

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2014) 0,676

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
с коммерческой целью допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

SINCE 1995

V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Chesnikova A. I. (Rostov-on-Don)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (USA)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Canada)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2014) 0,676

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- 432** Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. **Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы**
- 432** Chesnikova A. I., Batyushin M. M., Terentyev V. P. **Arterial hypertension and comorbidity: state of the art**
- 441** Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. **Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 2)**
- 441** Koziolova N. A., Chernyavina A. I., Polyanskaya E. A. **The choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk (part 2)**
- 456** Иванченко В. С., Стилиди М. И., Гордиенко А. И., Гагарина А. А., Ушаков А. В. **Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением**
- 456** Ivanchenko V. S., Stylidis M. I., Gordienko A. I., Gagarin A. A., Ushakov A. V. **Impact of psychoemotional stress and physical activity on endothelial function in hypertensive patients with obesity**
- 466** Сойнов И. А., Синельников Ю. С., Омельченко А. Ю., Орехова Е. Н., Кулябин Ю. Ю., Ничай Н. Р., Иванцов С. М., Богачев-Прокофьев А. В. **Эластические свойства аорты у пациентов после различных вариантов коррекции коарктации аорты: результаты проспективного когортного исследования**
- 466** Soynov I. A., Sinelnikov Y. S., Omelchenko A. Y., Orehova E. A., Kulyabin Y. Y., Nichay N. R., Ivanzov S. M., Bogachev-Prokofyev A. V. **Elastic properties of aorta after different types of surgical correction of aorta coarctation: a prospective cohort study**
- 476** Еремина М. А., Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М. **Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью**
- 476** Eremina M. A., Tregubov V. G., Kanorsky S. G., Pokrovsky V. M. **Regulatory and adaptive status: bisoprolol vs sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation**
- 488** Яковлева Н. Ю., Хазова Е. Л., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е. **Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии**
- 488** Yakovleva N. Yu., Khazova E. L., Vasil'eva E. Yu., Zazerskaya I. E. **Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia**
- 495** Гайдукова И. З., Ребров А. П., Хонджарян Э. В., Апаркина А. В., Лебединская О. А. **Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориазическим артритом**
- 495** Gaydukova I. Z., Rebrov A. P., Kchondkaryan E. V., Aparkina A. V., Lebedinskaya O. A. **Arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) and psoriatic arthritis**
- 505** Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В. **Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии**
- 505** Skibitskii V. V., Skibitskii A. V., Fendrikova A. V. **Arterial hypertension and depressive disorders: combination treatment with antihypertensive and psychotropic therapy**
- 519** Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. **Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии**
- 519** Kuz'min O. B., Zhezha V. V., Belyanin V. V., Buchneva N. V. **Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy**

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы: 1) переводные и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) информация о планирующихся конференциях, симпозиумах, съездах и пр.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Мнение редакции может не всегда совпадать с мнением авторов.

К рассмотрению принимаются материалы только в электронном виде, направленные через систему электронной редакции на сайте htn.almazovcentre.ru, в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала (около 1 печатной страницы), которое должно отражать значимость представляемой работы, краткое ее содержание (1 абзац); новизну полученных результатов; тип статьи (обзