENSIVE AND VASOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF THE CHRONOPHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Keywords: arterial hypertension, chronopharmacotherapy, daily monitoring of arterial pressure, central aortic pressure, vascular wall stiffness, transient ischemic attack, ischemic stroke

For citation: Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. Kardiologiia. 2019;59(1S):25–33

SUMMARY

Aim. To evaluate the effectiveness of combined antihypertensive chronopharmacotherapy and estimate the daily blood pressure profile (BP) parameters, such as: stiffness of the vascular wall and central aortic pressure in patients with arterial hypertension (AH) who underwent transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke (IS). **Materials and methods.** 235 patients with hypertension who un-

derwent acute cerebrovascular accident were examined. There were 116 patients with TIA and 119 with IS. All patients were randomized in 4 groups according to regimen of antihypertensive drugs combination. The 1st group (n = 59) included patients with AH, who underwent TIA and received indapamide retard 1.5 mg and valsartan 160 mg in the morning regiment of drug therapy. The 2nd group (n = 57) included patients with AH, who underwent TIA and received indapamide retard 1.5 mg in the morning and valsartan 80 mg twice a day (morning and evening). The 3rd group (n = 47) included patients with AH, who underwent IS and received indapamide retard 1.5 mg and valsartan at a dose of 160 mg in the morning. The 4th group (n = 56) included patients with AH, who underwent IS and received indapamide retard 1.5 mg in the morning and valsartan 80 mg twice a day (morning and evening). Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), central aortic pressure (CAP) measurement and vessel wall stiffness values were evaluated before treatment and after 12 months of therapy. *Results.* Before the start of combined antihypertensive chronopharmacotherapy, most of the parameters for ABPM, vessel wall stiffness values and CAP in groups 1 and 2, 3 and 4 were comparable. Achievement of the target level of BP after 8 weeks of treatment, was significantly more often in groups with a double sartan therapy (group 2 and group 4) in compare with its single time application only in the morning hours (group 1 and group 3) ($p < 0.05$). Statistically significant positive dynamics of the main values of the daily profile of blood pressure, stiffness of the vascular wall and central aortic pressure ($p < 0.05$) were registered in all groups. However, more pronounced decline of main parameters of ABPM, stiffness of the vascular wall and central aortic pressure values were noted in group with double use sartan therapy in compare with single time sartan therapy in the morning time. ($p < 0.05$). Significant positive dynamics of the main values of the ABPM, stiffness of the vascular wall and CAP were registered in patients who underwent IS and received double application sartan therapy (4th group) in compare with patients with TIA (2nd group) ($p = 0.02$). *Conclusion.* Double use sartan therapy, combined with a thiazide diuretics in patients, who underwent IS or TIA more often promotes to get target values of blood pressure, improve the main values of the ABPM, stiffness of the vascular wall and CAP in compare with single time sartan therapy in the morning time.

Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга имеет большое медико-социальное значение в связи с тем, что цереброваскулярные заболевания, в том числе транзиторная ишемическая атака (ТИА) и ишемический инсульт (ИИ), являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения во всем мире [1].

Развитие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) часто ассоциируется с АГ, а именно с недостаточным контролем АД, высокой вариабельностью АД в течение суток, поражением органов-мишеней [2, 3]. Кроме того, в последнее время значимая роль в развитии ОНМК отводится показателям, характеризующим жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте (ЦАД) [4]. Так, установлено, что повышение времени распространения пульсовой волны, индекса аугментации увеличивает риск развития ИИ [5]. Высокое значение систолического давления в аорте ассоциировано с гипертрофией сосудистой стенки и развитием атеросклероза сонных артерий [3]. Вместе с тем, повышение пульсового давления (ПАД) и индекса аугментации в аорте свидетельствует о развитии атеросклероза еще на субклиническом уровне [3]. В связи с этим одним из ключевых критериев эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) считается не только контроль периферического АД, но также снижение жесткости сосудистой стенки и ЦАД [6].

В профилактике цереброваскулярных заболеваний важная роль отводится контролю АД с помощью комбинированной АГТ. Известно, что больным АГ необходимо стабильное поддержание АД в течение суток, что обеспечивается регулярным приемом антигипертензивных препаратов. Однако концентрация лекарственных веществ

в перерывах между приемами снижается, что может привести к повышению АД и неблагоприятным исходам [7]. Для решения данной задачи может быть использован хронофармакотерапевтический подход в лечении АГ, который подразумевает оценку изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в течение суток, учитывает колебания суточной активности регуляторных систем, тем самым повышая эффективность и безопасность АГТ в целом [8–10].

Однако эффективность хронофармакотерапии в лечении АГ у пациентов, перенесших ОНМК (ТИА или ИИ) не изучалась, также не исследовалось ее влияние на ключевые ФР церебро- и кардиоваскулярных осложнений – в частности на показатели жесткости сосудистой стенки, ЦАД, нарушение суточного профиля АД (СПАД).

Таким образом, цель исследования заключается в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной хронофармакотерапии и ее влияния на показатели СМАД, жесткость сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА или ИИ.

Материалы и методы

В исследование включены 235 пациентов с АГ, перенесших ОНМК: ТИА (n=116) или ИИ (n=119). Медиана возраста пациентов с АГ, перенесших ТИА, составила 61 (53–65,5) год, перенесших ИИ – 64,5 (56,5–73) года ($p > 0.05$). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола, достигшие 18 лет; установленная АГ; перенесенная ТИА или ИИ при стабилизации неврологического статуса, системной

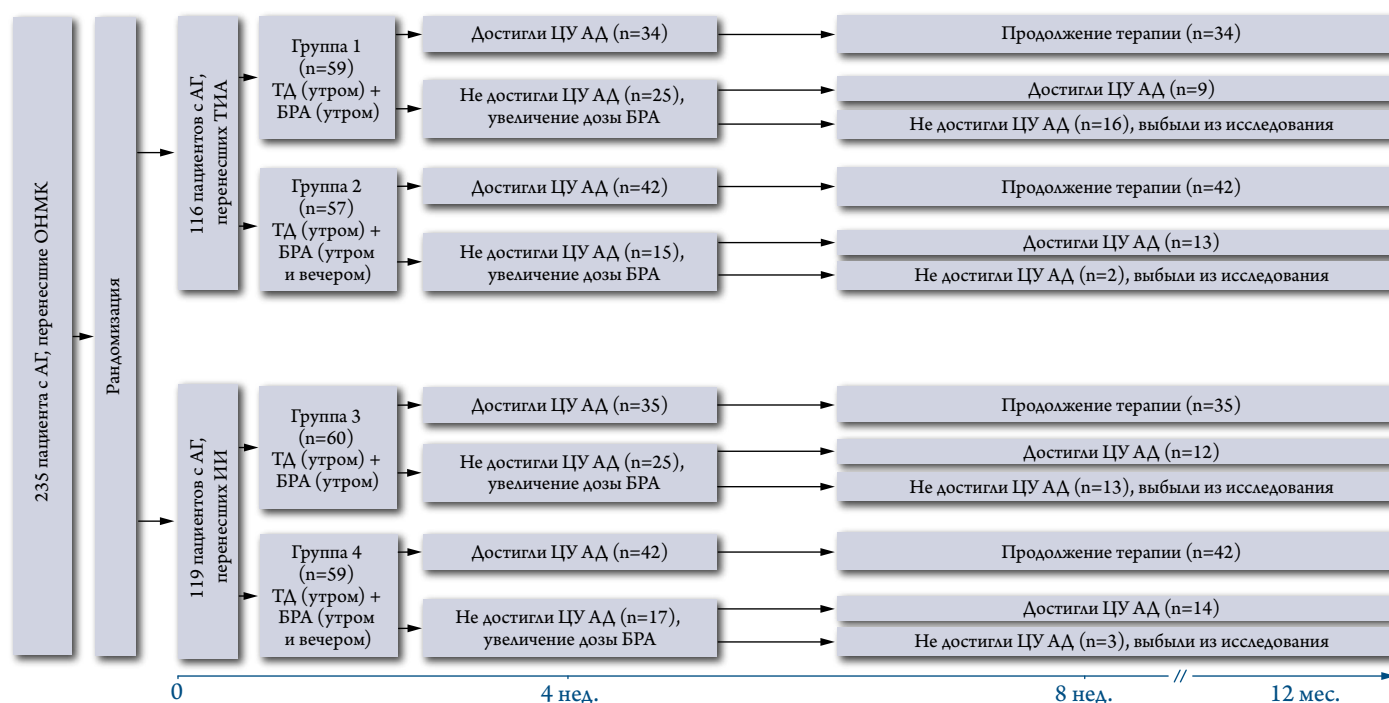
и церебральной гемодинамики, по истечении не менее 4 недель после острейшего периода. Критерии исключения: геморрагический инсульт, ИМ в течение 6 месяцев до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV ФК, ХСН II–IV ФК (NYHA), пороки сердца, сложные нарушения ритма и проводимости, СПАД типа «over-dipper», симптоматическая АГ, сопутствующие соматические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость тиазидоподобных диуретиков и блокаторов рецепторов АП (БРА).

Исследование являлось рандомизированным, открытым, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Методом случайных чисел пациенты с АГ, перенесшие ТИА или ИИ, в зависимости от варианта хронофармакотерапии были рандомизированы в следующие группы: группа 1 (n=59) – больные АГ, перенесшие ТИА, получавшие индапамид ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг и БРА валсартан (Вальсакор, KRKA) в дозе 160 мг в утренние часы; группа 2 (n=57) – больные АГ, перенесшие ТИА, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном); группа 3 (n=60) – больные АГ, перенесшие ИИ, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг в утренние часы; группа 4 (n=59) – больные АГ, перенесшие ИИ, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером

перед сном). По истечении 4 недель лечения, при недостижении целевого уровня (ЦУ) АД (<140/90 мм. рт. ст.) доза БРА удваивалась. Через 8 недель хронофармакотерапии всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция комбинированной АГТ и они исключались из исследования. Таким образом, через 12 месяцев эффективность АГТ оценивалась у 43 пациентов 1-й, 55–2-й, 47–3-й и у 56 пациентов 4-й групп соответственно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Значения средних суточных доз БРА (валсартана) в исследованных группах через 12 месяцев терапии были сопоставимы.

Всем пациентам исходно и через 12 месяцев лечения проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивались среднесуточное, дневное, ночное САД и ДАД, ПАД, индекс времени (ИВ) гипертензии, вариабельность (Var) САД и ДАД днем и ночью, величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, ЧСС. Определение суточных кривых выполнялось с использованием традиционной классификации суточного индекса (СИ), основанной на выраженности ночного снижения САД. Выделено 3 типа суточного колебания АД: «dipper» – нормальное снижение АД в ночные часы, $10\% < \text{СИ САД} < 20\%$; «non-dipper» – недостаточное снижение АД, $\text{СИ САД} < 10\%$ и «night-peaker» – устойчивое повышение ночного АД, $\text{СИ САД} < 0$ [11]. Больные с суточ-

Рис. 1. Дизайн исследования



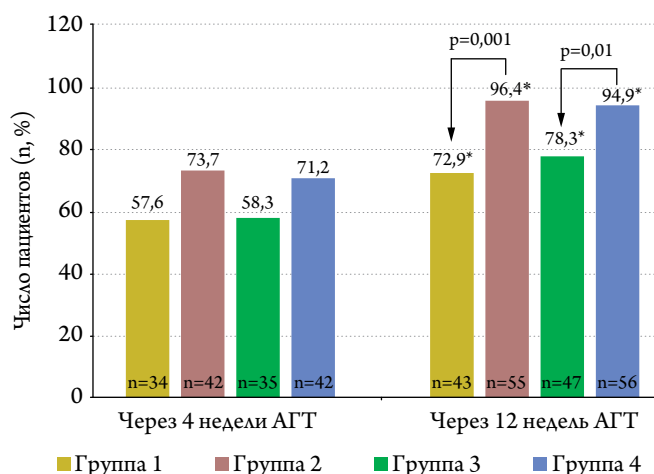
АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТД – тиазидоподобный диуретик, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦУ АД – целевой уровень артериального давления

ным профилем АД «over-dipper» не включались в исследование в соответствии с дизайном работы.

Кроме того, оценивались основные среднесуточные показатели жесткости сосудистой стенки, включая ЦАД: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) и PWVao, приведенной к ЧСС 75 уд/мин (PWVao пр.), время распространения отраженной волны (RWTГ) и RWTГ, приведенное к ЧСС 75 уд/мин (RWTГ пр.), индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд/мин (AIx пр.), индекс ригидности артерий (ASI) и максимальная скорость нарастания АД (dP/dt max), а также САД в аорте (САДао), ДАД в аорте (ДАДао), вариабельность САД и ДАД в аорте, ПАД в аорте (ПАДао), индекс аугментации в аорте (AIxao), амплификация пульсового давления (PPA), длительность периода изгнания (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR).

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

Рис. 2. Число пациентов с зарегистрированным ЦУ АД через 4 и 12 нед. применения комбинированной АГТ



* – $p < 0,05$ – достоверность различий степени изменения числа пациентов, достигших ЦУ АД.

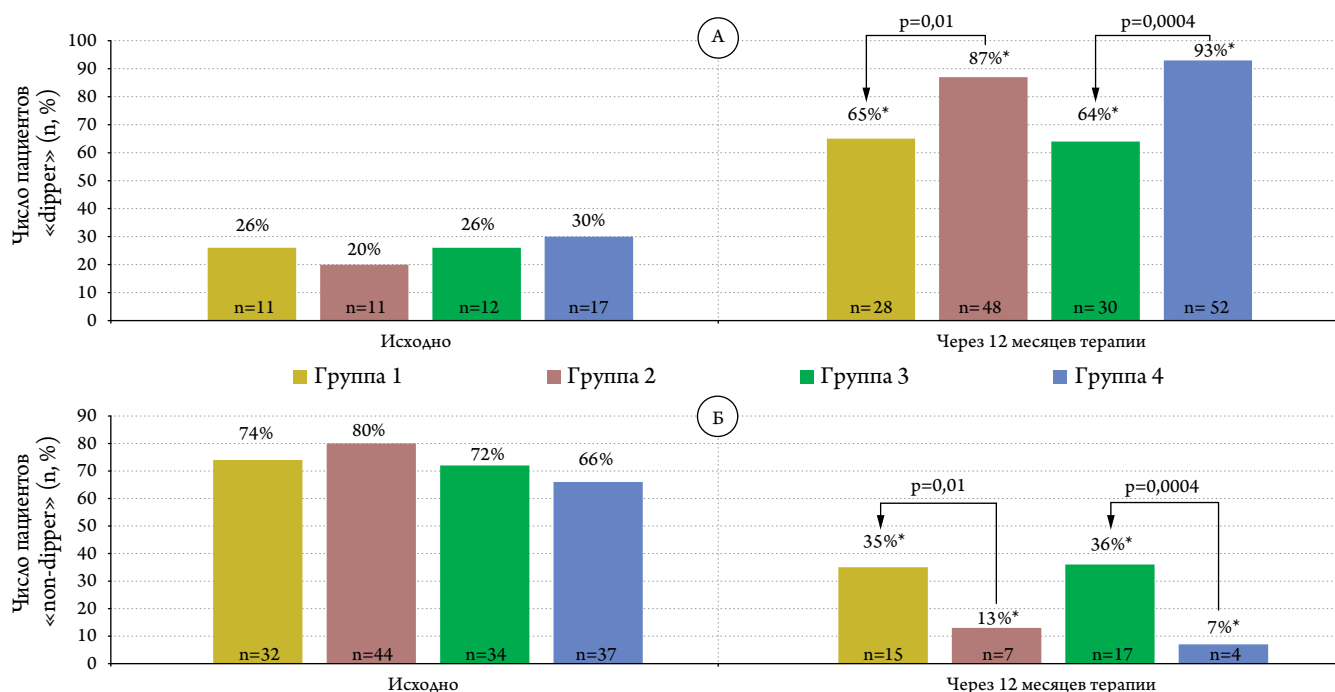
Группа 1 – пациенты с АГ, перенесшие ТИА, получавшие ТД (утром) + БРА (утром), группа 2 – пациенты с АГ, перенесшие ТИА, получавшие ТД (утром) + БРА (утром и вечером), группа 3 – пациенты с АГ, перенесшие ИИ, получавшие ТД (утром) + БРА (утром), группа 4 – пациенты с АГ, перенесшие ИИ, получавшие ТД (утром) + БРА (утром и вечером).

Результаты

При сравнении исходных показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах 1 и 2, а также 3 и 4 большинство параметров были сопоставимы (табл. 1).

Через 4 недели хронофармакотерапии ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) регистрировался в 1-й группе у 34 (57,6%) человек, во 2-й – у 42 (73,7%), в 3-й – у 35 (58,3%) и в 4-й – у 42 (71,2%) пациентов (рис. 2). Через 8 недель

Рис. 3. Число пациентов до и через 12 месяцев лечения с суточным профилем «dipper» (А) и «non-dipper» (Б).



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

Таблица 1. Сравнение показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД до назначения комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ, перенесших ОНМК

Показатель	Группа 1 (n=43) исходно	Группа 2 (n=55) исходно	p1-2	Группа 3 (n=47) исходно	Группа 4 (n=56) исходно	p3-4
САД ₂₄ , мм рт. ст.	142 (140-145)	145 (134-156)	н.д.	145 (132,5-154)	146 (136-165)	н.д.
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	76 (70-79)	89 (85-90)	0,03	78 (73-88,5)	90 (88-96)	0,04
ПАД, мм рт. ст.	60 (51-67)	59 (53-67)	н.д.	60 (53-69)	60 (58-74)	н.д.
ЧСС, уд/мин	69 (61-70)	66 (60-72)	н.д.	68 (60-70)	68 (60-78)	н.д.
САД _д , мм рт. ст.	144 (141-145)	146 (140-149)	н.д.	150 (132,5-154)	156 (146-165)	н.д.
ДАД _д , мм рт. ст.	74 (72-78)	82 (73-88)	0,043	78 (71-93,5)	84 (73-98)	н.д.
ИБ САД _д , %	42 (24-79)	60 (40-85)	0,03	69 (23-85)	71 (30-89)	н.д.
ИБ ДАД _д , %	41 (25-45)	41 (22-46)	н.д.	61 (20-84)	61 (22-87)	н.д.
ВарСАД _д , мм рт. ст.	14 (13-16)	16 (14-23)	н.д.	15,5 (12,5-18,5)	16 (14-23)	н.д.
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12 (10-13)	13 (11-17)	н.д.	12,5 (11-14,5)	13 (11-19)	н.д.
САД _н , мм рт. ст.	124 (122-133)	131 (124-144)	0,045	144 (115,5-146)	148,5 (130-152)	н.д.
ДАД _н , мм рт. ст.	70 (63-75)	70 (61-82)	н.д.	74 (63-89,5)	82 (61-88)	н.д.
ИБ САД _н , %	38 (24-56)	61,5 (43-85,5)	0,01	63,5 (31-97,5)	66 (35-100)	н.д.
ИБ ДАД _н , %	27 (22-34)	29 (13-47)	н.д.	60 (28-82)	59 (24-85)	н.д.
ВарСАД _н , мм рт. ст.	12 (11-14)	14 (11-17)	н.д.	16,5 (12-37)	13 (10-17)	н.д.
ВарДАД _н , мм рт. ст.	11 (10-14)	10 (9-12)	н.д.	10,5 (8-12)	12 (9-15)	н.д.
ВУП САД, мм рт. ст.	37 (26-53)	32 (21-54)	н.д.	29,5 (23,5-57)	46 (34-59)	0,03
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31 (23-37)	26 (18-38)	н.д.	30 (15-32)	28 (23-37,5)	н.д.
СУПСАД, мм рт. ст./ч	13 (12-16)	19 (5-24)	н.д.	21,5 (13-36)	24 (11-34)	н.д.
СУПДАД, мм рт. ст./ч	12 (10-13)	14 (10-32)	н.д.	12,4 (11,3-13,2)	18 (11-24)	0,04
<i>Значение показателей жесткости сосудистой стенки</i>						
PWV _{ао} , м/с	10 (9,7-10,4)	10,4 (9,8-10,8)	н.д.	12,4 (11,3-13,2)	12,5 (11,1-13,3)	н.д.
PWV _{ао} пр., м/с	9,7 (9,2-10,2)	9,9 (9,1-10,2)	н.д.	10,1 (9,7-11)	10,1 (9,8-11)	н.д.
RWTГ, мс	117 (98-124)	123 (117-125)	н.д.	118 (101-120)	117,5 (104-120)	н.д.
RWTГ пр., мс	128 (109-136)	133 (129-136)	н.д.	129 (112-132)	127 (113-131)	н.д.
AIx пр., %	-8 (-9-(-7))	-8 (-10-4)	н.д.	-7 (-9-4)	-7 (-9-5)	н.д.
ASI, мм рт. ст.	102 (94-109)	105 (100-120)	н.д.	144,5 (126-158)	144 (133-156)	н.д.
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	543 (450-579)	549 (531-587)	н.д.	622,5 (589-650)	624 (579-650)	н.д.
<i>Значение показателей центрального давления в аорте</i>						
САД _{24ао} , мм рт. ст.	130 (121-133)	124 (120-140)	н.д.	136,5 (118-146)	142 (122-151)	н.д.
ДАД _{24ао} , мм рт. ст.	72 (65-77)	81 (68-82)	н.д.	72 (65-88)	86 (80-94)	н.д.
ПАД _{ао} , мм рт. ст.	50 (46-58)	51 (47-63)	н.д.	53 (39-66)	58 (47-70)	н.д.
AIx _{ао} , %	33 (22-49)	30 (26-42)	н.д.	34 (25,5-54)	38 (25-42)	н.д.
PPA, %	121 (117-130)	122 (120-126)	н.д.	122 (118-127)	123 (120,5-141)	н.д.
ED, мс	332 (309-384)	313 (305-389)	0,03	329 (304-341)	352 (325-407)	0,03
SEVR, %	130 (114-135)	125 (115-135)	н.д.	124 (120-137)	123,5 (105-126)	н.д.
ВарСАД _{ао} , мм рт. ст.	12 (11-15)	15 (13-17)	н.д.	12 (10-13)	13 (10-15)	н.д.
ВарДАД _{ао} , мм рт. ст.	14 (10-16)	12 (10-16)	н.д.	12 (10-14)	12 (10-16)	н.д.

p – достоверность различий между группами, н.д. – недостоверный.

терапии всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, увеличилась доза валсартана. При проведении сравнительной оценки выявлена лучшая динамика достижения ЦУ АД во 2-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 3-й соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Через 12 месяцев комбинированной АГТ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение основных показателей СПАД, ригидности артерий и ЦАД во всех группах больных (табл. 2, 3), однако выраженность этих изменений в группах оказалась неравнозначной. Так, при выполнении сравнительного анализа степени изменения основ-

ных параметров СПАД, ригидности артерий и ЦАД на фоне лечения комбинацией тиазидоподобного диуретика утром и сартана дважды в сутки (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа 2), было выявлено более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ИВ САД и ДАД днем и ночью, ПАД, САД в ночные часы, Вар САД и ДАД в дневные и ночные часы, ВУП и СУП САД и ДАД. Кроме того, отмечалось более значимое уменьшение PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., ASI, (dP/dt) max и увеличение RWTГ, RWTГ пр., а также уменьшение среднесуточных САД_{ао} и ДАД_{ао},

Таблица 2. Сравнительный анализ динамики показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД через 12 месяцев на фоне хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ТИА

Показатель	Группа 1 (n=43), исходно	Группа 1 (n=43), ТД утром + БРА утром	Δ %	Группа 2 (n=55), исходно	Группа 2 (n=55), ТД утром + БРА утром и вечером	Δ %	p Δ 1–2
САД ₂₄ , мм рт. ст.	142 (140-145)	139 (131-141)	-2,7*	145 (134-156)	123 (123-138)	-10,1*	0,01
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	76 (70-79)	75 (65-78)	-2,6*	89 (85-90)	78 (70-81)	-10,7*	0,01
ПАД, мм рт. ст.	60 (51-67)	56,5 (45,5-65)	-3,3*	59 (53-67)	44,5 (33,5-53)	-23,2*	0,001
ЧСС, уд./мин	69 (61-70)	67 (62-69)	-1,5*	66 (60-72)	63 (58-68)	-1,8*	нд
САД _д , мм рт. ст.	144 (141-145)	138,5 (131-141)	-3,2*	146 (140-149)	124,5 (122-135)	-11,4*	0,01
ДАД _д , мм рт. ст.	74 (72-78)	72 (70-76)	-2,7*	82 (73-88)	76 (68,5-78,5)	-7,0*	0,02
ИБ САД _д , %	42 (24-79)	41 (15-69)	-4,2*	60 (40-85)	45 (31-56)	-27,7*	0,001
ИБ ДАД _д , %	41 (25-45)	37 (21-41)	-4,8*	41 (22-46)	30 (20-34)	-28,6*	0,001
ВарСАД _д , мм рт. ст.	14 (13-16)	12 (11-15)	-7,6*	16 (14-23)	11 (10-14)	-31,3*	0,001
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12 (10-13)	9,5 (9-11,5)	-10,0*	13 (11-17)	10 (7,5-11,5)	-12,5*	0,04
САД _н , мм рт. ст.	124 (122-133)	121 (117,5-131,5)	-2,4*	131 (124-144)	121,5 (115-128)	-8,9*	0,01
ДАД _н , мм рт. ст.	70 (63-75)	68 (57,5-72)	-3,0*	70 (61-82)	64 (68-75)	-6,6*	нд
ИБ САД _н , %	38 (24-56)	36 (22-50)	-5,3*	61,5 (43-85,5)	45 (32,5-56)	-27,8*	0,001
ИБ ДАД _н , %	27 (22-34)	24 (20-31)	-8,2*	29 (13-47)	20,5 (8,5-32)	-28,7*	0,001
ВарСАД _н , мм рт. ст.	12 (11-14)	10 (9-13)	-10,0*	14 (11-17)	11 (9-11)	-28,6*	0,001
ВарДАД _н , мм рт. ст.	11 (10-14)	9 (6-11)	-10,0*	10 (9-12)	9 (5,5-11)	-15,4*	0,01
ВУП САД, мм рт. ст.	37 (26-53)	35 (23-51)	-4,3*	32 (21-54)	27,5 (16-49,5)	-16,7*	0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31 (23-37)	29 (22-32)	-5,4*	26 (18-38)	18,5 (13,5-33,5)	-24,4*	0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	13 (12-16)	12 (11-15)	-10,0*	19 (5-34)	14 (7-23)	-28,1*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	12 (10-13)	8,5 (4-13)	-11,1*	14 (10-32)	10 (6,5-18)	-33,3*	0,001
Значения показателей жесткости сосудистой стенки							
PWV _{ao} , м/с	10 (9,7-10,4)	9,2 (9-10)	-4,5*	10,4 (9,8-10,8)	9 (8,6-9,7)	-12,2*	0,01
PWV _{ao} пр., м/с	9,7 (9,2-10,2)	9,5 (9-9,8)	-2,1*	9,9 (9,1-10,2)	8,2 (8-8,7)	-13,0*	0,001
PWTT, мс	117 (98-124)	118 (99-126)	1,5*	122 (117-125)	140 (135-145)	12,9*	0,001
PWTT пр., мс	128 (109-136)	130 (111-140)	2,2*	133 (129-136)	148 (145-155)	10,6*	0,01
AIx пр., %	-8 (-9-(-7))	-9 (-10-(-8))	9,0*	-8 (-10-(-4))	-12 (-15-(-10))	20,0*	0,001
ASI, мм. рт. ст.	102 (94-109)	101 (92-107)	-1,9*	105 (101-120)	89 (81-111)	-12,8*	0,001
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	543 (450-579)	500 (432-566)	-3,0*	549 (531-587)	435 (412-455)	-18,5*	0,001
Значения показателей центрального артериального давления							
САД _{24ao} , мм рт. ст.	130 (121-133)	127 (120-130)	-2,3*	124 (120-140)	118 (111-128)	-10,0*	0,01
ДАД _{24ao} , мм рт. ст.	72 (65-77)	70 (63-77)	-2,7*	81 (68-82)	70 (60-76)	-7,3*	0,03
ПАД _{ao} , мм рт. ст.	50 (46-58)	47 (42-57)	-4,3*	51 (47-63)	44 (34-57,5)	-14,3*	0,01
AIx _{ao} , %	33 (22-49)	32 (19-45)	-9,1*	30 (26-42)	25 (21-32)	-20,0*	0,001
PPA, %	121 (117-130)	120 (116,5-123,5)	-1,6*	122 (120-126)	115 (112,5-117,5)	-6,5*	0,01
ED, мс	332 (309-384)	331 (300-345)	-2,7*	313 (305-389)	299,5 (239,5-303,5)	-9,8*	0,01
SEVR, %	130 (114-135)	134 (118-138)	2,5*	125 (115-135)	140 (135-150)	11,5*	0,001
ВарСАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (11-15)	11 (10-13)	-9,1*	15 (13-17)	10 (7-11)	-36,4*	<0,001
ВарДАД _{ao} , мм рт. ст.	14 (10-16)	11 (9-14)	-10*	12 (10-16)	9 (5-11)	-28,6*	0,001

Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев лечения;

p Δ1–2 – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 12 месяцев терапии между группой 1и группой 2,

* – p<0,05 – достоверность различий степени изменения показателей до и через 12 месяцев лечения.

ПАД_{ao}, AIx_{ao}, ED, Вар САД_{ao} и ДАД_{ao}, увеличение SEVR, чем у больных АГ с ТИА на фоне лечения комбинацией индапамид ретард и валсартан утром, группа 1 (табл. 2). Вместе с тем сравнительный анализ степени изменения основных показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, на фоне комбинированной АГТ, включающей тиазидоподобный диуретик утром

и БРА дважды в сутки (утром и вечером перед сном) у больных АГ, перенесших ИИ (группа 4), также показал более значимую положительную динамику изменения среднесуточных, дневных САД и ДАД, ИВ САД и ДАД днем и ночью, ПАД, САД и ДАД в ночные часы, Вар САД и ДАД днем и ночью, ВУП и СУП САД и ДАД, PWV_{ao}, PWV_{ao} пр., ASI, (dP/dt) max, RWTT, RWTT пр., САД_{ao}

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД через 12 месяцев на фоне хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ИИ

Показатель	Группа 3 (n=47), исходно	Группа 3 (n=47), ТД утром + БРА утром	Δ %	Группа 4 (n=56), исходно	Группа 4 (n=56), ТД утром + БРА утром и вечером	Δ %	p Δ 3-4
САД ₂₄ , мм рт. ст.	145 (132,5-154)	139,5 (132,5-149)	-3,7*	146 (136-165)	125 (120-126)	-19,3*	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	78 (73-88,5)	76 (68-80)	-4,1*	90 (88-96)	68,5 (61-76)	-29,4*	0,001
ПАД, мм рт. ст.	60 (53-69)	54 (46-62,5)	-7,5*	60 (58-74)	45 (43-52)	-39,9*	0,001
ЧСС, уд/мин	68 (60-70)	66 (61-69)	-1,6*	68 (60-78)	65 (60-68)	-1,7*	н.д.
САД _д , мм рт. ст.	150 (132,5-154)	140 (132,5-150,5)	-6,7*	156 (146-165)	125 (121-133)	-24,2*	0,001
ДАД _д , мм рт. ст.	78 (71-93,5)	76 (68,5-88,5)	-3,8*	84 (73-98)	68 (61,5-74)	-30,1*	0,001
ИБ САД _д , %	69 (23-85)	63,5 (17,5-78,5)	-5,9*	71 (30-89)	27 (19-35)	-54,3*	0,002
ИБ ДАД _д , %	61 (20-84)	56 (16-77)	-8,2*	61 (22-87)	19 (12-41)	-66,7*	0,001
ВарСАД _д , мм рт. ст.	15,5 (12,5-18,5)	13,5 (11-16,5)	-10,3*	16 (14-23)	11 (10-12)	-37,2*	0,001
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12,5 (11-14,5)	10 (9-11,5)	-16,8*	13 (11-19)	9 (7-11)	-37,1*	0,001
САД _н , мм рт. ст.	144 (115,5-146)	137 (110-144)	-2,3*	148,5 (130,5-152)	123 (115-124,5)	-26,6*	0,001
ДАД _н , мм рт. ст.	74 (63-89,5)	70 (63-88)	-3,4*	82 (61-88)	68 (63-73)	-24,5*	0,001
ИБ САД _н , %	63,5 (31-97,5)	55 (15-70,5)	-9,2*	66 (35-100)	20 (17-30)	-59,1*	0,001
ИБ ДАД _н , %	60 (28-82)	54 (14-68)	-8,0*	59 (24-85)	19 (9,5-38)	-54,3*	0,001
ВарСАД _н , мм рт. ст.	16,5 (12-37)	15 (11-33)	-9,9*	13 (10-17)	9 (7-11)	-28,8*	0,001
ВарДАД _н , мм рт. ст.	10,5 (8-12)	8,5 (8-10,5)	-11,1*	12 (9-15)	7 (6-9)	-26,7*	0,002
ВУП САД, мм рт. ст.	29,5 (23,5-57)	29 (22-52,5)	-7,5*	46 (34-59)	30 (15,5-43)	-30,1*	0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	20 (15-32)	18 (12,5-25)	-10,4*	28 (23-37,5)	15,5 (12,5-25)	-36,1*	0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	21,5 (13-36)	15 (8-34)	-21,4*	24 (11-34)	10,5 (10-16)	-40,2*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	17,5 (12,5-25)	15,5 (8,5-21)	-13,8*	18 (11-24)	6 (5-12,5)	-44,4*	0,001

Значения показателей жесткости сосудистой стенки

PWV _{ao} , м/с	12,4 (11,3-13,2)	11,3 (10,4-12)	-4,9*	12,5 (11,1-13,3)	9 (8,1-9,5)	-30,1*	0,001
PWV _{ao} пр., м/с	10,1 (9,7-11)	9,5 (9-10)	-4,0*	10,1 (9,8-11)	8,6 (8,2-9,4)	-19,1*	0,001
PWTГ, мс	118 (101-120)	121 (105-129)	1,8*	117,5 (104-120)	136 (118-145)	16,3*	0,001
PWTГ пр., мс	129 (112-132)	132 (119-140)	5,4*	127 (113-131)	147 (142-151)	15,1*	0,001
AIx пр., %	-7 (-9-4)	-9 (-11-3)	9,1*	-7 (-9-5)	-13 (-16-(-10))	22,2*	0,001
ASI, мм. рт. ст.	144,5 (126-158)	139 (121-150,5)	-3,3*	144 (133-156)	125 (119-137)	-13,5*	0,002
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	622,5 (589-650)	600 (564-621)	-3,1*	624 (579-650)	510,5 (489-534)	-17,2*	0,001

Значения показателей центрального аортального давления

САД _{24ao} , мм рт. ст.	136,5 (118-146)	130 (116-132)	-4,4*	142 (122-151)	120,5 (111-123,5)	-17,1*	0,001
ДАД _{24ao} , мм рт. ст.	72 (65-88)	70 (66-86)	-3,5*	86 (80-94)	67 (58-70)	-23,4*	0,001
ПАД _{ao} , мм рт. ст.	53 (39-66)	49 (39-60)	-4,9*	58 (47-70)	45 (33-51)	-20,3*	0,001
AIx _{ao} , %	34 (25,5-41)	33 (21-40)	-10,3*	38 (25-42)	23 (17-30)	-28,1*	0,001
PPA, %	122 (118-127)	120 (114-123)	-2,6*	123 (120,5-141)	115 (101,5-121)	-12,9*	0,003
ED, мс	329 (304-341)	310 (295-325)	-8,7*	352 (325-407)	208 (200-223)	-41,3*	0,001
SEVR, %	124 (120-137)	135 (127-150)	5,6*	123,5 (105-126)	142 (123-154)	17,7*	0,001
ВарСАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (10-13)	11 (9-11)	-9,1*	13 (10-15)	6 (5-8)	-40,9*	0,002
ВарДАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (10-14)	11 (9,5-13)	-12,1*	12 (10-16)	6 (4-7,5)	-50,0*	0,001

Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев лечения;

p Δ3-4 – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 12 месяцев терапии между группой 3 и группой 4,

* – p<0,05 – достоверность различий степени изменения показателей до и через 12 месяцев лечения.

и ДАД_{ao}, ПАД_{ao}, AIx_{ao}, ED, Вар САД_{ao} и ДАД_{ao}, SEVR, чем у больных АГ с ИИ на фоне лечения комбинацией индапамид ретард и валсартан утром, группа 3 (табл. 3). Кроме того, на фоне фармакотерапии во всех группах наблюдалось увеличение числа пациентов с нормализовавшимся СПАД (тип «dipper») и уменьшение числа больных с патологическим СПАД (тип «non-

dipper») (рис. 3). При выполнении сравнительного анализа было выявлено, что через 12 месяцев комбинированной АГТ нормализовавшийся СПАД достоверно чаще определялся между 2-й и 1-й (p=0,01), 4-й и 3-й (p=0,0004) группами. Патологический СПАД «night-reaker» исходно регистрировался у единичных пациентов во всех группах: в 1-й – у 2, во 2-й – у 1, в 3-й – у 1,

в 4-й – у 2 человек и после 12 месяцев хронофармакотерапии не определялся.

Таким образом, на фоне комбинированной АГТ с использованием различных вариантов режима дозирования препаратов в течение суток у пациентов с АГ, перенесших ТИА или ИИ, отмечалось достоверное улучшение основных параметров СПАД, ЦАД и уменьшение ригидности артерий, а также увеличивалось число пациентов со СПАД «dipper». Однако достижение ЦУ АД через 8 недель АГТ наблюдалось достоверно чаще в группах с двукратным назначением сартана (группа 2 и группа 4) по сравнению с группами, где сартан назначался только утром (группа 1 и группа 3). Важно, что двукратный прием БРА и тиазидоподобного диуретика утром обеспечивал достоверно более выраженные позитивные изменения показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ с ТИА или ИИ, чем утренний прием сартана в комбинации с диуретиком.

Обсуждение

Хронофармакотерапевтический подход, включающий утреннее назначение тиазидоподобного диуретика и двукратный прием сартана, показал лучшую динамику изменения параметров СПАД, ригидности артерий и ЦАД, а также более позитивный результат в достижении физиологического СПАД, чем назначение БРА и тиазидоподобного диуретика только в утренние часы больным АГ, перенесшим ТИА или ИИ. Такой результат можно объяснить с нескольких позиций. В первую очередь следует обратить внимание на то, что во всех группах до начала комбинированной АГТ преобладающим СПАД был «non-dipper». Известно, что недостаточное снижение АД в ночные часы свидетельствует о чрезмерной активности симпатической нервной системы (СНС) и, как следствие, гиперактивности РААС ночью [10, 12]. В связи с этим можно предположить, что назначение БРА дважды в сутки (утром и вечером перед сном) способствовало равномерному в течение суток, включая ночные часы, подавлению гиперактивности РААС и СНС, и, как следствие, привело к оптимизации СПАД, показателей ЦАД, жесткости сосудистой стенки. Во-вторых, позитивный эффект назначения сартана дважды в сутки по сравнению с утренним приемом препарата, скорее всего, связан с относительно коротким периодом полувыведения (конечный период полувыведения валсартана равен 6 часам) [7]. Следовательно, двукратное назначение БРА (утром и вечером перед сном) привело к более стабильному и выраженному антигипертензивному эффекту, обусловленному равномерным в течение суток подавлением активности РААС и, как следствие, к более стойкому проявлению органопротективных свойств препарата (кардио-, церебропротекция, восстановление

функции эндотелия и др.) [12]. Кроме того, валсартан, помимо антигипертензивного эффекта, также обладает органопротективными свойствами, в частности, церебропротективными. За счет блокады рецепторов АП 1-го типа и активации рецепторов 2-го типа валсартан способствует уменьшению зоны поражения головного мозга при инсульте, что объясняется уменьшением окислительного стресса, процессов воспаления сосудистой стенки, апоптоза нейронов и улучшением мозгового кровотока [13]. По-видимому, такой механизм косвенно способствовал изменению ритмики секреции гормона эпифиза – мелатонина [14]. Установлено, что при ИИ нарушается суточный ритм выработки мелатонина, а именно отсутствует подъем этого гормона в плазме крови в ночные часы [15]. Возможно, улучшение мозгового кровообращения, включая эпифизарную область, на фоне приема валсартана привело к нормализации суточного колебания выработки мелатонина и его повышению в ночные часы [16]. Кроме того, известно, что мелатонин обладает вазодилатирующими свойствами, связанными с увеличением выработки оксида азота эндотелием, снижением концентрации катехоламинов плазмы крови, и обеспечивает развитие противовоспалительного, антиоксидантного эффектов [16]. Скорее всего, данный эффект в совокупности с ангиопротективными свойствами валсартана привел к большей позитивной динамике изменения параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах больных АГ, получавших сартан дважды в сутки (утром и вечером) в комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Заключение

Таким образом, на фоне комбинированной АГТ с использованием хронофармакотерапевтического подхода отмечалось достоверное улучшение основных показателей СПАД, ЦАД и уменьшение жесткости артерий во всех группах больных. Однако двукратный прием валсартана в комбинации с утренним назначением индапамида ретард в группах пациентов с ТИА или ИИ способствовал более частому достижению ЦУ АД, нормализации СПАД, а также более выраженному снижению основных параметров СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с применением препаратов только в утренние часы. Таким образом, хронофармакологический подход в назначении валсартана дважды в сутки в комбинации с тиазидоподобным диуретиком утром является эффективным способом оптимизации СПАД, уменьшения жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА или ИИ. Такой вариант лечения можно рекомендовать для профилактики сосудистых заболеваний головного мозга у данной категории пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Список сокращений: АГТ – антигипертензивная терапия, БРА – блокатор рецепторов АП, Вар – вариабельность, ВУП – величина утреннего подъема, ДАД_{ао} – ДАД в аорте, ИВ – индекс времени, ИИ – ишемический инсульт, НД – недостоверно, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПАД – пульсовое АД, ПАД_{ао} – пульсовое АД в аорте, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД_{ао} – САД в аорте, СИ – суточный индекс, СНС – симпатическая нервная система, СПАД – суточный профиль АД, СМАД – суточное мониторирование АД, СУП – скорость утреннего подъема, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЦАД – центральное аортальное давление, ЦУ – целевой

уровень, А₁хао – индекс аугментации в аорте, ED – длительность периода изгнания, PPA – амплификация пульсового давления, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока, А₁х пр. – индекс аугментации, нормированный по ЧСС=75 ударов в минуту, ASI – индекс ригидности артерий, (dP/dt) max – максимальная скорость нарастания АД, PWV_{ао} – скорость распространения пульсовой волны в аорте, PWV_{ао} пр. – скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к ЧСС=75 ударов в минуту, RWTГ – время распространения отраженной волны, RWTГ пр. – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС=75 ударов в минуту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Soliman RH, Oraby MI, Fathy M, Essam AM. Risk factors of acute ischemic stroke in patients presented to Beni-Suef University Hospital: prevalence and relation to stroke severity at presentation. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2018;54(1). DOI: 10.1186/s41983-018-0012-4
2. Shu J-E, Ying M-L, Chen X-R, Hua J-J, Fu J-T, Xia X-M et al. Prognostic value of high-resolution magnetic resonance imaging in evaluating carotid atherosclerotic plaque in patients with ischemic stroke: Medicine. 2017;96(45):e8515. DOI: 10.1097/MD.00000000000008515
3. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study: Journal of Hypertension. 2010;28(2):384–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333d228
4. Kwarciany M, Gąsecki D, Kowalczyk K, Rojek A, Laurent S, Boutouyrie P et al. Acute hypertensive response in ischemic stroke is associated with increased aortic stiffness. Atherosclerosis. 2016;251:1–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.027
5. Гераскина Л. А., Фоныкин А. В. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. Анналы Клинической и экспериментальной неврологии. 2009;3(2):4–8. [Geraskina L. A., Fonyakin A. V. Endothelial function, elastic properties of the vascular wall in hypertensive ischemic cerebrovascular diseases. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2009;3(2):4–8.]
6. Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Барыкина И. Н. Центральное Давление В Аорте Как Мишень Для Антигипертензивной терапии. Фарматека. 2011;(20):30–7. [Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Barykina I. N. Central pressure in the aorta as a target for antihypertensive therapy. Pharmateka. 2011;20:30–7.]
7. Зырянов С. К., Бутранова О. И. Антигипертензивная терапия: от клинической фармакологии до клинического результата. Или что важно знать, выбирая антигипертензивный препарат. Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей. 2017;16(4):286–96. [Zyryanov S. K., Butranova O. I. Antihypertensive therapy: From clinical pharmacology to clinical outcome. Or what is important to know when choosing an antihypertensive drug. Russian Heart Journal. 2017;16(4):286–96.]
8. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(4):56–66. [Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V. Comparison of influence of drug intake on 24 hour blood pressure? Central aortic pressure and vascular wall stiffness in systemic hypertension patients with ischemic stroke. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(4):56–66.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-56-66
9. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients with Resistant Hypertension. Hypertension. 2008;51(1):69–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096933
10. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes. Current Pharmaceutical Design. 2015;21(6):773–90. PMID: 25341856
11. Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных нелеченой артериальной гипертензией. Артериальная Гипертензия. 2015;21(6):567–76. [Kotovskaya Yu. V., Semagina I. M., Kobalava Zh. D. A comparative analysis of the daily profile of arterial pressure in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. Arterial Hypertension. 2015;21(6):567–76.]
12. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan: Journal of Hypertension. 2005;23(10):1913–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5
13. Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечнососудистого континуума. Кардиология. 2017;57(10):45–55. [Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. Choice of Angiotensin Receptor Blocker at Various Stages of the Cardiovascular Continuum. Kardiologiya. 2017;57(10):45–55.]. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10042
14. Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский Совет. 2014;(17):66–71. [Leonova M. V. Clinical pharmacology of AT II receptor blockers: valsartan. Medical Council. 2014;17:66–71.]
15. Левин Я. И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. РМЖ. 2008;16(26):1732–4. [Levin Ya. I. Melatonin and cerebrovascular diseases. RMJ. 2008;16(26):1732–4.]
16. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–9. [Nedogoda S. V., Smirnova V. O., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Khripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A. The effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial hypertension. 2017;23(2):150–9.]

Материал поступил в редакцию 18/06/2018

Бадин Ю. В.¹, Фомин И. В.¹, Беленков Ю. Н.², Мареев В. Ю.³, Агеев Ф. Т.⁴, Поляков Д. С.¹,
Артемьева Е. Г.⁵, Галявич А. С.⁶, Ионова Т. С.¹⁰, Камалов Г. М.⁶, Кечеджиева С. Г.⁷,
Козиолова Н. А.⁸, Маленкова В. Ю.⁵, Мальчикова С. В.⁹, Смирнова Е. А.¹¹, Тарловская Е. И.¹,
Щербинина Е. В.¹, Валикулова Ф. Ю.¹, Вайсберг А. Р.¹, Якушин С. С.¹¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет),

³ – «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10,

⁴ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

⁵ – ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» МЗ Чувашской Республики, 428032, Чебоксары, Красная площадь, д. 3,

⁶ – ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49,

⁷ – ГБОУ ВПО «СтГМУ» МЗ РФ, 355017, Ставропольский край, Ставрополь, ул. Мира, д. 310,

⁸ – ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26,

⁹ – ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» МЗ РФ, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112,

¹⁰ – ГУЗ «ОККД», 410039, Саратов, ул. Крымская, д. 15,

¹¹ – ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, информированность, охват терапией, эффективность лечения

Ссылка для цитирования: Бадин Ю. В., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Поляков Д. С. и др.

ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2018;59(1S):34–42

РЕЗЮМЕ

Цель. В 2017 г. провести повторное эпидемиологическое исследование в репрезентативной выборке Европейской части России и сравнить динамику распространенности АГ и эффективности контроля АД в популяции по сравнению с 1998, 2002 и 2007 гг. **Материалы и методы.** Создана репрезентативная выборка по Европейской части Российской Федерации в 2002 г., повторно исследована в 2007 и 2017 гг. В 1998 г. выполнен пилотный проект осмотра репрезентативной выборки Нижегородской области. **Результаты.** За 19 лет наблюдения выявлено, что распространенность АГ увеличилась с 35,5 до 43,3%. Информированность и охват терапией достигает 76,9 и 79,3% соответственно в 2017 г. Достижение целевого АД при однократном измерении также увеличивается среди пациентов, принимающих антигипертензивные средства – с 14,3 до 34,9%. Используются для лечения АГ антигипертензивные средства средней длительности действия, часто в неоптимальных дозах. **Заключение.** Эпидемиологические показатели информированности, охвата терапией и число успешно леченных пациентов с АГ улучшились, но за 19 лет распространенность АГ увеличилась на 7,8%, что свидетельствует о неэффективной первичной профилактике данного заболевания.

Badin Yu. V.¹, Fomin I. V.¹, Belenkov Yu. N.², Mareev V. Yu.³, Ageev F. T.⁴, Polyakov D. S.¹,
Artemjeva E. G.⁵, Galyavich A. S.⁶, Ionova T. S.¹⁰, Kamalov G. M.⁶, Kechedzhieva S. G.⁷,
Koziołova N. A.⁸, Malenkova V. Yu.⁵, Malchikova S. V.⁹, Smirnova E. A.¹⁰, Tarlovskaya E. I.¹,
Shechrbina E. V.¹, Valikulova F. Yu.¹, Vaysberg A. R.¹, Yakushin S. S.¹¹

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

³ – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192,

⁴ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

⁵ – State Autonomic Institution of Advanced Professional Education “Institution for Continued Medical Education” of the Chuvash Republic Ministry of Healthcare, Krasnaya Ploshchad 3, Cheboksary 428032,

⁶ – Kazan State Medical University, Butlerova 49, Kazan 420012,

⁷ – Stavropol State Medical University, Mira 310, Stavropol 355017, Stavropol Territory,

⁸ – Academician E. A. Vagner Perm State Medical University, Petropavlovskaya 26, Perm 614000,

⁹ – Kirov State Medical University, K. Marx 112, Kirov 610027,

¹⁰ – Regional Clinical Cardiological Dispensary, Krymskaya 15, Saratov 410039, Russia,¹¹ – Ryazan State Medical University, Vysokovoltная 9, Ryazan 390026, Russia

ЕРОЧА-АН 1998–2017. DYNAMICS OF PREVALENCE, AWARENESS OF ARTERIAL HYPERTENSION, TREATMENT COVERAGE, AND EFFECTIVE CONTROL OF BLOOD PRESSURE IN THE EUROPEAN PART OF THE RUSSIAN FEDERATION

Keywords: arterial hypertension, prevalence, awareness, treatment coverage, treatment efficacy

For citation: Badin Yu. V., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Polyakov D. S. et al.

ЕРОЧА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiia*. 2019;59(1S):34–42

SUMMARY

Aim. To perform a repeated epidemiological study of a representative sample in the European part of the Russian Federation in 2017 and to compare the dynamics of arterial hypertension (AH) prevalence with the effectiveness of blood pressure (BP) control in the population compared to 1998, 2002, and 2007. **Materials and methods.** A representative sample of the European part of the Russian Federation was created in 2002 and re-examined in 2007 and 2017. In 1998, a pilot project was performed for examining a representative sample for the Nizhny Novgorod region. **Results.** During 19 years of follow-up, the AH prevalence increased from 35.5 to 43.3%. The awareness and treatment coverage reached 76.9 and 79.3%, respectively, in 2017. Achievement of the target BP with a single measurement also increased among patients receiving antihypertensive medication from 14.3 to 34.9%. For the treatment of AH, medium-acting antihypertensive drugs are used, often at suboptimal doses. **Conclusion.** Epidemiological indices of awareness, treatment coverage, and number of effectively managed patients with AH have improved. However, the AH prevalence has increased by 7.8% for 19 years, which indicates inefficiency of the primary prevention of this disease.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих ФР развития ССЗ и остается важнейшим триггером сердечно-сосудистой смертности. Для понимания проблемы и определения тактики по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на популяционном уровне в Российской Федерации (РФ) необходимо определить распространенность АГ, охват терапией и уровень эффективности контроля АД для жителей страны. Такой подход обусловлен возрастающей распространенностью АГ во многих странах мира и необходимостью наиболее полного охвата терапией пациентов с АГ, увеличением пропорции больных с эффективным контролем АД в течение длительного времени, что будет иметь определяющее значение в борьбе с ССЗ и смертностью.

Распространенность АГ в Европейских странах и США увеличивается из года в год [1–3]. Показатели распространенности АГ и ее роста значимо различаются в странах Европы и США, что указывает на неоднородность экономического развития государств, систем здравоохранения и организации скрининга по выявлению АГ [3–10].

В США увеличение распространенности АГ ассоциируется с высоким популяционным риском формирования ССЗ [11–13]. Среди больных АГ за период с 2009 по 2012 г. сердечно-сосудистый риск >20% определен у 41,7% респондентов, 10–20% – у 40,9% и <10% – у 18,4% [14].

В крупнейшем эпидемиологическом исследовании США NHANES было показано, что около 50% смертей

от ИБС и инсульта связаны с АГ [15]. В России АГ оказалась наиболее частой причиной развития ИБС, инсульта, ХСН [16–18].

Активное назначение антигипертензивных лекарственных средств пациентам с АГ и достижение целевого уровня АД позволит достоверно снизить риски сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19, 20].

При высокой распространенности АГ в популяции РФ и низкой эффективности ее лечения АГ остается неуправляемым фактором, который на популяционном уровне определяет риски не только поражения органов-мишеней, но и потенцирует формирование ассоциированных клинических состояний [21]. Это определило проведение последующего эпидемиологического среза репрезентативной выборки Европейской части РФ.

Цель

В 2017 г. провести повторное эпидемиологическое исследование в репрезентативной выборке Европейской части РФ и сравнить динамику распространенности АГ и эффективности контроля АД в популяции по сравнению с 1998, 2002 и 2007 гг.

Материалы и методы

В 1998 г. было проведено пилотное исследование в Нижегородской области с созданием репрезентативной выборки в целях изучения распространенности АГ и других ССЗ. Для экстраполяции первичных результатов по эффективности лечения АГ, полученных

в Нижегородской области, на Европейскую часть РФ в 2002 г. была создана выборка, состоящая из 8 субъектов (Кировская, Нижегородская, Рязанская, Саратовская области, республики Чувашия и Татарстан, Ставропольский и Пермский края). Репрезентативная выборка включила в себя 19 503 респондента в возрасте старше 10 лет. Дизайн создания выборки и используемые методы рандомизации представлены в журнале «Сердечная недостаточность» [22]. В 2002 г. в исследовании приняли участие 359 врачей амбулаторно-поликлинического звена. Было обследовано 339 терапевтических участков (94,2% от предполагаемого) и в них – 8 534 семьи. Репрезентативная выборка включила в себя респондентов, зарегистрированных и постоянно проживающих по рандомизированным адресам. Соотношение городской популяции к сельской составило 2:1,5. Повторно данная выборка исследовалась в 2007 и в 2017 гг.

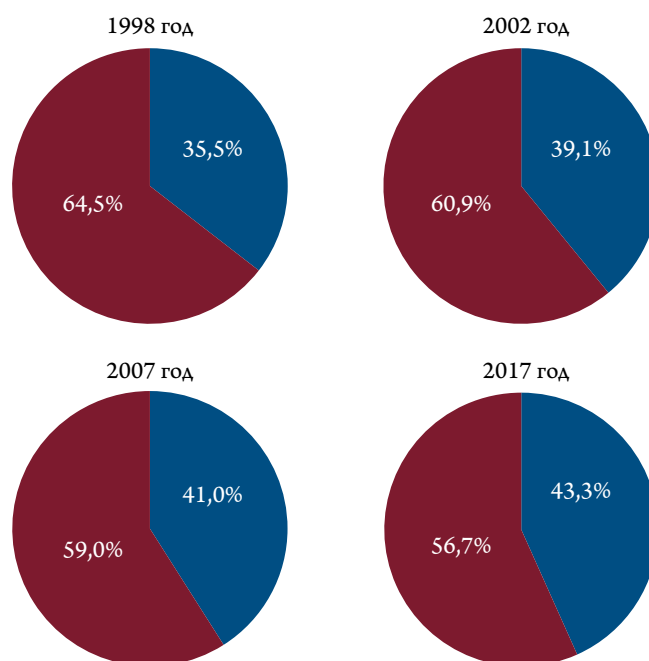
Для проведения анализа распространенности АГ, информированности о данном заболевании, охвате терапией среди больных АГ, эффективности лечения был создан опросник из 136 вопросов, который заполнял заранее обученный врач реальной клинической практики.

Распространенность АГ оценивали по следующим критериям: при случайном двукратном измерении АД показатели оказались выше 140 и/или 90 мм рт.ст. независимо от наличия или отсутствия терапии антигипертензивными лекарственными средствами. Также в группу пациентов с АГ включались респонденты, которые на фоне антигипертензивной терапии имели уровни АД ниже 140 и 90 мм рт.ст. Данная группа пациентов считалась эффективно леченной. Пациенты были разделены на три подгруппы, которые принимали терапию постоянно, курсами или при повышении АД.

В ходе исследования изучалась терапия, которую пациенты с АГ получали по поводу ССЗ. При этом врачи-исследователи не имели права влиять на ответы респондентов, и в картах-вопросниках указывались те лекарственные средства, которые, по мнению респондентов, принимались для лечения ССЗ. Указывались торговые названия лекарственных средств, доза и кратность их приема.

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных статистических программ. Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовался тест хи-квадрат. Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро-Вилка (W-тест). Поскольку дозы лекарственных средств распределены ненормально, то для описательной статистики применялись средние значения, медиана и квартильный размах. Достоверность различий между дозами лекарственных препаратов проверялась с помощью теста Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при значениях p менее 0,05.

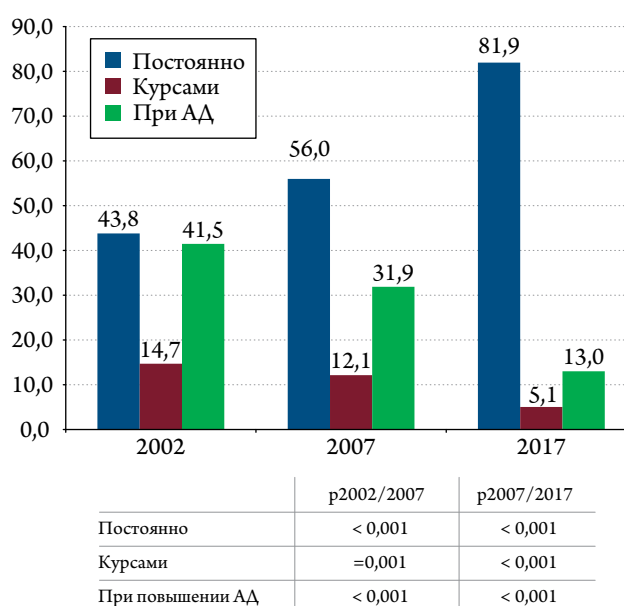
Рис. 1. ЭПОХА-АГ: Распространенность артериальной гипертензии в репрезентативной выборке Европейской части РФ с 1998 по 2017 гг.



Результаты

С 1998 по 2017 гг. распространенность АГ в Европейской части РФ увеличилась с 35,5 до 43,3% ($p < 0,01$) (рис. 1). Число пациентов, которые не принимают антигипертензивные средства среди всех больных АГ снизилось значительно – с 59,6 до 17,5% ($p < 0,01$). Наибольший рост охвата антигипертензивной терапией пациентов с АГ произошел с 2002 по 2007 г.: увеличение числа больных, принимающих антигипертензивные средства,

Рис. 2. Тактические подходы к терапии артериальной гипертензии с 2002 по 2017 год



в среднем происходило по 3,5% в год. С 2007 по 2017 г. увеличение данного показателя происходило значительно медленнее – по 0,95% в год.

Охват терапией за 19 лет наблюдения увеличился в 1,96 раза: с 40,4 до 79,3%, ($p<0,01$). Параллельно в популяции увеличилось число пациентов с АГ, которые при случайном измерении АД вошли в группу эффективно леченных. В 1998 г. группа эффективно леченных составила 4,7%, через 4 года – 7,5%, в 2007 г. – 17,0%, а в 2017 г. данный показатель вырос до 30,8%.

В группе больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, число эффективно леченных пациентов несколько выше. В 1998 г. в популяции пациентов с АГ, принимающих лекарственные средства, доля больных, имеющих АД ниже 140/90 мм рт. ст., составила 11,5%. За два года пропорция таких пациентов достоверно увеличилась до 14,3% ($p=0,086$), а в течение последних 10 лет – с 19,8 ($p_{2007/2002}<0,01$) до 34,9% ($p_{2017/2007}<0,01$).

Тактические подходы к терапии АГ за период наблюдения значительно изменились (рис. 2). Доля пациентов, постоянно принимающих антигипертензивные средства, увеличилась с 43,8 до 81,9%. Параллельно снизилась пропорция больных, принимающих антигипертензивную терапию курсами – с 14,7 до 5,1% пациентов. Остается большое число больных, которые принимают антигипертензивные средства только при повышении АД. В 2002 г. 41,5% пациентов использовали антигипертензивные средства при повышении АД, в 2007 г. этот показатель снизился на 31,9%. В 2017 г. доля таких больных уменьшилась в 2,5 раза и составила 13%.

В таблицах 2 и 3 представлены наиболее часто используемые лекарственные средства для лечения АГ, включены первые 10 медикаментов с наибольшей частотой применения. Среди неэффективно леченных больных АГ отмечается тенденция к приоритету применения препаратов ацетилсалициловой кислоты, которые за последние 19 лет занимают первые позиции по частоте применения. В 2017 г. среди антигипертензивных средств пациенты применяют в основном диуретики, иАПФ АПФ и бета-блокаторы. Обращает на себя внимание, что используемая доза Конкора в течение последних 10 лет достоверно снижается с 7,2 до 4,5 мг в сутки ($p<0,01$). Дозы Индапамида и Эналаприла за последние 10 лет достоверно не изменились. В структуре применяемых антигипертензивных средств в 2017 г. среди 10 наиболее часто используемых препаратов появились пролонгированные блокаторы кальциевых каналов – Амлодипин в дозе 7,3 мг в сутки и сартаны – Лозап 72,9 мг в сутки, но средние дозы не достигли рекомендованных значений.

Среди эффективно леченных больных АГ структура наиболее часто принимаемых лекарственных средств идентична структуре лекарственных средств в выборке больных с неэффективным контролем АД (табл. 3). Наиболее часто используется препарат ацетилсалициловой кислоты в обычной дозе 75,1 мг в сутки. Основные антигипертензивные средства применяются среди эффективно леченных пациентов в аналогичных или меньших дозах, чем среди неэффективно леченных больных АГ. Этот факт указывает на то, что среди больных с контролируемым АД большее число пациентов характеризовалось незначительным повышением АД, что и позволило достичь целевого уровня АД.

Таблица 1. Динамика распространенности, информированности об АГ, охвата терапией и эффективного контроля АД по данным исследований в США и в Европейской части РФ

(%)	NHES I (1960-1962)	NHANES I (1971-1974)	NHANES II (1976-1980)	NHANES III Phase I (1988-1991)	NHANES III Phase II (1999-2000)	NHANES III Phase III (2009-2012)	ЭПОХА-АГ (1998)	ЭПОХА-АГ (2002)	ЭПОХА-АГ (2007)	ЭПОХА-АГ (2017)
Распространенность АГ, %	29,7	36,3	31,8	20,4	28,7	32,2	35,5	39,1 ($p_{02/98}<0,01$)	41,0 ($p_{07/02}<0,01$)	43,3 ($p_{17/07}<0,01$)
Информированность об АГ, %	53*	54*	51	73	68,9	84,2	47,7	47,6 ($p_{02/98}<0,06$)	64,0 ($p_{07/02}<0,01$)	76,9 ($p_{17/07}<0,01$)
Охват терапией в популяции пациентов с АГ	35*	37*	31	55	58,3	75,3	40,4	52,1 ($p_{02/98}<0,01$)	69,8 ($p_{07/02}<0,01$)	79,3 ($p_{17/07}<0,01$)
Контроль АД в популяции пациентов с АГ, %	16	16	10	29	31,0	52,9	4,7	7,5 ($p_{02/98}<0,01$)	17,0 ($p_{07/02}<0,01$)	30,8 ($p_{17/07}<0,01$)
Контроль АД среди леченных пациентов с АГ, %	45	42	32	55	53,1	69,1	11,5	14,3 ($p_{02/98}<0,09$)	19,8 ($p_{07/02}<0,01$)	34,9 ($p_{17/07}<0,01$)

* – в исследованиях NHES I (1960-1962), NHANES I (1971-1974) целевой уровень АД <160/95 мм рт. ст.

Рис. 3. Число пациентов, принимающих гипотензивные средства и имеющих повышенные цифры АД

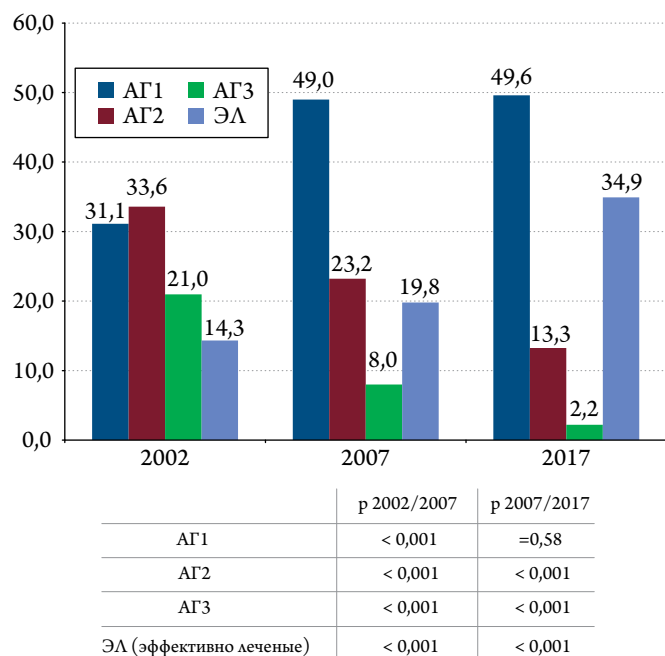


Рис. 4. Число пациентов, принимающих гипотензивные средства и имеющих частоту сердечных сокращений выше 70 уд/мин



Определено число больных АГ, которые принимают антигипертензивные средства и не достигают целевого АД (рис. 3). Число пациентов, имеющих 3-ю степень АГ, в течение последних 19 лет снизилось с 21,0 до 2,2%; имеющих 2-ю степень АГ – с 33,6 до 13,3%. Доля пациентов, которые на фоне антигипертензивной терапии достигают 1-й степени повышения АД остается высокой, и данный показатель имеет тенденцию к увеличе-

Таблица 2. Десять наиболее часто применяемых лекарственных средств среди неэффективно леченных пациентов с АГ с 1998 по 2017 годы

	Средняя	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
2002				
Адельфан	1,5	1	1	2
Энам	10,7	10	5	10
Энап	12,8	10	10	20
Атенолол	65,0	50	50	100
Нитрособид	28,5	30	20	30
Капотен	48,3	50	25	50
Фуросемид	48,1	40	40	80
Аспирин	147,6	125	125	125
Клофелин	206,3	150	150	300
Корвалол	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
2007				
Энап	14,3	10	10	20
Эналаприл	15,9	10	10	20
Аспирин	119,7	125	75	125
Индап	2,5	2,5	2,5	2,5
Эгилок	74,5	100	50	100
Индапамид	2,4	2,5	2,5	2,5
Конкор	7,2	5	5	10
Капотен	51,6	50	25	75
Диротон	14,7	10	10	20
Тромбо Асс	80,3	100	50	100
2017				
Тромбо Асс	76,1	100	50	100
Кардиомагнил	72,9	75	75	75
Индапамид	2,2	2,5	2,5	2,5
Эналаприл	14,9	10	10	20
Амлодипин	7,6	10	5	10
Энап	14,0	10	10	20
Конкор	4,5	5	2,5	5
Биспролол	5,7	5	5	10
Лозап	72,9	100	50	100
Аторис	14,8	10	10	20

нию с 31,1 до 49,0–49,6% исследуемых. Из рисунка видно, что пациенты в РФ не достигают целевого уровня АД и в половине случаев остаются в пределах 1-й степени повышения АД на фоне применения антигипертензивной терапии.

Параллельно мы проанализировали контроль ЧСС среди больных АГ (рис. 4). Среди эффективно леченных больных АГ доля пациентов с ЧСС выше 70 уд./мин

Таблица 3. Десять наиболее часто применяемых лекарственных средств среди эффективно леченных пациентов с АГ с 2002 по 2017 годы

	Средняя	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
2002				
Энам	8,3	5	5	10
Адельфан	1,3	1	1	2
Атенолол	55,7	50	50	50
Нитросорбид	30,7	30	20	30
Анаприлин	39,5	40	20	50
Энап	10,9	10	5	10
Папазол	1,6	1	1	2
Раунатин	1,8	1	1	2
Аспирин	147,0	125	125	125
Корвалол	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
2007				
Эналаприл	13,3	10	10	20
Капотен	26,5	25	25	25
Энап	10,5	10	5	10
Конкор	5,6	5	2,5	5
Аспирин	154,1	125	125	125
Индап	2,4	2,5	2,5	2,5
Эгилок	53,4	50	25	50
Тромбо асс	84,5	100	50	100
Индапамид	2,3	2,5	2,5	2,5
Метопролол	62,5	50	50	100
2017				
Кардиомагнил	73,4	75	75	75
Бисопролол	6,3	5	5	10
Эналаприл	13,8	10	10	20
Индапамид	2,2	2,5	2,5	2,5
Конкор	4,4	5	2,5	5
Тромбо Асс	85,6	100	100	100
Амлодипин	7,7	5	5	10
Аторис	16,7	20	10	20
Энап	12,4	10	10	10
Лозап	71,7	50	50	100

в течение всего периода наблюдения достоверно снизилось с 61,3% в 2002 г. до 51,7% в 2017 г. Подобная закономерность наблюдалась и среди неэффективно леченных больных: доля пациентов, имеющих ЧСС выше 70 уд./мин, снизилась с 77,3 до 71,0%. Число пациентов с неадекватным контролем ЧСС увеличивается из года в год в обеих группах, что говорит о недостаточной дозе применяемых бета-блокаторов.

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плавунцова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ №1513и от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением» зарегистрирован в Министерстве юстиции 27.02.2013, №27355

Таким образом, число больных, контролируемых АД, увеличивается, но в списке наиболее часто применяемых антигипертензивных средств, кроме амлодипина и бисопролола, нет пролонгированных лекарственных средств. Этот факт может говорить об отсутствии у основного числа больных АГ контроля АД в течение суток. Популяционные профилактические мероприятия по предупреждению развития АГ проводятся неэффективно, так как число пациентов с АГ в течение 19 лет увеличилось на 27,7%.

Обсуждение

Распространенность АГ в различных регионах мира настолько неоднородна, что для понимания ее динамики и контроля необходимо проводить несколько эпидемиологических срезов с изучением охвата терапией популяции больных АГ с определением информированности и эффективности контроля АД. Наиболее значимые результаты были получены в эпидемиологическом исследовании NHANES с 1960 по 2012 гг., включающем в себя 6 этапов (табл. 1). По данным первого этапа (NHES I), распространенность АГ в 1960 г. составила 29,7% при диагностическом уровне АД выше 160/95 мм рт. ст. [1, 2]. В последующие годы (NHANES I–III) при диагностическом уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. распространенность АГ в популяции США находилась в пределах от 20,4 до 32,2% [2]. Распространенность АГ в США в 2017 г. достигла 46%, так как диагностический уровень АД установленный в последних рекомендациях по лечению АГ [23] – 130/80 мм рт. ст. Распространенность тяжелой АГ с уровнем АД выше 160/100 мм рт. ст. в популяции США составила 12,3% на 2012 г. [24]. В России распространенность АГ достоверно растет с 33,9 (1998 г.) до 43,3% (2017 г.) при диагностических уровнях АД выше 140/90 мм рт. ст. В течение 19 лет распространенность АГ во всех срезах была выше в РФ, чем в США.

В 1990-х годах информированность об АГ в популяции США составляла 69,2%, охват терапией и эффективность контроля АД были невысокими: 52,4 и 24,6% соответственно. В конце XX века информированность об АГ в США не изменилась (68,9%), как и охват терапией (58,4%), контроль АД (31,0%) [2, 23]. С 2009 по 2012 гг. в США информированность об АГ увеличилась до 84,2%. Охват терапией в популяции за этот же период времени находился в пределах 75% (среди информированных об АГ – 92,4%). При однократном контроле АД уровень АД <140/90 мм рт. ст. был определен у 69,1% пациентов. Этот факт позволил зарегистрировать превышение 50%-го порога эффективности контроля АД среди всех пациентов с АГ в США [24–27]. В РФ в течение 19 лет информированность об АГ и охват терапией соответ-

ствуют показателям в выборках США, но эффективность контроля АД в популяции почти в 2 раза ниже и достигает 35% среди лечащихся пациентов.

Эпидемиологические исследования показали, что уровень АД в пределах 120/80–139/89 мм рт. ст. по сравнению с оптимальным АД достоверно повышает риски ССЗ и смертность [28]. Наиболее чувствительной конечной точкой в этом случае является инсульт [29–31]. Снижение АД с помощью антигипертензивных средств до 120–129/80–84 мм рт. ст. по сравнению со снижением до 130–139/85–89 мм рт. ст. независимо от степени повышения АД >140/90 мм рт. ст. до лечения приводит к снижению ССЗ и смертности достоверно с отношением шансов 1,1–1,5. Снижение АД ниже 120/80 мм рт. ст. увеличивает эффективность антигипертензивной терапии [32–35] в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смертности и СН. При этом контроль САД более важен, чем ДАД в отношении прогноза [36].

Наши результаты показали, что половина больных АГ в РФ при наличии антигипертензивной терапии остается в пределах повышения АД 1-й степени (49,6%), меньшее число больных имеют 2-ю и 3-ю степени повышения АД (15,5%). Доля эффективно леченных пациентов с АГ за 19 лет наблюдения увеличилась с 11,5 до 35,0%, но обращает на себя внимание, что в основе терапии остается применение антигипертензивных лекарственных средств средней длительности действия. В популяции больных АГ в РФ доля эффективно леченных пациентов с АГ составила 27,7%, а среди них, принимающих хотя бы одно пролонгированное средство – 7,9%.

Данные NHANES III показывают, что значительный прогресс в повышении информированности об АГ, лечении и контроле АГ наблюдался между 90-ми годами прошлого и первым десятилетием XXI века. Замедление роста распространенности АГ в США в течение последних 10 лет эксперты рассматривают, как результат активной первичной профилактики АГ. Замечено, что прирост АГ среди респондентов в возрасте от 20 до 50 лет оказался значительно менее выраженным, чем 20 лет тому назад. Появилась тенденция к увеличению числа респондентов, использующих диету с низким содержанием натрия и контролирующим массу тела. В NHANES III средние уровни систолического и ДАД были ниже среди пациентов с низким ИМТ. В течение последних 10 лет отмечается тенденция к снижению числа пациентов, имеющих очень высокий ИМТ [37].

Российское исследование ЭССЕ-РФ, проведенное в 2012–2013 гг., показало высокую (34%) распространенность не только АГ, но и ФР, таких как ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность и другие. Также выявлен низкий охват антигипертензивной терапией пациентов с АГ – 50% [38, 39]. В исследовании

ПИФАГОР показан высокий охват антигипертензивной терапией пациентов с АГ (93,6%), но постоянная терапия встречалась только у 62,1% пациентов. Высокий охват терапией связан с тем, что в исследовании принимали участие пациенты с АГ, обратившиеся за медицинской помощью по поводу повышенного АД [40].

В РФ продолжает увеличиваться число больных АГ, что говорит о низкой активности борьбы с ФР. При активной профилактической работе среди населения возможно приостановить увеличение распространенности АГ. Учитывая низкую пропорцию пациентов с АГ с достигнутым уровнем АД менее 140/90 мм рт.ст., важным направлением в борьбе с ССЗ и смертностью будет не только увеличение охвата больных АГ антигипертензивной терапией, но и улучшение контроля АД с достижением его целевых уровней у возможно большего числа пациентов.

Необходимы дальнейшие национальные исследования по эффективности лечения АГ для оценки использования в реальной клинической практике современных лекарственных средств. В случае сохранения текущей ситуации с ростом распространенности АГ, низкой эффективностью контроля АД, заболеваемость и смерт-

ность от ССЗ будут оставаться высокими. Обществу необходимо реализовать принципы первичной профилактики для предупреждения развития АГ на популяционном уровне и достижения целевых диапазонов АД, что будет иметь важнейшее значение для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Распространенность АГ в РФ за последние 19 лет продолжает увеличиваться – с 33,9 до 43,3%.
2. Информированность об АГ и охват терапией достоверно улучшились на популяционном уровне, но эффективность контроля АД в популяции больных АГ остается невысокой – 27,7%.
3. Одной из основных причин неэффективного контроля АД и ЧСС является применение антигипертензивных средств средней длительности действия и недостаточных доз принимаемых медикаментов.
4. Врачи в реальной клинической практике не достигают целевых доз антигипертензивных средств, и это приводит к тому, что в популяции примерно три четверти больных АГ неэффективно контролируют уровень АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979). 1995;26(1):60–9. PMID: 7607734
2. Hajjar J. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003;290(2):199. DOI: 10.1001/jama.290.2.199
3. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of Hypertension*. 2009;27(5):963–75. PMID: 19402221
4. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
5. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension*. 2005;23(9):1661–6. PMID: 16093910
6. Chow CK. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
7. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53(3):480–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125617
8. Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H, Mitusch R, Hense H-W et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany: *Journal of Hypertension*. 2006;24(2):293–9. DOI: 10.1097/01.hjh.0000200508.10324.8e
9. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pająk A, Więcek A, Krupa-Wojciechowska B et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18(8):557–62. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001739
10. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barenango NC, Jula A et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007: *Journal of Hypertension*. 2009;27(8):1552–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832c41cd
11. Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H et al. Temporal Trends in the Population Attributable Risk for Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2014;130(10):820–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008506
12. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K et al. Population Attributable Risks of Hypertension and Diabetes for Cardiovascular Disease and Stroke in the Northern Manhattan Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(5). DOI: 10.1161/JAHA.114.001106
13. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G et al. Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Adults With CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(3):441–51. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014
14. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: Progress Toward Healthy People 2020 Goals. *Circulation*. 2014;130(19):1692–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010676
15. Ford ES. Trends in Mortality from All Causes and Cardiovascular Disease Among Hypertensive and Nonhypertensive Adults in the United States. *Circulation*. 2011;123(16):1737–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005645
16. Фомин И. В., Поляков Д. С. В-адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в российской федерации к оптимизации лечения? *Системные Гипертензии*. 2014;11(1):56–63. [Fomin I. V., Polyakov D. S. β -Blockers: the lack of task implementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment? *System hypertension*. 2014;11(1):56–63.]

17. Фомин И. В., Поляков Д. С., Бадин Ю. В. ЭПОХА: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как основные причины ХСН. Эффективная Фармакотерапия. 2011;(12):16–20. [Fomin I. V., Polyakov D. S., Badin Yu. V. EPOCH: Arterial hypertension and coronary heart disease as the main causes of CHF. Effective pharmacotherapy. 2011;12:16-20.]
18. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(6):333–8. [Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Yu. V., Polyakov D. S. Etiological causes of CHF formation in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(6):333-8.]. DOI: 10.18087/rhfj.2011.6.1589
19. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2010;362(17):1575–85. DOI: 10.1056/NEJMoA1001286
20. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
21. Фомин И. В., Поляков Д. С., Бадин Ю. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):369–78. [Fomin I. V., Polyakov D. S., Badin Yu. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? Russian Heart Journal. 2016;15(5):369-78.]. DOI: 10.18087/RHJ.2016.5.2240
22. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Хохлов Р. А., Галивич А. С. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4(1):17–8. [Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N., Ageev F. T., Fomin I. V., Chochlov R. A., Galiavich A. S. et al. The first results of Russian epidemiological studies with CHF (EPOCH-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2003;4(1):17-8.]
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
24. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in Blood Pressure Among Adults with Hypertension: United States, 2003 to 2012. Hypertension. 2015;65(1):54–61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012
25. Fletcher RD, Amdur RL, Kolodner R, McManus C, Jones R, Faselis C et al. Blood Pressure Control Among US Veterans: A Large Multiyear Analysis of Blood Pressure Data from the Veterans Administration Health Data Repository. Circulation. 2012;125(20):2462–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029983
26. Jaffe MG, Young JD. The Kaiser Permanente Northern California Story: Improving Hypertension Control From 44% to 90% in 13 Years (2000 to 2013). The Journal of Clinical Hypertension. 2016;18(4):260–1. DOI: 10.1111/jch.12803
27. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved Blood Pressure Control Associated with a Large-Scale Hypertension Program. JAMA. 2013;310(7):699. DOI: 10.1001/jama.2013.108769
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet (London, England). 2002;360(9349):1903–13. PMID: 12493255
29. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
30. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S et al. Association Between Pre-hypertension and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. Current Hypertension Reports. 2013;15(6):703–16. DOI: 10.1007/s11906-013-0403-y
31. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: A meta-analysis. American Heart Journal. 2014;167(2):160-168.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.023
32. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338(may19 1):b1665–b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
33. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2015;162(3):184. DOI: 10.7326/M14-0773
34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2014;32(12):2296–304. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000379
35. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10017):435–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3
36. Benetos A, Thomas F, Bean K, Gautier S, Smulyan H, Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. Archives of Internal Medicine. 2002;162(5):577–81. PMID: 11871926
37. National Center for Health Statistics (U.S.). Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD. 2014 (5/2014). <https://www.cdc.gov/nchs/data/healthstats/us13.pdf>. :S11
38. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Евстифеева С. Е. и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России – есть ли связь со статусом лечения? (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). Российский Кардиологический Журнал. 2016;21(9):7–13. [Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E. et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia - is there relation to treatment? (By data from populational study ESSE-RF). Russian Journal of Cardiology. 2016;21(9):7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-7-13
39. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Duplyakov D. V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11.]
40. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Результаты Фармакоэпидемиологического Исследования Артериальной Гипертензии В России (ПИФАГОР). Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005;(4):12–20. [Leonova M. V., Belousov Yu. B. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension in Russia (Pythagoras). Problems of standardization in health care. 2005;4:12-20.]

Материал поступил в редакцию 07/12/2017

Филатова А. Ю.¹, Виценя М. В.¹, Потехина А. В.¹, Гаврюшина С. В.¹,
Пылаева Е. А.¹, Пестова А. Б.¹, Стенина М. Б.², Фролова М. А.², Щинова А. М.¹,
Клесарева Е. А.¹, Афанасьева О. И.¹, Арефьева Т. И.¹, Агеев Ф. Т.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

АТЕРОСКЛЕРОЗ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная жесткость, противоопухолевая терапия, лучевая терапия, Лп(а), Т-лимфоциты, рак молочной железы

Ссылка для цитирования: Филатова А. Ю., Виценя М. В., Потехина А. В., Гаврюшина С. В., Пылаева Е. А., Пестова А. Б. и др.

Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. Кардиология. 2019;59(1S):43–52

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая токсичность противоопухолевого лечения является одной из важных проблем клинической онкологии. Прогрессирование атеросклероза продемонстрировано при онкозаболеваниях и химиотерапии. Цель. Оценить состояние сосудистой стенки и определить предикторы развития атеросклероза брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии у больных раком молочной железы (РМЖ). Материал и методы. В исследовании приняли участие 43 больных с впервые выявленным РМЖ II–III стадий с гиперэкспрессией HER2; медиана возраста 50 (40;57) лет. Всем больным проводилась неоадьювантная лекарственная терапия с включением антрациклинов, таксанов и трастузумаба с последующим оперативным вмешательством, лучевой и гормональной терапией по показаниям. До начала противоопухолевой терапии проведено общеклиническое обследование и оценены показатели липидного спектра, концентрация липопротеида (а) [Лп (а)] в сыворотке крови и уровень аутоантител IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций. Параметры сосудистой жесткости (скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном (СПВкф) и плече-лодыжечном (СПВпл) сегментах, показатели центрального давления), толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) и степень стенозирования брахиоцефальных артерий определяли исходно и на каждом этапе противоопухолевой терапии. Критерием прогрессирования атеросклероза считали появление нового стеноза ($\geq 15\%$) или увеличение степени имеющегося на 5% и более; увеличение ТИМ $\geq 0,1$ мм. У 17 больных РМЖ до начала неоадьювантной терапии и 20 здоровых женщин были оценены показатели клеточного иммунитета (иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии), показатели липидного спектра, концентрация Лп (а) в сыворотке крови и уровень аутоантител IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций, а также СПВкф и СПВпл. Результаты. Больные РМЖ и здоровые женщины были сопоставимы по наличию традиционных ФР ССЗ, однако различались по СПВпл и СПВкф ($p < 0,05$). У больных РМЖ отмечалась активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций как с провоспалительными, так и с регуляторными свойствами ($p < 0,05$). В общей группе исследуемых выявлены прямые взаимосвязи содержания активированных Т-лимфоцитов (Тх-акт), Т-хелперов (Тх) 1 и СПВпл ($p < 0,05$), Тх-акт, Тх1 и Тх2 и СПВкф ($p < 0,05$). В процессе противоопухолевой терапии отмечалось снижение САД, центрального САД, ДАД, СПВкф и СПВпл, которое нивелировалось к окончанию периода наблюдения для САД, центрального САД, СПВкф; отмечалось временное повышение ЧСС. В процессе противоопухолевой терапии у больных РМЖ было отмечено прогрессирование атеросклероза: у 22 (51%) – увеличение ТИМ, у 26 (60%) – появление новой и/или увеличение имеющейся атеросклеротической бляшки. Уровень Лп (а) выше 12,8 мг/дл ассоциировался с увеличением ТИМ. Возраст старше 48 лет и проведение лучевой терапии являлись предикторами увеличения ТИМ и прогрессирования атеросклероза ($p < 0,05$). Выводы. У больных РМЖ отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки, которое ассоциируется с активацией эффекторных популяций Т-лимфоцитов, причем отмечается повышение содержания как проатерогенных, так и антиатерогенных субпопуляций Т-клеток. Уровень Лп (а) выше 12,8 мг/дл ассоциируется с прогрессией атеросклероза брахиоцефальных артерий, что требует проведения дальнейших исследований. У больных РМЖ возраст и лучевая терапия являются ФР прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, ассоциированного с противоопухолевой терапией.

Filatova A. Yu.¹, Vitsenya M. V.¹, Potekhina A. V.¹, Gavryushina S. V.¹, Pylaeva E. A.¹, Pestova A. B.¹,
Stenina M. B.², Frolova M. A.², Shchinova A. M.¹, Klesareva E. A.¹, Afanasieva O. I.¹, Arefieva T. I.¹, Ageev F. T.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

² – N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology of the Health Ministry of Russia, Moscow

ATHEROSCLEROSIS OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Keywords: atherosclerosis, arterial stiffness, anticancer therapy, radiation therapy, Lp(a), T-lymphocytes, breast cancer

For citation: Filatova A. Yu., Vitsenya M. V., Potekhina A. V., Gavryushina S. V., Pylaeva E. A., Pestova A. B. et al.

Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. *Kardiologiia*. 2019;59(1S):43–52

SUMMARY

Cardiovascular toxicity is one of the important problems of clinical oncology. Atherosclerosis progression was demonstrated in patients with cancer and chemotherapy. *The aim* – to evaluate the vascular wall characteristics and to determine the predictors of AS of brachiocephalic arteries progression during anticancer therapy in patients with breast cancer. *Methods*. The study involved 43 patients with newly diagnosed breast cancer (BC) (II–III stage) with overexpression of HER2; median age 50 (40;57) years. All patients underwent neoadjuvant drug therapy with anthracyclines, taxanes and trastuzumab followed by surgery, radiation and hormone therapy according to the indications. Before anticancer therapy the general clinical examination was conducted and lipid profile, plasma lipoprotein (a) [Lp(a)] level, titres of autoantibodies IgM and IgG to lipoproteins and their oxidized derivatives were estimated. The vascular wall stiffness (pulse wave velocity on the carotid-femoral (PWVcf) and shoulder-ankle (PWVsa) segments, the central pressure, carotid intima-media thickness (CIMT) and the degree of stenosis of the brachiocephalic arteries) were determined at baseline and at each stage of anticancer therapy. The atherosclerosis progression was determined if the new stenosis ($\geq 15\%$) or increase of preexisting stenosis ($\geq 5\%$) were revealed; CIMT increase ≥ 0.1 mm. The parameters of cellular immunity (peripheral blood lymphocyte phenotyping via direct immunofluorescence and flow cytometry), lipid spectrum parameters, serum concentration of Lp (a), autoantibodies IgM and IgG against lipoproteins and their oxidized derivatives, as well as PWVcf and PWVsa were assessed in 17 BC patients before the onset of neoadjuvant therapy and in 20 healthy women. *Results*. BC patients and healthy women were comparable in traditional cardiovascular risk factors but differed in PWVsa and PWVcf levels ($p < 0.05$). In BC patients the activation of T-cell immunity with the stimulation of both subpopulations with pro-inflammatory and regulatory properties was observed ($p < 0.05$). The direct correlations between the content of activated T-lymphocytes (Th-act), T-helpers (Th) 1 and PWVsa ($p < 0.05$), as well as Th-act, Th1 and Th2 and PWVcf ($p < 0.05$) were revealed in the general group. The decrease of systolic blood pressure (SBP), central SBP (SBPc), central diastolic blood pressure (DBPc), PWVcf and PWVsa levels accompanied with a temporary heart rate increase were observed during anticancer therapy; SBP, SBPc, PWVcf levels restored by the end of the follow-up period. The CIMT increase was detected in 22 (51%), and the atherosclerosis progression in 26 (60%) BC patients during anticancer therapy. Lp (a) level above 12.8 mg/dl was associated with CIMT increase ($p < 0.05$). Age > 48 years and radiation therapy were risk factors for CIMT increase and atherosclerosis progression ($p < 0.05$), respectively. *Conclusions*. The vascular stiffness is increased in BC patients, which is associated with the activation of effector subpopulations of T-lymphocytes and the elevation of circulating level of both pro-atherogenic and anti-atherogenic T-cells. The level of Lp (a) above 12.8 mg/dl is associated with atherosclerosis progression, which requires further research. Age and radiation therapy are the risk factors for atherosclerosis progression during anticancer therapy.

Возможности ранней диагностики и совершенствующиеся подходы к лечению приводят к неуклонному росту числа пациентов, перенесших онкологическое заболевание. Согласно современным представлениям, число пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более нарастает и по расчетным данным к 2025 году превысит 18 млн. человек [1]. В случае обнаружения и начала лечения на ранних стадиях прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями может быть более благоприятным, нежели у пациентов, страдающих некоторыми болезнями системы кровообращения. Так, 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) в случае своевременной постановки диагноза превышает 85% [2], в то время как при СН этот показатель остается на уровне 50% [3]. На всех этапах лечения и после его завершения большинство онкологических пациентов являются больными повышенного сердечно-сосудистого риска. Согласно клиническим рекомендациям Американского онкологического общества, пациенты, перенесшие РМЖ, имеют высокий риск ССЗ [4], что требует разработки алгоритмов кардиологического ведения данной категории больных.

Признанные сердечно-сосудистые ФР – ожирение, СД, АГ и курение – могут значимо увеличивать риск

возникновения многих онкологических заболеваний [5]. ССЗ и РМЖ имеют общие ФР, такие как возраст, курение и заместительная гормональная терапия [6]. Общими патогенетическими механизмами выступают воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение апоптоза, приводящие к повышенной или неконтролируемой клеточной пролиферации, а также – дисрегуляция ангиогенеза, эпигенетические и другие факторы [7].

Большинство современных исследований в области кардиоонкологии ставят своей целью раннее выявление и профилактику сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, существенно ухудшающих качество жизни и прогноз больных. В работах, посвященных кардиотоксичности у больных РМЖ, основное внимание уделяется дисфункции ЛЖ и СН [8, 9]. В то же время общность ФР РМЖ и атеросклероза, а также наличие сосудистой токсичности противоопухолевых средств диктуют необходимость изучения состояния сосудистой стенки, динамики атеросклеротического процесса во время и после завершения противоопухолевого лечения.

В настоящее время известны многие факторы, которые, помимо традиционных, вносят вклад в развитие и про-

грессирование атеросклероза. Так, в многочисленных исследованиях доказано участие клеток иммунной системы в процессах воспаления и атеросклероза. Среди минорных субпопуляций Т-лимфоцитов выделяют Т-клетки с регуляторными свойствами (FoxP3+ регуляторные Т-клетки (Трег), ИЛ-10 продуцирующие Т-лимфоциты), оказывающие противовоспалительное действие [10, 11], и эффекторные Т-клетки [Т-хелперы (Тх) 17, Тх1, активированные Т-хелперные клетки (Тх-акт)], оказывающие провоспалительное влияние и способствующие активному течению атеросклеротического процесса [10, 11]. Повышенный уровень липопротеида (а) [Лп (а)] сопряжен с риском раннего развития атеросклероза и его осложнений [12].

Сосудистая жесткость является интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, и повышенное значение ее показателей, таких как скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации, центральное САД (цСАД) и центральное ДАД (цДАД), отражает субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы [13]. Имеются данные о повышении жесткости магистральных артерий у больных онкологическими заболеваниями [14].

Комплексная оценка состояния сосудистой стенки может иметь важное клиническое значение как на этапе первичного клинического обследования онкобольного, так и для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния сосудистой стенки и определение предикторов развития атеросклероза брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии у больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных местно-распространенным первично неоперабельным РМЖ (II–III стадии) с гиперэкспрессией или амплификацией HER2. Все больные получали неоадьювантную лекарственную терапию, состоявшую из двух этапов: 1-й этап – 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² в сочетании с 12-ю еженедельными введениями трастузумаба 2 мг/кг (нагрузочная доза – 4 мг/кг); 2-й этап – 4 курса химиотерапии доксорубицином 60 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м² (внутривенно 1 раз в 3 недели) в сочетании с трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. По окончании неоадьювантной терапии проводилось хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией: трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели до общей продолжительности 1 год, лучевая терапия (послеоперационный рубец ± регионарные зоны) по показаниям, гормонотерапия по показаниям (при гормонозависимых опухолях) в соответствии с рекомендациями.

Всем больным до начала противоопухолевой терапии проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ, ЭхоКГ. Исходно, на каждом этапе и по окончании противоопухолевой терапии (через 3, 6, 9, 12 месяцев от ее начала) определяли состояние сосудистой стенки, проводили клинический и биохимический анализы крови.

Липидные показатели крови, в том числе уровень общего ХС (ОХС), ХС ЛПВП и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом. Уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПНП, скорректированного по уровню ХС (ХС ЛПНП/корр), входящего в состав Лп (а), рассчитывали по формуле Фридвальда с использованием модификации Dahlen [15]. Концентрацию окисленных ЛПНП (окЛПНП) определяли с использованием коммерческих наборов (Mercodia, Швеция). Концентрацию Лп (а) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп (а) [16]. Уровень аутоантител классов IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов (Лп (а) и ЛПНП) и их Cu²⁺ окисленных (ок) модификаций (окЛп (а) и окЛПНП) измеряли методом иммуноферментного анализа. Концентрацию С-реактивного белка (вчСРБ) определяли высокочувствительным методом на нефелометре BeringMarburgGmbH, Dade (Германия – США) согласно протоколу производителей.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводили в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступом. В анализ включали стенозы общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, подключичных и позвоночных артерий. Определение ТИМ общих сонных артерий производили в полуавтоматическом режиме с помощью программы Q-lab (Philips) на ультразвуковом аппарате iE33 (Philips, Голландия). Критерием прогрессирования атеросклероза считали появление нового стеноза ($\geq 15\%$) или увеличение степени имеющегося на 5% и более и увеличение ТИМ $\geq 0,1$ мм.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СПВ) проводилась двумя методами:

- на плече-лодыжечном сегменте (СПВпл) – методом объемной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000 (FukudaDenshi, Япония);
- на каротидно-фemorальном сегменте (СПВкф) – методом стандартной сфигмографии на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия).

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) проводилась методом объемной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000 (FukudaDenshi, Япония).

Определение показателей центрального давления производилось с помощью аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия).

У 17 больных РМЖ до начала неоадьювантной терапии и 20 здоровых женщин добровольцев без анамнеза сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний были оценены показатели клеточного иммунитета, показатели липидного спектра, концентрация Лп(а) и уровень специфических аутоантител классов IgM и IgG против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций, а также СПВпл и СПВкф.

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводилось при включении в исследование. Мононуклеарные клетки выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности фикола-верографина ($\rho=1.077$) и активировали в присутствии форболамиристатацетата, иономицина и монензина (все реактивы Sigma). Для идентификации поверхностных и внутриклеточных белков использовали флуоресцентно-меченные антитела производства BD Biosciences, eBioscience, Beckman Coulter, США. Для идентификации внутриклеточных белков использовали наборы для фиксации и пермеабилзации клеток (все реактивы eBioscience). Флуоресценцию клеток измеряли методом цитофлуориметрии в потоке (FACS Calibur, Becton Dickinson Immunocytometry Systems). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии

Таблица 1. Общая клинично-демографическая характеристика больных (n=43)

Показатель	Исходно
Возраст, лет	48 (40; 59)
ИМТ, кг/м ²	25,9 (22,0; 30,0)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	6 (14%)
Курение, n (%)	7 (16%)
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (42%)
САД, мм рт. ст.	120 (105; 130)
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 80)
ЧСС, уд/мин	68 (64; 72)
САVI	6,6 (6,3; 7,5)
СПВпл, м/с	12,2 (10,9; 14,8)
СПВкф, м/с	7,7 (7,2; 8,7)
цСАД, мм рт. ст.	116 (107; 141)
цДАД, мм рт. ст.	80 (74; 94)
ТИМ, мм	0,53 (0,49; 0,62)
АСБ, n (%)	11 (28%)
ОХС, ммоль/л	4,6 (4,1; 5,1)
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,6; 1,1)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,9; 3,9)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6 (0,5; 0,8)
Лп (а), мг/дл	12,8 (4,2; 27,6)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 5,9)
вчСРБ, мг/л	0,12 (0,04; 0,31)
иАПФ/БРА, n (%)	3 (7%)
Статины, n (%)	0 (0%)

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс,
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

CD45. Определяли количество Т-клеток CD3+, включая популяции CD4+ и CD8+. Тх-акт типировали как CD4+CD25lowCD127high; Трег – как Т-лимфоциты CD4+CD25highCD127low и CD4+FoxP3+. Тх1, Тх2 и Тх17 типировали как CD4+IFNgamma+, CD4+IL4+ и CD4+IL17+, соответственно. ИЛ-10-продуцирующие Т-хелперы выявляли по окрашиванию антителами против CD4 и ИЛ-10.

Статистический анализ данных

Данные в таблицах представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля) ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни, для динамики показателей зависимых переменных применяли W-критерий Вилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность АГ, статус курения и др.) использовали двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена. С целью выявления показателей-предикторов проводилось построение одно- и многофакторных моделей логистических регрессий. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8,0 и Medcalc. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Общая клинично-демографическая характеристика больных РМЖ, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

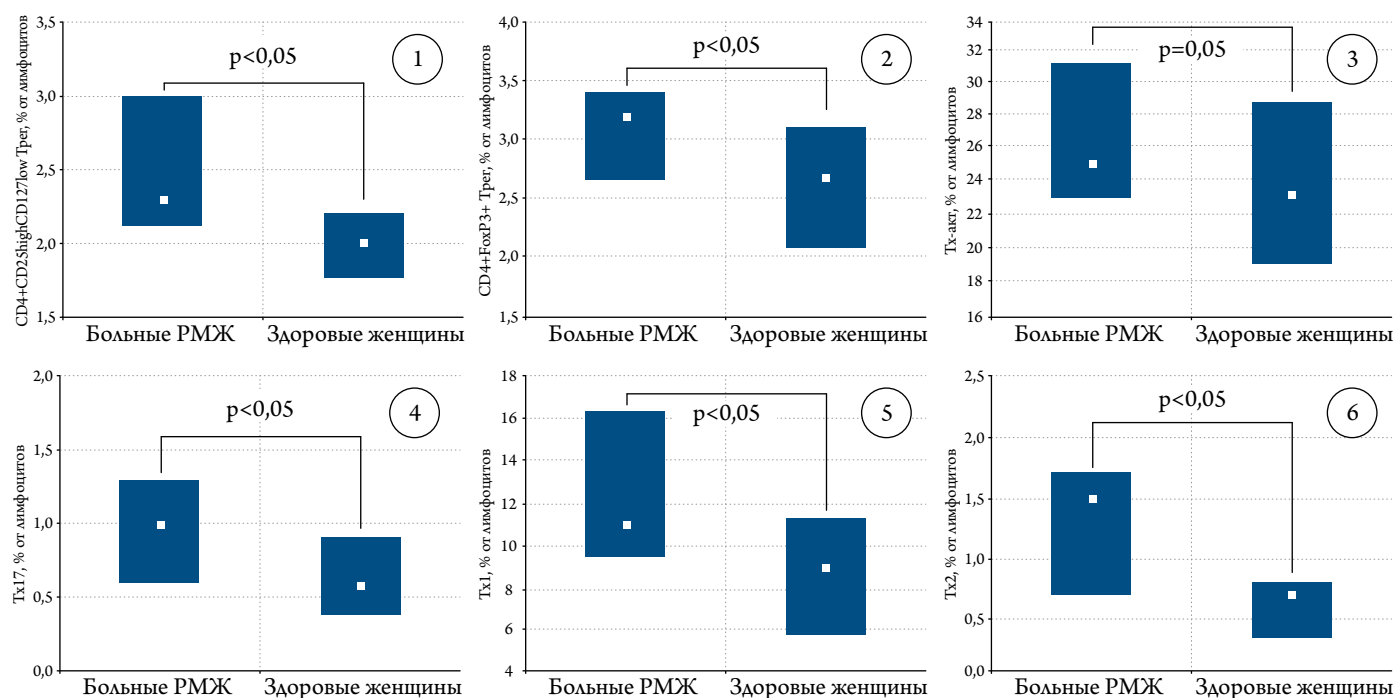
У больных РМЖ до начала противоопухолевого лечения выявлены прямые связи возраста с СПВпл, СПВкф и ТИМ ($r=0,73, 0,49$ и $0,68$; $p<0,05$), уровня ТГ со СПВпл ($r=0,32$, $p<0,05$), уровня глюкозы со СПВпл и ТИМ ($r=0,32$ и $0,41$; $p<0,05$), вчСРБ со СПВпл и ТИМ ($r=0,41$ и $0,35$; $p<0,05$).

Показатели клеточного иммунитета и их взаимосвязь с показателями жесткости артерий у больных РМЖ и здоровых женщин

Больные РМЖ и здоровые женщины были сопоставимы по возрасту – 50 (44; 61) против 50 (42; 55) лет; ИМТ – 27,8 (25,0; 29,4) против 26,9 (21,5; 27,9) кг/м²; частоте АГ – 9 (53%) против 9 (45%); курению – 2 (12%) против 0 (0%). Выявлены значимые различия по СПВпл – 12,8 (12,1; 14,8) против 12,0 (11,4; 12,7) м/с, $p<0,05$ и СПВкф – 8,1 (7,6; 8,8) против 7,2 (6,9; 7,9) м/с, $p<0,05$.

У больных РМЖ отмечалась активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций как с провоспалительными (Тх1, Тх2, Тх17, Тх-акт), так и с регуляторными свойствами (CD4+CD25highCD127low и CD4+FoxP3+

Рис. 1. Содержание показателей клеточного иммунитета у больных РМЖ и здоровых женщин: CD4+CD25highCD127low Treg (1), CD4+FoxP3+ Treg (2), Тх-акт (3), Тх17 (4), Тх1 (5), Тх2 (6).



Данные приведены как медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики, биохимические показатели больных РМЖ

Показатель	Увеличение ТИМ		Новая АСБ или увеличение имеющейся	
	нет (n=21)	есть (n=22)	нет (n=17)	есть (n=26)
Возраст, лет	47 (34; 53)	52 (42; 62) *	42 (32; 55)	50 (42; 59) #
ИМТ, кг/м ²	26,0 (21,2; 28,1)	25,6 (22,0; 30,0)	24,0 (22,0; 28,1)	26,0 (22,0; 30,0)
Анамнез ССЗ, n (%)	2 (9,5%)	4 (18%)	1 (6%)	5 (19%)
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (43%)	9 (41%)	7 (41%)	11 (42%)
САД, мм рт. ст.	120 (100; 140)	117 (110; 130)	110 (100; 120)	120 (110; 145)
ДАД, мм рт. ст.	75 (67; 85)	70 (70; 80)	70 (70; 75)	78 (70; 85)
ЧСС, уд/мин	70 (66; 78)	67 (60; 72)	67 (66; 72)	69 (64; 73)
Курение, n (%)	3 (14%)	4 (18%)	1 (6%)	6 (23%)
Гормональная терапия, n (%)	11 (52%)	14 (63%)	11 (65%)	14 (54%)
Лучевая терапия, n (%)	16 (76%)	22 (100%) *	12 (70%)	26 (100%)*
Прием статинов исходно, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Прием статинов к окончанию наблюдения, n (%)	4 (19%)	4 (18%)	1 (6%)	7 (27%)
Прием иАПФ/БРА, n (%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (6%)	3 (11%)
Лейкоциты, млн/мл	6,1 (5,0; 7,5)	5,4 (4,9; 8,3)	6,1 (4,9; 7,0)	5,7 (4,9; 8,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,8; 5,9)	5,6 (5,3; 5,8)	5,4 (5,0; 5,9)	5,6 (5,0; 5,8)
вЧСРБ, мг/л	0,12 (0,03; 0,25)	0,12 (0,04; 0,50)	0,08 (0,03; 0,31)	0,13 (0,04; 0,60)
Лп (а), мг/дл	4,9 (3,7; 17,9)	18,1 (7,4; 32,6) *	7,4 (2,6; 27,3)	15,1 (4,8; 27,6)
ОХС, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,9)	4,7 (4,2; 5,2)	4,6 (4,0; 4,7)	4,6 (4,1; 5,2)
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,6; 1,2)	0,8 (0,5; 1,0)	0,7 (0,6; 1,1)	0,8 (0,5; 1,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6 (0,5; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9; 3,6)	3,6 (3,1; 4,1)	3,4 (2,6; 3,7)	3,5 (3,1; 3,9)
ХС ЛПНП корр, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,4)	3,3 (2,8; 3,7)	3,2 (2,5; 3,6)	3,3 (2,8; 3,8)

* – p<0,05 – достоверность различий по сравнению с больными без увеличения ТИМ,

– p<0,05 – достоверность различий по сравнению с больными без появления новой АСБ/увеличения имеющейся АСБ.

Трег) по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 1). По уровню лейкоцитов и лимфоцитов, содержанию CD4+, CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, NK-клеток, ИЛ-10 продуцирующих Т-лимфоцитов больные РМЖ и здоровые женщины не различались.

По содержанию показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПНП корр.), уровню Лп (а) и аутоантител IgG и IgM против Лп (а), окЛп (а), ЛПНП и окЛПНП в крови больные РМЖ и здоровые добровольцы не различались.

В общей группе исследуемых выявлены прямые взаимосвязи содержания Тх-акт и Тх1 и СПВпл ($r=0,35$ и $r=0,47$; $p<0,05$), Тх-акт, Тх1 и Тх2 и СПВкф ($r=0,41$, $r=0,65$ и $r=0,48$; $p<0,05$).

Влияние противоопухолевой терапии на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных РМЖ

В процессе проведения противоопухолевой терапии отмечалась значимая динамика большинства изученных параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, у больных РМЖ (рис. 2). Отмечалось снижение САД, САДц, ДАДц, СПВпл и СПВкф, которое нивелировалось к окончанию адъювантной химиотерапии для некоторых из указанных параметров (САД, САДц, СПВкф). Достоверных изменений ДАД, САVI отмечено не было. Также наблюдалось временное повышение ЧСС (68 (64;72) уд/мин исходно против 78 (71;85) уд/мин к 3-му месяцу наблюдения, $p<0,05$).

Статистически значимое увеличение ТИМ наблюдалось с 9-го месяца противоопухолевой терапии и сохранялось к окончанию периода наблюдения (рис 3).

В процессе проведения противоопухолевой терапии у больных РМЖ было отмечено прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий: у 22 (51%) – увеличение ТИМ, у 26 (60%) – появление новой и/или увеличение имеющейся атеросклеротической бляшки (АСБ) (рис. 3).

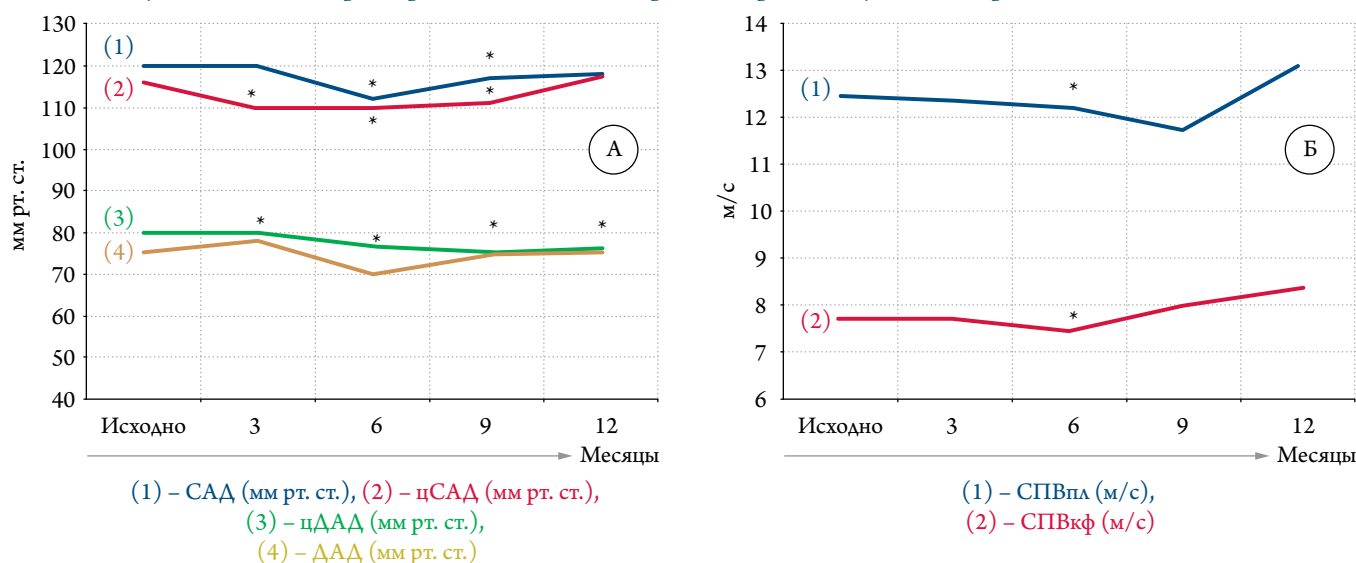
Исходная характеристика больных РМЖ с и без прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий представлена в таблице 2.

Группы больных с и без прогрессии атеросклероза брахиоцефальных артерий различались по возрасту и частоте проведения лучевой терапии. В группе больных РМЖ с увеличением ТИМ концентрация Лп (а) в плазме была значимо выше по сравнению с больными без увеличения ТИМ. В отношении традиционных ФР атеросклероза, по получаемой терапии, гемодинамическим параметрам, содержанию вЧСРБ, глюкозы и показателей липидного спектра, уровню аутоантител классов IgG и IgM против апоВ100-содержащих липопротеидов и их окисленных модификаций (данные не приведены) группы с и без прогрессии атеросклероза брахиоцефальных артерий не различались. Значимой динамики показателей липидного спектра в общей группе больных за период наблюдения не отмечалось.

Для выявления параметров, оказывающих влияние на увеличение ТИМ в процессе противоопухолевой терапии, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Увеличение ТИМ было ассоциировано с возрастом, уровнем Лп (а), а для лучевой терапии эта связь носила характер тенденции (табл. 3).

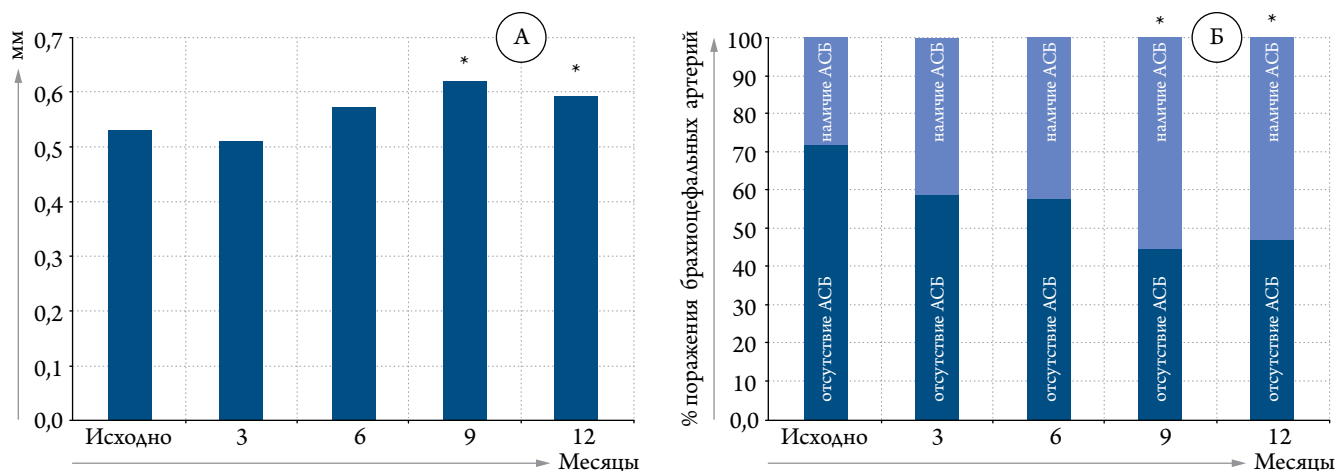
Далее был проведен двухфакторный логистический анализ с введением в модель возраста и уровня Лп (а).

Рис. 2. Динамика основных гемодинамических и характеризующих состояние сосудистой стенки параметров больных РМЖ в процессе противоопухолевой терапии



* – достоверность различий по сравнению с исходным значением параметра – $p<0,05$.

Рис. 3. Динамика ТИМ (А) и пропорция (%) больных РМЖ с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (Б) в процессе проведения противоопухолевой терапии



* – достоверность различий по сравнению с исходным значением показателя – $p < 0,05$.

Содержание Лп (а) ($\beta = 0,252$, $p > 0,05$) не сохранило свое независимое влияние на увеличение ТИМ, в то время как возраст больных ($\beta = 0,344$, $p < 0,05$) показал себя независимой детерминантой увеличения ТИМ.

Для выявления параметров, оказывающих влияние на появление новой и/или увеличение имеющейся АСБ брахиоцефальных артерий в процессе противоопухолевой терапии, также проводился однофакторный логистический анализ. Прогрессия атеросклероза была ассоциирована с возрастом больных и проведением лучевой терапии (табл. 4).

По данным двухфакторного логистического анализа, факт проведения лучевой терапии ($\beta = 0,410$, $p < 0,05$) выступил независимым предиктором прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, в то время как возраст ($\beta = 0,169$, $p > 0,05$) пациенток не являлся независимым предиктором прогрессирования атеросклероза.

Обсуждение

Мультидисциплинарный подход имеет большое значение в успешном лечении онкологических заболеваний. Наличие ССЗ у онкологического больного влияет на выбор терапевтической стратегии. Проявления сердечно-сосудистой токсичности используемых средств лечения (главным образом – лекарственных средств) способны определить возможность продолжения терапии онкологического заболевания. Наконец, отсроченные сердечно-сосудистые осложнения влияют на выживаемость после успешного лечения онкозаболевания. ССЗ и РМЖ имеют сходные ФР: возраст, табакокурение, малоподвижный образ жизни и др. Больные, получавшие лечение по поводу РМЖ, относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, однако данные об эффективности модификации сердечно-сосудистых ФР у этой катего-

Таблица 3. Параметры, влияющие на увеличение ТИМ

Показатель	Критерий	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст	≥ 48 лет	3,5	1,01–12,3	$< 0,05$
Лучевая терапия	+	15	0,7–290,6	0,07
Лп (а)	$> 12,8$ мг/дл	4,3	1,2–15,3	$< 0,05$

Лп (а) – липопротеид (а), ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Параметры, влияющие на появление новых/увеличение имеющихся АСБ

Показатель	Критерий	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст	> 48 лет	3,8	1,0–14,2	$< 0,05$
Лучевая терапия	+	23,3	1,2–455,5	$< 0,05$

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

рии больных ограничены [17]. Имеющиеся рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ССЗ у больных онкологическим заболеванием, в том числе РМЖ, ввиду недостаточного количества исследований в области кардиоонкологии носят характер согласительных документов [18–20]. Возможность экстраполяции кардиологических схем ведения на пациентов онкозаболеваниями также является предметом изучения. Однако можно с уверенностью утверждать, что в случае позднего выявления и начала лечения ССЗ могут представлять больший риск для здоровья больных РМЖ, чем сам РМЖ [21, 22]. Прогноз для жизни у больных РМЖ среднего и пожилого возраста зависит от эффективного лечения сопутствующих ССЗ, таких как СД и АГ [21]. В нашем исследовании возраст старше 48 лет являлся прогностическим фактором увеличения ТИМ (по данным двухфакторного анализа) и прогрессирования атеросклеротического поражения бра-

хиоцефальных артерий (по данным однофакторного анализа) у больных РМЖ на фоне противоопухолевой терапии.

Увеличение ТИМ является ранним маркером развития атеросклероза, и определение данного показателя используется для стратификации риска ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых событий. В литературе описаны данные о влиянии химиотерапии на ТИМ и развитие атеросклероза сонных артерий у различных онкологических больных. Так, в небольшом исследовании Kalabova Н. с соавт. [23] у больных РМЖ была продемонстрирована прогрессия атеросклероза сонных артерий под влиянием комбинированной химиотерапии (доксорубицин/циклофосфамид, паклитаксел, трастузумаб в различных комбинациях); увеличение ТИМ отмечалось через 20 ± 6 месяцев химиотерапии. Mizia-Stec К. с соавт. [8] наблюдали больных РМЖ (35–68 лет) до и после лечения антрациклинами и сообщали об увеличении ТИМ сонных артерий от $0,59 \pm 0,1$ до $0,74 \pm 0,11$ мм. В нашей работе статистически значимое увеличение ТИМ наблюдалось с 9-го месяца от начала противоопухолевой терапии. В процессе противоопухолевой терапии прогрессирование атеросклероза было отмечено более чем у половины больных РМЖ.

Хорошо известны отдаленные осложнения лучевой терапии при лечении РМЖ, такие как ИБС, поражение клапанов сердца, перикарда, кардиомиопатии и другие [18]. Они обусловлены развитием фиброза, опосредованного медиаторами воспаления [24]. Изучению развития и прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий у больных РМЖ, получавших комплексное лечение, включающее лучевую терапию, посвящено несоизмеримо меньшее количество работ. Механизмы, лежащие в основе острого повреждения и приводящие к прогрессирующему хроническому заболеванию, изучены недостаточно [25]. Важную роль в индуцированном лучевой терапией поражении сосудов играет эндотелиальная дисфункция, что сопровождается воспалением и в результате – развитием атеросклероза и стенозированием просвета артерии [25, 26], а также повышенным риском тромботических осложнений [27]. Согласно данным Halle М. с соавт. [28] лучевая терапия может оказывать влияние на сосудистую стенку посредством повышенной экспрессии провоспалительных генов (NFkB), способствующих развитию атеросклероза. По данным Louis E. L. с соавт. [29], в основе поражения сонных артерий через 10 лет и более после проведения лучевой терапии лежит окклюзия *vasa vasorum* с развитием некроза и фиброза меди, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза. Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях (подключичных, бедренных и подвздошных) [30]. В нашей работе

проведение лучевой терапии оказалось независимым предиктором прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Настоящее исследование ставило целью определить динамику атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях у больных РМЖ на фоне лечения, назначаемого с учетом молекулярного подтипа и стадии заболевания. Полагаясь на собственные и литературные данные по выявлению маркеров быстрого прогрессирования атеросклероза, мы проанализировали широкий спектр показателей, включивший, помимо традиционного липидного профиля, уровни Лп (а), аутоантител классов IgG и IgM против Лп (а) и ЛПНП и их окисленных модификаций, содержание популяций клеточного иммунитета, включая минорные субпопуляции Т-клеток как с регуляторными, так и с провоспалительными свойствами.

В ряде работ показано увеличение показателей липидного спектра на фоне проводимой химиотерапии у больных РМЖ [23, 31]. Кроме того, известно негативное влияние гормональной терапии на уровень липидов крови [32]. Мы не отметили выраженной динамики показателей липидного спектра в течение всего периода наблюдения и их предсказывающей значимости в отношении прогрессирования атеросклероза у больных РМЖ в процессе противоопухолевой терапии. Исходно ни одна из включенных больных не получала липидснижающих препараты. Всем больным со значимыми ФР развития атеросклероза или по факту прогрессирования атеросклероза был рекомендован прием статинов. Несмотря на низкую приверженность к терапии, к концу исследования статины принимали 18% больных.

Согласно данным многочисленных генетических и эпидемиологических исследований, повышенный уровень Лп (а) является независимым предиктором развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [12, 33]. Лп (а) – один из наиболее устойчивых показателей, концентрация которого генетически детерминирована. В нашем исследовании при проведении однофакторного логистического анализа продемонстрирована прогностическая значимость данного показателя в отношении увеличения ТИМ. В качестве отрезного значения Лп (а) нами была взята медиана показателя 12,8 мг/дл по общей группе. Однако при проведении двухфакторного анализа этот показатель не сохранил своей независимой значимости в отношении увеличения ТИМ. Тем не менее Лп (а) представляется перспективным для оценки риска развития атеросклероза у онкологических больных, получающих терапию с потенциальной сосудистой токсичностью. Необходимы более продолжительные исследования с включением большего числа пациентов

для определения места Лп (а) в оценке сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Адаптивный иммунитет играет важную роль в течении атерогенеза. Ранее нами была показана прогностическая роль сниженного соотношения Трег/Тх17 в отношении прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий [10, 11]. Однако в настоящем исследовании мы обнаружили тотальную иммунную активацию, т.е. повышение содержания и провоспалительных, и противовоспалительных субпопуляций Т-клеток, что, вероятно, обусловлено основным заболеванием, и в данном случае уровни изучаемых нами Т-лимфоцитов не могут быть использованы для определения риска атеросклероза. Аутоантитела к атерогенным липопротеидам являются компонентом иммунной гуморальной реакции, их окончательная роль в настоящее время точно не определена [34]. Согласно нашим данным содержание аутоантител не играет значимой роли в отношении риска прогрессии атеросклероза у больных РМЖ.

Параллельно с активацией иммунного звена мы отмечали проявления увеличения сосудистой жесткости и наблюдали положительную взаимосвязь эффекторных субпопуляций Т-клеток и СПВ, что может подтверждать гипотезу провоспалительного статуса, ассоциированного с патологическим состоянием сосудистой стенки, и субклиническим течением ССЗ у больных РМЖ.

Возможными причинами повышения жесткости артерий могут являться нарушение функции эндотелия и окислительный стресс [35, 36].

В отличие от представленных в единичных небольших работах данных о повышении СПВ, связанном с антрациклин-содержащей химиотерапией [8, 37, 38], мы не наблюдали значимой отрицательной динамики большинства характеризующих артериальную жесткость параметров при проведении комплексной терапии РМЖ. Однако представляется важным оценить динамику показателей артериальной жесткости в отдаленном периоде.

Таким образом, у больных РМЖ отмечается увеличение жесткости сосудистой стенки, которое ассоциируется с активацией эффекторных популяций Т-лимфоцитов, причем отмечается повышение содержания как проатерогенных, так и антиатерогенных субпопуляций Т-клеток. Уровень Лп (а) выше 12,8 мг/дл ассоциируется с прогрессией атеросклероза брахиоцефальных артерий, что требует проведения дальнейших исследований. По результатам настоящего исследования, возраст и лучевая терапия оказались наиболее значимыми ФР прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, ассоциированного с противоопухолевой терапией, у больных РМЖ.

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. De Moor JS, Mariotto AB, Parry C, Alfano CM, Padgett L, Kent EE et al. Cancer Survivors in the United States: Prevalence across the Survivorship Trajectory and Implications for Care. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(4):561–70. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1356
2. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review. [Internet] Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/index.html
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
4. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(6):611–35. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3809
5. Koene RJ, Prizment AE, Blaas A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
6. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
7. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):12–26. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005
8. Mizia-Stec K, Gościńska A, Mizia M, Haberka M, Chmiel A, Poborski W et al. Negatywny wpływ chemioterapii z zastosowaniem antracyklin na wielkość i funkcję rozkurczową lewej komory oraz przebudowę naczyń tętniczych. *Kardiologia Polska*. 2013;71(7):681–90. DOI: 10.5603/KP.2013.0154
9. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(2):489–95. DOI: 10.1007/s10549-014-3253-7
10. Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, Ruleva N, Masenko V, Noeva E et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):17–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088
11. Филатова А. Ю., Пылаева Е. А., Потехина А. В., Осокина А. К., Погорелова О. А., Трипотень М. И. и др. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. *Кардиология*. 2017;57(4):64–71. [Filatova A. Yu., Pylaeva E. A., Potekhina A. V., Osokina A. K., Pogorelova O. A., Tripoten M. I. et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. *Kardiologia*. 2017;57(4):64–71.]. DOI: 10.18565/cardio.2017.4.64-71
12. Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a): an important cardiovascular risk factor and a clinical conundrum. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(4):949–62. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.08.002
13. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. [Vasyuk Yu. A., Ivanova S. V., Shkolnik E. L., Kotsvskaya Yu. V., Milyagin V. A., Oleynikov V. E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice.

- Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19.]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
14. Gazdag A, Nagy EV, Erdei A, Bodor M, Berta E, Szabó Z et al. Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(2):133–42. DOI: 10.1007/s40618-014-0143-0
15. Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM (ed). *Lipoprotein(a)*. San Diego. Academic Press. 1990. pp. 151-171.
16. Афанасьева О. И., Адамова И. Ю., Беневоленская Г. Ф., Покровский С. Н. Иммуноферментный метод определения липопропротеида (а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995; 120(10):398–401. [Afanasyeva O. I., Adamova I. Yu., Benevolenskaya G. F., Pokrovskii S. N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398-401.]
17. Weaver LC, Jessup A, Mayer DK. Cancer survivorship care: Implications for primary care advanced practice nurses. *The Nurse Practitioner*. 2013;38(11):1–11. DOI: 10.1097/01.NPR.0000435784.40143.62
18. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
19. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893–911. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400
20. Чазова И. Е., Тюляндин С. А., Виценя М. В., Овчинников А. Г., Полтавская М. Г., Гиляров М. Ю. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017;14(3):6–20. [Chazova I. Ye., Tyulyandin S. A., Vitsenya M. V., Ovchinnikov A. G., Poltavskaya M. G., Gilyarov M. Yu. et al. *Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension*. 2017;14(3):6-20.]
21. Haque R, Prout M, Geiger AM, Kamineni A, Thwin SS, Avila C et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. *The American Journal of Managed Care*. 2014;20(1):86–92. PMID: 24512167
22. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2011;13(3). DOI: 10.1186/bcr2901
23. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Doležal J, Krčmová L, Kašparová M et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Medical Oncology*. 2011;28(4):1281–7. DOI: 10.1007/s12032-010-9593-1
24. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Frontiers in Oncology*. 2015;5. DOI: 10.3389/fonc.2015.00039
25. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010;76(3):656–65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064
26. Stewart FA, Heeneman S, te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M et al. Ionizing Radiation Accelerates the Development of Atherosclerotic Lesions in ApoE–/– Mice and Predisposes to an Inflammatory Plaque Phenotype Prone to Hemorrhage. *The American Journal of Pathology*. 2006;168(2):649–58. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050409
27. Yuan H, Gaber MW, Boyd K, Wilson CM, Kiani MF, Merchant TE. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: Blood–brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006;66(3):860–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.043
28. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F et al. Sustained Inflammation Due to Nuclear Factor- κ B Activation in Irradiated Human Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1227–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.047
29. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *Journal of the Canadian Association of Radiologists*. 1974;25(2):94–104. PMID: 4851025
30. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;72(4):563–8. DOI: 10.1002/ccd.21681
31. Melichar B, Kalábová H, Ungermann L, Krčmová L, Hyšpler R, Kašparová M et al. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anticancer Research*. 2012;32(9):4077–84. PMID: 22993364
32. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *American Heart Journal*. 1997;134(4):764–71. PMID: 9351746
33. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2016;30(1):87–100. DOI: 10.1007/s10557-016-6648-3
34. Witztum JL, Lichtman AH. The Influence of Innate and Adaptive Immune Responses on Atherosclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9(1):73–102. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163936
35. Kopeć G, Podolec P, Podolec J, Rubiś P, Żmudka K, Tracz W. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):250–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.003
36. Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart Journal*. 2005;57(3):226–32. PMID: 16196179
37. Chaosuwanakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence Jet al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):166–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8527
38. Daskalaki M, Makris T, Vassilakopoulos T, Moyssakis I, Siakantaris M, Angelopoulou M et al. Effects of anthracyclines on aortic distensibility in patients with lymphomas: a prospective study. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2014;55(3):191–6. PMID: 24862610

Материал поступил в редакцию 15/07/2018

Протасов В. Н.¹, Нарусов О. Ю.¹, Скворцов А. А.¹, Протасова Д. Е.²,
Кузнецова Т. В.¹, Петрухина А. А.¹, Масенко В. П.¹, Терещенко С. Н.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

МНОГОМАРКЕРНЫЙ ПОДХОД В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, стратификация риска, растворимый рецептор ST2, NT-proBNP, многомаркерный подход

Ссылка для цитирования: Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В., Петрухина А. А. и др.

Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(1S):53–64

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение прогностического значения различных биомаркеров и их комбинаций у пациентов, перенесших декомпенсацию хронической сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены 159 пациентов, госпитализированных с клинической картиной острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ), копептина, растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа (sST2), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и галектина-3. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации ОДСН, декомпенсацию сердечной недостаточности с необходимостью внутривенного введения диуретиков и остановку кровообращения с успешной реанимацией. **Результаты.** В течение года наблюдения ККТ достигли 56 (35,2%) пациентов. Всего было зарегистрировано 78 (49,1%) ССО. В период пребывания в стационаре у больных с ОДСН наблюдалось достоверное снижение концентраций sST2, NT-proBNP, галектина-3, копептина и вчТрТ. С помощью ROC-анализа выявлена достоверная связь между концентрациями NT-proBNP, sST2, копептина и вчТрТ, определенными при выписке пациентов, и риском развития ККТ за год наблюдения после ОДСН. Площадь под кривой (AUC) составила 0,733 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,645 до 0,820; $p < 0,0001$), 0,772 (при 95% ДИ от 0,688 до 0,856; $p < 0,0001$), 0,735 (при 95% ДИ от 0,640 до 0,830; $p < 0,0001$) и 0,659 (при 95% ДИ от 0,553 до 0,764; $p = 0,005$) соответственно. У пациентов, не достигших за время пребывания в стационаре отрезных значений NT-proBNP ≤ 1696 пг/мл, sST2 $\leq 37,8$ нг/мл, копептина $\leq 28,31$ пмоль/л и вчТрТ $\leq 28,37$ пмоль/л, риск неблагоприятных исходов в течение года был более высоким, относительный риск (ОР) составил соответственно 2,96 (при 95% ДИ от 1,61 до 5,42; $p < 0,0001$), 4,31 (при 95% ДИ от 2,34 до 7,93; $p < 0,0001$), 3,06 (при 95% ДИ от 1,59 до 5,89; $p < 0,0001$) и 2,19 (при 95% ДИ от 2,12 до 4,27; $p = 0,014$). По данным регрессионного анализа Кокса, самый высокий риск развития ККТ был у больных, имеющих 3 повышенных маркера и более (ОР 6,6 при 95% ДИ от 3,584 до 12,158; $p < 0,0001$), промежуточный – у пациентов с двумя повышенными маркерами, а самый низкий – у пациентов, не имеющих повышения маркеров или с повышением только одного (ОР 0,11 при 95% ДИ от 0,049 до 0,241; $p < 0,0001$). В анализе выживаемости Каплана–Майера все 3 группы статистически значимо различались между собой. По данным анализа реклассификации, максимальным прогностическим значением обладает комбинация концентраций sST2 и NT-proBNP, определенных при выписке из стационара, превосходящая значения изолированного уровня NT-proBNP (индекс реклассификации –8,1%). В то же время значения только sST2 лишь незначительно уступают комбинации sST2 и NT-proBNP – индекс реклассификации составил минимальные –1,9%. **Выводы.** Наличие у пациента любых 3 биомаркеров и более со значениями выше пороговых на момент выписки из стационара свидетельствует об очень высоком риске развития неблагоприятных исходов после ОДСН. Для определения долгосрочного прогноза у больного с ОДСН наиболее целесообразно определение концентраций sST2 и NT-proBNP при выписке из клиники. Определение значений только sST2 лишь незначительно уступает комбинации sST2 и NT-proBNP. Максимальный риск смерти от ССО/повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2 $\geq 37,8$ нг/мл и NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл при выписке из стационара.

Protasov V. N.¹, Narusov O. Yu.¹, Skvortsov A. A.¹, Protasova D. E.²,
Kuznetsova T. V.¹, Petrukhina A. A.¹, Masenko V. P.¹, Tereshchenko S. N.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry

of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

² – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia

MULTIMARKER APPROACH IN RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE

Keywords: decompensated chronic heart failure; risk stratification; soluble ST2 receptor; NT-proBNP; multimarker approach

For citation: Protasov V.N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A., Protasova D. E., Kuznetzova T. V., Petrukhina A. A. et al.

Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologiia*. 2019;59(1S):53–64

SUMMARY

Purpose: to study prognostic value of various biomarkers and their combinations in patients who survived decompensation of chronic heart failure. **Materials and methods.** Patients (n=159) who were hospitalized with diagnosis of heart failure (HF) decompensation were included in a prospective single-center study. Examination on admission and the day of hospital discharge, included measurement of concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity troponin T (hsTnT), copeptin, soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), kopetin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and galectin-3. The combined primary endpoint comprised cardiovascular (CV) death, first hospitalization because of HF heart failure decompensation, episodes of HF deterioration which required additional i/v diuretics, and CV death with successful resuscitation. **Results.** During one-year follow-up 56 pts (35.2%) reached the combined primary endpoint. There were 78 (49.1%) cardiovascular events. During hospitalization, patients with the decompensation of heart failure experienced a decrease of sST2, NT-proBNP, galectin-3, kopetin, hsTnT and an insignificant increase of NGAL. ROC analysis identified significant relation between concentrations of NT-proBNP, sST2, copeptin and, to a lesser degree, hsTnT, determined at hospital discharge, and risk of combined primary endpoint during 1-year follow-up: area under the curve (AUC) was 0.733 [95% CI 0.645–0.820], $p < 0.0001$, 0.772 [95% CI 0.688–0.856], $p < 0.0001$, 0.735 [95% CI 0.640–0.830], $p < 0.0001$, and 0.659 [95% CI 0.553–0.764], $p = 0.005$, respectively. Patients who during hospitalization did not achieve cut-off values of NT-proBNP ≤ 1696 ng/ml, sST2 ≤ 37.8 ng/ml, copeptin ≤ 28.31 pmol/L and hsTnT ≤ 28.37 ng/ml, had higher risk of reaching adverse events during 1 year; OR and 95% CI were 2.96 [1.61, 5.42] $p < 0.0001$, 4.31 [2.34, 7.93] $p < 0.0001$, 3.06 [1.59, 5.89] and 2.19 [2.12, 4.27]), respectively. According to Cox regression analysis, risk of the combined primary end point was the highest in patients with 3 or more elevated markers (OR = 6.6 [3.584, 12.158], $p < 0.0001$), average in patients with 2 elevated markers (OR = 1.123 [0.51, 2.48]), $p = 0.7$), and the lowest in patients with no markers increase or increase of only one marker (OR = 0.11 [0.049, 0.241], $p < 0.0001$). In the Kaplan-Meier survival analysis all three groups were statistically different. In order to identify the most prognostically strong model, a reclassification analysis was performed. According to this analysis, the combination of sST2 and NT-proBNP concentrations determined at hospital discharge, exceeded one NT-proBNP (reclassification = -8.1%). At the same time, predictive value of only sST2 just insignificantly less than value of sST2 and NT-proBNP combination (reclassification = -1.9%). **Conclusion.** Patients with three and more elevated markers at hospital discharge have high risk of adverse events. The biggest prognostic value has combination of sST2 and NT-proBNP concentrations. In order to determine the long-term prognosis of a patient with HF decompensation, it is sufficient to measure concentrations of sST2 and NT-proBNP at hospital discharge. Alternatively, it is possible to limit to sST2 only, which is just insignificantly inferior to the sST2 and NT-proBNP combination. Patients with concentrations of sST2 ≥ 37.8 ng/ml and NT-proBNP ≥ 1696 ng/ml at hospital discharge have maximal 1 year risk of death due to recurrent HF decompensation.

Сердечная недостаточность (СН) – одна из важнейших проблем мирового здравоохранения [1–11]. По данным Европейского общества кардиологов, 1–2% взрослого населения экономически развитых стран имеют СН, а среди лиц старше 70 лет этот показатель достигает 10% и более [8]. В Российской Федерации, по результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, около 7% населения (7,9 млн человек) имеют хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [9].

Несмотря на очевидные успехи в лечении, достигнутые за последние 30 лет, внедрение в практику новых препаратов и современных технологий, смертность больных с ХСН по-прежнему остается высокой – 5-летняя выживаемость составляет около 50% [5, 10, 11]. Наиболее высокий риск повторной госпитализации и смерти от СН наблюдается в группе больных, перенесших декомпенсацию СН. В этой группе пациентов смертность в течение года, по данным разных авторов, колеблется от 17,4 до 23,2%, а с учетом госпитальной летальности достигает 29% [5, 10, 11]. При этом частота повторных госпитализаций в течение первых 30 дней после выписки из стационара составляет 20–25% [12].

Индивидуализация лечения требует точной стратификации риска, имеющегося у пациента, с целью своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий. Клинико-инструментальные факторы риска, в том числе высокий функциональный класс (ФК) ХСН, показатели общепринятых лабораторных исследований, низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обладают недостаточной прогностической способностью [13–15]. Развитие биомаркерной диагностики позволило существенно улучшить стратификацию и прогнозирование риска у пациентов с СН. Появление за последние годы большого числа новых биомаркеров, помимо натрийуретических пептидов, значительно расширяет возможности в стратификации риска у больных с ХСН.

Ряд исследований продемонстрировали, что еще более эффективным может быть многомаркерный подход, с использованием различных наборов биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза СН [16–19]. Однако вопрос о том, какая их комбинация позволяет наиболее точно прогнозировать неблагоприятные исходы, остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении [20].

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностического значения современных биомаркеров и их комбинаций у пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 159 пациентов старше 18 лет с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ <40%, последовательно госпитализированных с января 2012 г. по февраль 2015 г. Диагностика декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с современными стандартами и рекомендациями [8, 21–23]. Исследование было одобрено Комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии (ИКК) им. А. А. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных составил $63,1 \pm 11,4$ лет. ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца – ИБС (59,1%), артериальной гипертонией с развитием «гипертонического сердца» (25,8%) и дилатационной кардиомиопатией (15,1%). ФВ ЛЖ у всех включенных в исследование была значительно снижена (средняя $28 \pm 6,2\%$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Исследование являлось проспективным, одноцентровым. Обследование больных с определением концентраций панели маркеров: N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого рецептора ST2 (sST2), копептина, высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ), галектина-3 и липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL), выполняли исходно при поступлении больного в стационар и после компенсации симптомов СН при выписке из стационара. Период наблюдения составил 12 мес после выписки.

Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть больных от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения диуретиков парентерально в амбулаторных условиях, а также остановку кровообращения с успешной реанимацией.

Обычное клиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, выраженности отека, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), анализов крови, электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенограммы органов грудной клетки.

ФК ХСН определяли в соответствии с классификацией Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.). Для более объективной оценки использовали тест 6-мин ходьбы.

Таблица 1. Исходная характеристика больных (при поступлении в стационар)

Параметр	Значение
Возраст, годы	$63,1 \pm 11,4$
Мужской пол	114 (71,6%)
Этиология ХСН	
• Артериальная гипертония	41 (25,8%)
• ИБС	94 (59,1%)
• ДКМП	24 (15,1%)
Анамнез	
• Имплантация ЭКС	21 (13,7%)
• Имплантация ресинхронизирующего устройства	15 (9,4%)
• Имплантация КВД	10 (6,3%)
• АКШ	18 (11,3%)
• ЧКВ со стентированием	38 (23,9%)
Факторы риска:	
• СД, 2-й тип	52 (32,7%)
• ОНМК	30 (18,8%)
• ФП, постоянная форма	63 (39,6%)
• Курение	41 (25,7%)
• Ожирение	30 (18,8%)
Клинико-функциональные параметры	
• САД, мм рт. ст.	$118,0 \pm 13,3$
• ДАД, мм рт. ст.	$71,4 \pm 12,1$
• ЧСС, уд/мин	$79,63 \pm 15,5$
• КДО ЛЖ, мл	$223,5 \pm 66,4$
• КСО ЛЖ, мл	$149,5 \pm 56,2$
• ФВ ЛЖ, %	$28,0 \pm 6,2$
• Оценка по ШОКС, баллы	$10,04 \pm 2,2$
• ХСН II ФК	76 (47,8%)
• ХСН IV ФК	83 (52,2%)
Лабораторные показатели	
• Креатинин, мкмоль/л	$99,6 \pm 31,4$
• Мочевина, ммоль/л	$12,7 \pm 2,7$
• СКФ, мл/мин	$70,7 \pm 21,7$
• Гемоглобин, г/л	$120,7 \pm 2,7$
• NT-proBNP, пг/мл	$3615,5 [1578,0; 6289,3]$
Лечение	
• Ингибиторы АПФ	135 (84,9%)
• БРА	24 (15,1%)
• β -адреноблокаторы	152 (95,6%)
• АМКР	141 (88,6%)
• Дигоксин	38 (23,9%)
• Петлевые диуретики	158 (99,3%)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), непараметрические данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], параметрические – как $M \pm sd$; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КВД – кардиовертер-дефибриллятор; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ЭКС – электрокардиостимулятор; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Трансторакальную эхокардиографию с тканевой миокардиальной доплерографией выполняли на ультразвуковом сканере Philips iE-33, кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу дисков. Определение конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, объема левого предсердия выполняли в апикальной четырехкамерной позиции. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измеряли параметры трансмитрального диастолического потока (Е/А), А-Аг, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измеряли в режиме тканевой миокардиальной доплерографии и использовали для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю Е/Е'.

Всем пациентам проводили исследование активности следующих биомаркеров: NT-proBNP, вчТрТ, NGAL, копейтин, галектин-3, sST2. Кровь из локтевой вены брали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови), и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре 4°C. Надосадочную жидкость в объеме 500 мкл разливали в отдельные микропробирки типа Eppendorf, пробы замораживали и хранили при температуре -70°C.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNPII и TroponinThs («Roche»). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35 000 пг/мл, для тропонина Т: 3–10 000 пг/мл (норма ≤3,0 пг/мл).

Определение концентрации копейтина выполняли иммунофлуориметрическим методом, основанным на технологии TRACE, на анализаторе Kryptor Compact Plus («Brahms», Германия) с помощью набора реагентов для определения С-концевого фрагмента прогормона аргинина-вазопрессина (СТ-proAVP) – копейтина «БРАМС Копейтин К-050» («TermoFisherScientific», Германия). Измеряемый диапазон 4,8–1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Определение концентрации галектина-3 выполняли с помощью иммуноферментного анализа. Технология была аналогична методу, примененному для оценки NGAL. Использовали коммерческие наборы Human Galectin-3 Platinum Elisa («eBioscience», США). Чувствительность тест-системы составила 0,12 нг/мл.

Определение концентрации растворимого ST2-рецептора проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2 (Critical Diagnostics Presage®ST2 Assay; каталожный №BC-1065E), который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению вышеописанных биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений ST2: 2–200 нг/мл.

Определение концентрации NGAL в сыворотке крови выполняли с помощью набора BioVendorHumanLipocalin-2/NGAL ELISA, работающего по принципу иммуноферментного анализа. Чувствительность данного метода 0,02 нг/мл (диапазон 0,3–10 нг/мл).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistic 18 и Microsoft Excel. Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (М) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) при нормальном распределении либо в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей [25-й; 75-й] при ненормальном распределении. Критические значения уровня значимости принимали равными 5%. Нормальным считали распределение, у которого критерий отклонения Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. В корреляционном анализе для параметрических показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных – коэффициент Спирмена. Аналитическую статистику выполняли с использованием парного и непарного критерия t Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов и/или знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (р) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий. Отрезные значения концентрации маркеров, а также определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа. Прогноз оценивали с использованием регрессионного анализа. Анализ выживаемости и многомерную статистику выполняли с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана–Майера. Расчет остаточного индекса реклассификации (Net Reclassification Indices) проводили по формуле:

$$NRI = NRI_{event} + NRI_{nonevent}, где \\ NRI_{event} = P_{(up/event)} - P_{(down/event)}; \\ NRI_{nonevent} = P_{(down/nonevent)} - P_{(up/nonevent)} [24, 25].$$

Таблица 2. Динамика концентраций маркеров за период пребывания в стационаре в группе наблюдения

Маркер	Исходно	При выписке	p	Δ, %
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 [1578,0; 6289,3]	2179,0 [995,4; 4383,0]	<0,0001	-37,56±19,2
Галектин-3, нг/мл	14,2±3,8	12,7±3,7	<0,0001	-12,97±11,4
Копептин, пмоль/л	40,61 [29,1; 48,9]	28,72 [20,0; 37,5]	<0,0001	-25,9±18,2
sST2, нг/мл	60,49 [41,9; 92,9]	38,43 [24,7; 63,7]	<0,0001	-29,9±19,9
NGAL, нг/мл	62,35 [43,0; 87,5]	72,05 [47,5; 98,2]	0,077	8,19±28,7
вчТрТ, пг/мл	29,95 [21,8; 49,6]	28,37 [21,3; 46,6]	<0,0001	-10,61 [-19,71; -5,36]

Непараметрические данные представлены как Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], параметрические – как $M \pm sd$. Здесь и далее: NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; sST2 – растворимый рецептор подавления туморогенности 2; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов; вчТрТ – высокочувствительный тропонин Т.

Таблица 3. Данные ROC-анализа для концентраций маркеров при поступлении и при выписке из стационара

Маркер	AUC поступление	95% ДИ	p	AUC выписки	95% ДИ	p
NT-proBNP	0,695	От 0,608 до 0,783	<0,0001	0,733	От 0,645 до 0,820	<0,0001
Копептин	0,677	От 0,575 до 0,778	0,002	0,735	От 0,640 до 0,830	<0,0001
вчТрТ	0,663	От 0,567 до 0,758	0,001	0,659	От 0,553 до 0,764	0,005
sST2	0,704	От 0,615 до 0,793	<0,0001	0,772	От 0,688 до 0,856	<0,0001

Здесь и в табл. 4, 5: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Биомаркеры в качестве предикторов неблагоприятного прогноза в долгосрочном периоде (однофакторный анализ в модели пропорционального риска Кокса)

Фактор	Отрезное значение	ОР	95% ДИ	p
NT-proBNP	1696 пг/мл	2,96	От 1,61 до 5,42	<0,0001
Копептин	28,31 пмоль/л	3,06	От 1,59 до 5,89	<0,0001
вчТрТ	28,37 пг/мл	2,19	От 2,12 до 4,27	0,014
sST2	37,8 нг/мл	4,31	От 2,34 до 7,93	<0,0001

Здесь и в табл. 5: ОР – относительный риск.

Результаты

За 12 мес наблюдения произошло 78 (49,1%) различных ССО. Достигли ККТ исследования 56 (35,2%) больных. От ССО умерли 25 (16,4%) пациентов, в 1 случае была зарегистрирована клиническая смерть с успешной сердечно-легочной реанимацией, всего было 47 (20,7%) повторных госпитализаций по поводу СН, у 10 (6,2%) больных развилась декомпенсация, потребовавшая амбулаторного внутривенного введения диуретиков. Выбывших по немедицинским причинам и отклонений от протокола не было.

Повторная декомпенсация или госпитализация по поводу СН/смерть от ССО чаще наблюдались у пациентов, исходно находящихся в более тяжелом состоянии, имевших высокий ФК ХСН, более высокую оценку по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, низкий уровень систолического АД и гемоглобина в крови. Эти больные имели значительно более высокие исходные концентрации изучаемых маркеров, чаще получали ресинхронизирующую терапию, им чаще выполняли имплантацию различных

устройств (электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) и более чем в 3 раза чаще получали терапию дигоксином по сравнению с группой больных, не достигших ККТ.

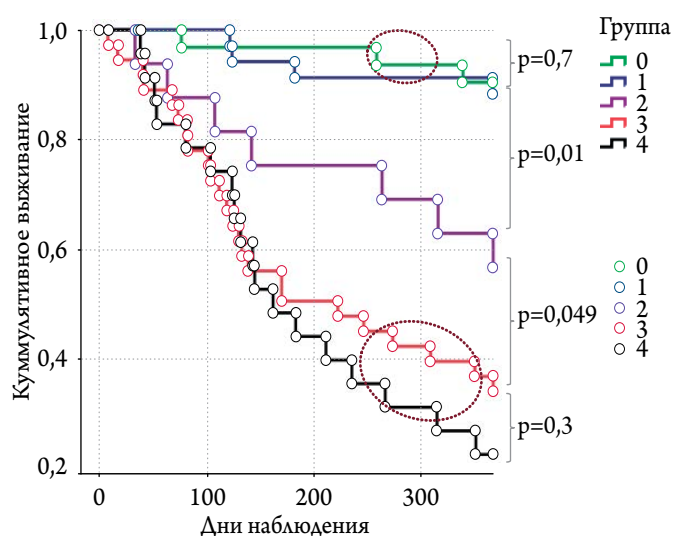
Изменение концентрации маркеров за период пребывания в стационаре

Средний период пребывания больных в стационаре составил $13,4 \pm 2,12$ дня. На момент включения пациентов в исследование концентрации всех изучаемых маркеров были высокими, после компенсации симптомов СН в день выписки из стационара они также оставались повышенными. Однако на фоне активной терапии произошло значительное снижение концентраций NT-proBNP, галектина-3, вчТрТ, копеptина, sST2. Наибольшие изменения концентраций отмечались у NT-proBNP, копеptина и sST2. В то же время наблюдалась тенденция к повышению уровня NGAL, что, вероятнее всего, связано с альтерацией эпителия почечных канальцев на фоне активной терапии, включающей высокие дозы петлевых диуретиков и блокаторов минералокортикоидных рецепторов (табл. 2).

Таблица 5. Риск неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде в зависимости от группы повышения маркеров (данные регрессионного анализа Кокса)

Группа	ОР	95% ДИ	р
0	0,145	От 0,045 до 0,464	0,001
1	0,193	От 0,070 до 0,533	0,002
2	1,235	От 0,584 до 2,610	0,5
3	2,987	От 1,755 до 5,085	<0,0001
4	3,416	От 1,921 до 6,076	<0,0001

Рис. 1. Выживаемость пациентов с СН в зависимости от количества повышенных маркеров



По данным корреляционного анализа при поступлении наблюдалась достоверная связь между уровнями NT-proBNP и копептина, вчТрТ, sST2 ($r=0,62$; $0,31$ и $0,49$ соответственно; $p<0,01$), копептина и вчТрТ, NGAL, sST2 ($r=0,3$; $0,37$ и $0,51$ соответственно; $p<0,01$), копептина и галектина-3 ($r=0,25$; $p<0,05$). К моменту выписки из стационара обращает на себя внимание тенденция к ослаблению корреляции между уровнями NT-proBNP и sST2 ($r=0,4$; $p<0,01$), а также тенденция к увеличению коэффициента корреляции между уровнями sST2 и вчТрТ ($r=0,38$; $p<0,01$), sST2 и копептина ($r=0,53$; $p<0,01$).

Оценка прогностической значимости маркеров

С целью определения возможной прогностической значимости все маркеры были протестированы в ROC-анализе, по результатам которого была выявлена достоверная связь между неблагоприятным исходом и концентрациями NT-proBNP, копептина, вчТрТ и sST2. При этом концентрации NT-proBNP, копептина и sST2, определенные после компенсации СН, обладали большей прогностической силой по сравнению с концентрациями этих маркеров на момент поступления (табл. 3).

По данным ROC-анализа и однофакторного анализа в моделях пропорционального риска Кокса, концентрации NT-proBNP, копептина, вчТрТ и sST2 проявили себя в качестве предикторов неблагоприятного прогноза, в отличие от концентраций галектина-3 и NGAL, которые были исключены из дальнейшего анализа. Риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл (относительный риск – ОР 4,31 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,34 до 7,93; $p<0,0001$), копептина $\geq 28,31$ пмоль/л (ОР 3,06 при 95% ДИ от 1,59 до 5,89; $p<0,0001$), NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл (ОР 2,96 при 95% ДИ от 1,61 до 5,42; $p<0,0001$) и вчТрТ $\geq 28,37$ пг/мл (ОР 2,19 при 95% ДИ от 2,12 до 4,27) при выписке из клиники (табл. 4).

Достоверных различий по прогностической значимости между моделями, включающими sST2, NT-proBNP, копептин, выявлено не было, хотя отмечалась тенденция к повышению этого показателя при использовании sST2. ВчТрТ уступал перечисленным трем маркерам в отношении прогнозирования наступления ККТ. Подробно анализ этих данных был нами изложен ранее [26–28].

Применение многомаркерного подхода в долгосрочной стратификации риска у пациентов, перенесших острую декомпенсацию СН (ОДСН)

В дальнейшем мы попытались стратифицировать риск у пациентов, опираясь только на концентрации 4 маркеров, определенных при выписке и обладающих прогностической значимостью, по данным проведенного анализа (NT-proBNP, копептин, sST2 и вчТрТ). Повышенным считался уровень биомаркера, превышающий соответствующее отрезное значение. На основании этого признака все пациенты были разделены на 5 групп (от 0 до 4) в соответствии с количеством повышенных биомаркеров. По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено увеличение ОР в зависимости от количества введенных в модель маркеров. Минимальным (ОР 0,145 при 95% ДИ от 0,045 до 0,464; $p=0,001$) он был в группе 0, в которую вошли пациенты, достигшие за период пребывания в стационаре снижения концентрации всех 4 маркеров ниже пороговых значений, в то время как группа 4 имела максимальный ОР (3,416 при 95% ДИ от 1,921 до 6,076; $p<0,0001$) развития ККТ (табл. 5).

Таким образом, чем большее количество биомаркеров со значениями концентрации выше отрезных значений определяется у больных с ОДСН к моменту выписки из стационара, тем выше риск развития ССО в долгосрочном периоде.

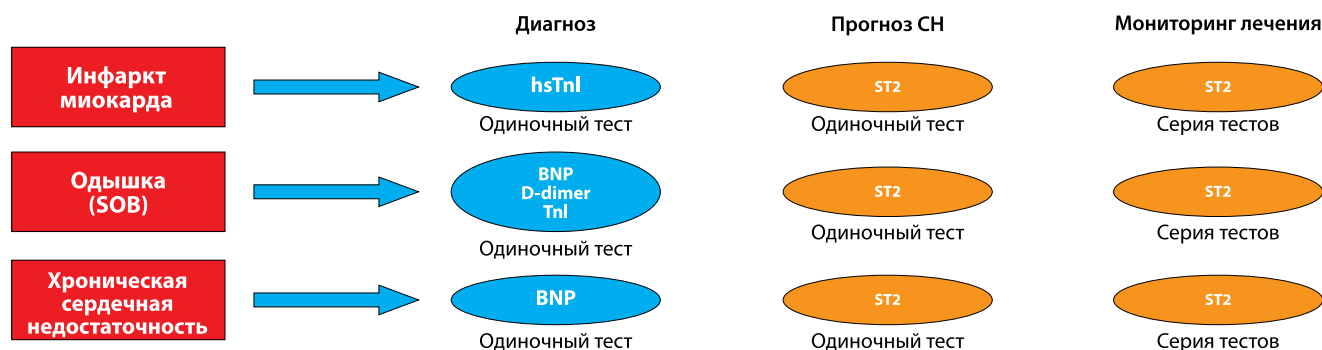
По результатам анализа Каплана–Майера было выявлено закономерное расхождение кривых выживаемости



CRITICAL
DIAGNOSTICS

ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

- **ST2** – маркер ремоделирования желудочков и фиброза сердца
- Прогноз развития неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности (СН)
- Стратификация риска развития СН у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Прогноз развития ССЗ в будущем в популяции в целом
- Мониторинг эффективности лечения СН
- Клиническое преимущество в прогнозировании СН по сравнению с BNP и NT-proBNP
- Экономическая эффективность при длительном лечении
- **ST2** входит в национальных стандарты США по ведению пациентов с СН (с 2013 года)
- Уровень **ST2** не зависит от пола пациента, острых состояний, сопутствующих заболеваний
- Тест-системы в ИФА и экспресс форматах



для всех 5 групп пациентов, однако обращает на себя внимание, что кривые для групп 0 и 1, как и для групп 3 и 4, не имели статистически значимых различий (рис. 1).

Учитывая отсутствие между указанными группами статистически значимых различий, мы перераспределили пациентов в 3 группы. В группу 1 были включены больные, у которых к моменту выписки из стационара удалось достичь снижения концентраций ниже отрезного значения всех включенных в анализ маркеров или наблюдалось повышение значений выше отрезного уровня только одного из них. ОР развития ККТ в этой группе был минимальным – 0,11 (при 95% ДИ от 0,049 до 0,241; $p < 0,0001$). Группу 2 составили больные, у которых было найдено повышение концентрации выше определенного уровня любых 2 маркеров (ОР 1,123 при 95% ДИ от 0,51 до 2,48; $p = 0,7$). В группу 3 вошли пациенты, имевшие любые 3 и более маркеров со значениями выше отрезных к моменту выписки из стационара. Эта группа отличалась самым высоким ОР развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения (6,6 при 95% ДИ от 3,584 до 12,158; $p < 0,0001$).

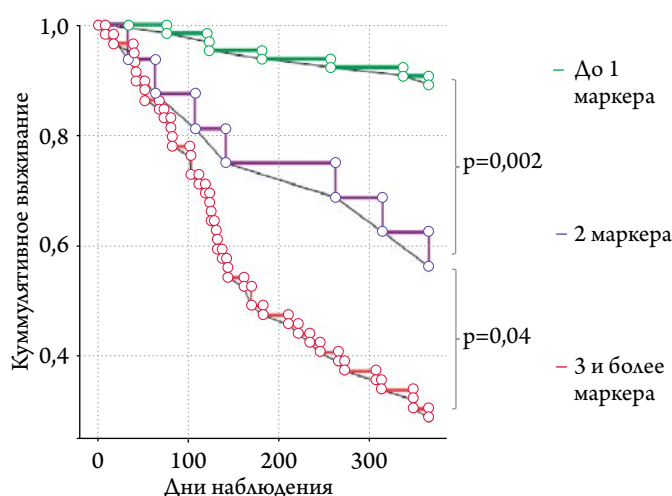
При проведении анализа выживаемости Каплана–Майера все 3 группы статистически значимо различались между собой (рис. 2).

Реклассификация

Как было продемонстрировано, наличие у пациента 3 и более маркеров со значениями выше отрезных при выписке из стационара является свидетельством крайне неблагоприятного прогноза после ОДЧН. Однако в клинической практике использование большого количества показателей затруднительно. В связи с этим в целях уменьшения набора маркеров до эффективного минимума нами был проведен дополнительный анализ, направленный на выявление наиболее сильной комбинации для стратификации риска, включающей не более 2 маркеров. С учетом ранее полученных данных для этого анализа были отобраны NT-proBNP, sST2 и копептин, как наиболее надежные предикторы риска в нашем исследовании. В расчет включали концентрации маркеров, измеренные при выписке. Для выявления возможных различий потенциальных моделей в прямом сравнении и его количественного выражения мы прибегли к анализу реклассификации.

Реклассификация применяется для выявления преимуществ в стратификации «нового» теста по сравнению со «старым» [24]. Остаточный индекс реклассификации рассчитывали по методу, основанному на сравнении двух условных тестов, учитывающих положительную и отрицательную прогностическую значимость двух сравниваемых моделей. Остаточный индекс реклассификации имеет положительное значение, если новая модель

Рис. 2. Выживаемость пациентов с СН в зависимости от количества повышенных маркеров



обеспечивает правильную реклассификацию пациентов по сравнению со старой моделью, т.е. пациентов группы высокого риска относит в высокий риск, а группы низкого – в низкий; отрицательное значение показывает, что новая модель ошибочно стратифицирует пациентов группы высокого риска в низкий, а индекс, равный 0, означает отсутствие преимуществ «новой» модели перед «старой».

Анализ показал, что наибольшей прогностической силой обладает комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенных в момент выписки пациента из стационара. Эта модель значительно превосходит как изолированное значение копептина, так и комбинацию значений копептина с sST2 или NT-proBNP – реклассификация составила соответственно 5,9 и 7,3%. Важно, что комбинация значений sST2 или NT-proBNP с копептином не улучшала, а ухудшала прогностическую ценность исходной модели, и только значения концентрации sST2 при выписке более точно стратифицировали риск пациентов после ОДЧН. Более того, модель, включающая значения концентрации только sST2, практически не уступала комбинации маркеров NT-proBNP+sST2 (реклассификация составила –1,9%), в то время как для модели со значениями концентрации NT-proBNP реклассификация составила весомые –8,1% против исходной комбинации (табл. 6).

Дополнительно мы провели сравнение наиболее информативной модели – NT-proBNP + sST2, концентрация маркеров которой определялась при выписке, с такой же комбинацией при поступлении в стационар. Анализ подтвердил преимущество использования показателей при выписке – реклассификация составила весомые 18%.

Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке про-

гноза у больных после перенесенной декомпенсации СН. Для этого нами были изучены новые биомаркеры СН, использованы различные варианты анализа для стратификации риска у больных после ОДСН. Представленное исследование имеет ряд особенностей, которые, на наш взгляд, позволяют протестировать спектр включенных маркеров. Во-первых, в работу включались только больные с декомпенсированной СН, диагноз которой был установлен ранее, при этом исключались пациенты с клинической картиной СН de novo. Во-вторых, все пациенты имели значительно сниженную систолическую функцию ЛЖ, что свидетельствует о высоком риске развития ССО в течение ближайшего года с момента выписки их из стационара. И, наконец, концентрации биомаркеров определялись дважды за время пребывания в стационаре – при поступлении и при выписке.

Ранее мы подробно изложили анализ полученных данных в отношении прогностической ценности ряда биомаркеров и их комбинаций [26–28]. Самую высокую информативность имели концентрации sST2, NT-proBNP и копептина, определенные после достижения компенсации, а также степень снижения уровня sST2 за время пребывания в стационаре (Δ sST2). Важно подчеркнуть, что несмотря на отсутствие достоверных различий по прогностической значимости этих показателей, использование концентрации sST2, в том числе в комбинации с NT-proBNP или Δ sST2, выглядело наиболее перспективным.

В настоящее время многомаркерный подход в стратификации риска и оценке прогноза у пациентов с СН представляет большой интерес и активно изучается в связи с наличием потенциальных преимуществ по сравнению с ныне существующими моделями оценки прогноза. В исследовании MARKED (Multi mARKEr Emergency Dyspnea) [29] с использованием широкого спектра панели маркеров (высокочувствительный С-реактивный

белок, вчТрТ, цистатин С, NT-proBNP, галектин-3) впервые было продемонстрировано, что с увеличением количества повышенных маркеров наблюдался прогрессивный рост смертности от сердечно-сосудистых причин в кратко- и среднесрочном периоде.

В нашем исследовании был использован другой набор маркеров, выборка пациентов также отличалась от таковой в приведенной выше работе. Тем не менее в результате получены те же тенденции в виде прогрессивного роста ОР в зависимости от количества показателей, превышающих отрезные значения концентрации изученных биомаркеров. Таким образом, многомаркерная стратегия обеспечивает достаточно точный прогноз у больного СН. Однако на практике использование большого количества показателей невозможно. Поэтому актуальным представляется определение максимум 2 маркеров, позволяющих наиболее точно стратифицировать риск у пациентов с ХСН.

В настоящей работе мы использовали метод реклассификации, позволяющий напрямую сравнить прогностическую силу различных моделей. Результаты исследования демонстрируют большие возможности sST2 в стратификации риска у пациентов с ХСН, перенесших декомпенсацию. Оказалось, что по прогностической способности sST2 не только не уступает, но и превосходит традиционные маркеры риска, включая NT-proBNP у больных с декомпенсированной СН. Самой информативной в отношении риска развития ККТ оказалась комбинация концентраций sST2 и NT-proBNP при определении их в момент выписки из стационара. Однако sST2 в изолированном виде в отличие от NT-proBNP лишь немного уступает комбинации – реклассификация составила всего –1,9%. Таким образом, именно добавление sST2 к NT-proBNP, но не наоборот, значительно усиливает прогностическую ценность модели (реклассификация при сравнении NT-proBNP и NT-proBNP + sST2 составила –8,1%).

Таблица 6. Реклассификация

«Новая» модель	«Старая» модель	Реклассификация, %
sST2	Копептин	9,2
Δ sST2	Копептин	8,5
NT-proBNP+sST2	Копептин	12,3
sST2+ Δ sST2	Копептин	19,8
sST2+ Δ sST2	NT-proBNP+sST2	–6,1
sST2	NT-proBNP+sST2	–1,9
sST2	Копептин + sST2	2,6
sST2	Копептин + NT-proBNP	2,3
NT-proBNP+sST2	Копептин + sST2	5,9
NT-proBNP+sST2	Копептин + NT-proBNP	7,3
NT-proBNP	NT-proBNP + sST2	–8,1
NT-proBNP+sST2 при выписке	NT-proBNP + sST2 при поступлении	18

Δ sST2 – процент изменения концентрации sST2 за период госпитализации

Чем же объясняется такое преимущество sST2 над остальными маркерами? ST2 является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 и представлен двумя изоформами – растворимой (sST2) и мембраносвязанной формами рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (ИЛ-33), который, связываясь с ST2L, оказывает кардиопротективное действие, предотвращая гипертрофию и фиброз миокарда, а в итоге и ремоделирование сердца [30–32]. В свою очередь, sST2 является ловушкой для ИЛ-33 и препятствует его взаимодействию с ST2L и последующей кардиопротекции. В настоящее время известны два источника sST2 – кардиомиоциты, секретирующие его в ответ на биомеханическую перегрузку [32, 33], и эндотелиальные клетки сосудов [34]. Вероятно, в момент декомпенсации СН первый механизм преобладает, что и объясняет тесную корреляцию концентраций sST2 и NT-proBNP при поступлении в стационар. При достижении компенсации значение давления наполнения ЛЖ, как стимула синтеза sST2, уменьшается, что сопровождается уменьшением силы корреляции этих двух биомаркеров. Таким образом, концентрация sST2, определенная при выписке, интегрально отражает степень «напряжения» нескольких ключевых путей в патогенезе СН (такие как фиброз, воспаление и миокардиальный стресс) [33, 35]. Это выгодно отличает его от NT-proBNP, являющегося сегодня «золотым стандартом» диагностики СН и стратификации риска у больных, и повышение концентрации sST2, безусловно, имеет негативное клиническое и прогностическое значение [36–40]. Это позволяет характеризовать sST2, как более сложную «модель», отражающую течение СН у конкретного больного, и определяет широкие возможности для его применения в качестве точного инструмента в стратификации риска у больных СН. Важным преимуществом sST2 перед NT-proBNP является его меньшая зависимость от возраста, индекса массы тела и сопутствующих заболеваний пациента, в первую очередь от функции почек, а также умеренная биологическая и индивидуальная вариабельность [41–44]. Все изложенное объясняет отсутствие значительного улучшения прогностической модели при добавлении к sST2 натрийуретического пептида.

Наши результаты в целом совпадают с данными ряда других исследований, показавших, что концентрация sST2 является независимым предиктором неблагоприятного прогноза как при острой, так и при стабильной СН [36–40, 45]. Мета-анализ А. Аімо и соавт., в который было включено 10 исследований острой СН, продемонстрировал, что концентрация sST2, определенная как при госпитализации, так и при выписке, обладает прогностической ценностью в отношении наступления смер-

ти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и комбинированной точки (смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу СН). В то же время только значение sST2, определенное при выписке, являлось предиктором повторной госпитализации в связи с СН [38]. Следует отметить, что при сравнении данных, полученных в нашей работе и в мета-анализе, надо учитывать, что некоторые исследования, вошедшие в данный мета-анализ, были весьма гетерогенными – в 6 медиана ФВ ЛЖ равнялась 40% и более (максимально 57%), т.е. включались пациенты как со сниженной, так и с сохраненной ФВ, большое число больных имели СН *de novo*, что не могло не отразиться на результатах.

Анализ, проведенный в рамках большого проекта PARADIGM-HF, в который были включены 2002 пациента со стабильной ХСН, выявил линейную и независимую связь базального уровня sST2 с исходом заболевания. Повышение уровня sST2 через 1 месяц было связано с ухудшением прогноза у пациента, а снижение – с улучшением [45].

Наконец, исследование TRIUMPH, в которое были включены почти 500 пациентов с острой СН, не только продемонстрировало, что концентрация sST2, определенная исходно и особенно повторно, является предиктором наступления ККТ (смерть от всех причин и повторная госпитализация), но и что уровень этого маркера повышается за несколько недель до наступления события [46]. Это обстоятельство делает весьма перспективным использование sST2 не только для стратификации риска, но и для контроля эффективности лечения больных СН.

Закключение

Результаты проведенного исследования с применением многомаркерной стратегии для стратификации риска у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности свидетельствуют, что наличие у больного значений выше отрезных для 3 маркеров и более при выписке из стационара отражает крайне высокий риск развития неблагоприятных исходов в течение 1 года наблюдения. Очевидно, что такой подход требует дальнейшего изучения, накопления научных данных для определения места многомаркерной стратегии у больных сердечной недостаточностью. Важным ограничивающим фактором является высокая стоимость данного подхода.

Наиболее рациональным для клинической практики является использование 1–2 маркеров, обладающих максимальной прогностической ценностью, что позволяет избежать потерь в точности стратификации. Проведенный в настоящей работе анализ, включая реклассификацию, наиболее сильных маркеров-предикторов доказал, что наибольшую прогностическую цен-

ность имеет комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенная при выписке из стационара.

В то же время самым ценным биомаркером для стратификации риска у больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности в нашем исследовании оказался sST2, минимально уступавший в этом отношении комбинации sST2 и NT-proBNP.

Важно, что данный маркер позволяет как самостоятельно, так и в составе многофакторных моделей прогнозировать наступление ККТ исследования в отличие от копептина, который, демонстрируя в однофакторном анализе сопоставимую прогностическую способность с NT-proBNP, в многофакторных моделях не улучшал, а ухудшал ценность этих моделей для стратификации риска.

Таким образом, для стратификации риска у пациентов, перенесших декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, следует использовать комбинацию значений sST2 и NT-proBNP или только концентрацию sST2 при выписке из стационара, что является основным выводом нашей работы. Наибольший риск развития конечной комбинированной точки имеют больные, у которых уровни данных биомаркеров превышают отрезные значения: 37,8 нг/мл для ST2 и 1696 пг/мл для NT-proBNP.

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность: всем сотрудникам Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
2. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010 Feb 23;121(7):948–954. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
3. Blecker S., Paul M., Taksler G. et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1259–1267. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
4. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–619. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
5. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):808–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
6. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344–350. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
7. D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
8. P. Ponikowski, A. A Voors, S. D Anker et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
9. Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation – results of JePOHA-CHF. *Russian Heart Failure Journal* 2006;7(1):4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006;7(1): 4–7).
10. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239–248. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
11. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076–1084. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
12. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;5:407–413. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
13. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi555
14. W. C. Levy, D. Mozaffarian, D. T. Linker et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
15. Bouvy M., Heerdink E.R., Leufkens H.G., Hoes A.W. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609. PMID: 12748212
16. Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
17. Zairis M.N., Tsiaousis G.Z., Georgilas A.T. et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010;141:284–290. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.017
18. Lassus J., Gayat E., Mueller C. et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186–2194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228
19. Ishii J., Nomura M., Nakamura Y. et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:691–695.
20. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–e1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
21. Tereshchenko S.N., Zhironov I.V., Narusov O.Yu. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskii Vestnik* 2016;2:3–33. Russian (Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2016;2:3–33).
22. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal* 2013;81(7):379–472. Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и

- PHMOT по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013;81(7):379–472).
23. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
24. Leening M.J., Vedder M.M., Witteman J.C. et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med* 2014;160(2):122–131.
25. Pepe M.S. Problems with risk reclassification methods for evaluating prediction models. *Am J Epidemiol* 2011;173(11):1327–1335. DOI: 10.7326/M13-1522
26. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. et al. Suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya* 2017;57(1):48–58. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58. Russian (Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2017;57(1):48–58). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58.
27. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. et al. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiya* 2017;57(9):21–33. DOI: 10.18087 / cardio. 2017.9.10028. Russian (Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Растворимый рецептор подавления опухоленности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2017;57(9):21–33. DOI: 10.18087/cardio. 2017.9.10028.
28. Protasov V.N., Skvortsov A.A., Narusov O.Yu. et al. Suppression of tumorigenicity 2 significance in patients with heart failure decompensation. *Russian Heart Failure Journal* 2017;18(4):279–289. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2370. Russian (Протасов В.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю. и др. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность* 2017;18(4):279–289. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2370).
29. Eurlings L.W., Sanders-van Wijk S., van Kimmenade R. et al. Multi-marker Strategy for Short-Term Risk Assessment in Patients With Dyspnea in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1668–1677. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.040
30. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
31. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:827–840. DOI: 10.1038/nrd2660
32. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538–1549. DOI: 10.1172/JCI30634
33. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966. DOI: 10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9
34. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F. et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2166–2174. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
35. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007;179:2551–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.179.4.2551
36. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;107:259–267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011
37. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
38. Aimo A., Vergaro G., Passino C. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:280–286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
39. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail* 2009;2:311–319. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707
40. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC* 2008;52:1458–1465. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
41. Kim M.S., Jeong T.D., Han S.B. et al. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Korean Med Sci* 2015;30(5):569–575. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.569.
42. Dieplinger B., Januzzi J.L. Jr, Steinmair M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409:33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
43. Mueller T., Zimmermann M., Dieplinger B. et al. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: the MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2012;413:1493–1494. DOI: 10.1016/j.cca.2012.06.021
44. Wu A.H.B., Wians F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J* 2013;165:995–999. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
45. O'Meara E., Prescott M.F., Claggett B. et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
46. van Vark L.C., Lesman-Leegte I., Baart S.J. et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *JACC* 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026

Материал поступил в редакцию 04/09/2018



Зилт®

клопидогрел
таблетки 75 мг

Сохраняя течение жизни

12
лет⁽¹⁾

Зарегистрированные показания ⁽²⁾	Схема дозирования ⁽²⁾
Профилактика атеротромботических событий у пациентов: • перенесших ишемический инсульт; • перенесших инфаркт миокарда; • имеющих установленное заболевание периферических артерий.	75 мг 1 раз в сутки
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом: • без подъёма сегмента ST, включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; * • с подъёмом сегмента ST. *	300 мг однократно, затем - 75 мг 1 раз в сутки
Профилактика атеротромботических и тромбоземболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*	75 мг 1 раз в сутки

*В комбинации с ацетилсалициловой кислотой

Источник информации: 1. Согласно данным официального сайта Государственного реестра лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru от 01.03.2018 г.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зилт® от 26.06.2017г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru



Наши инновации и опыт —
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.



КОНГРЕСС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019



НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019



СЛЕДИТЕ ЗА НОВОСТЯМИ: WWW.OSSN.RU

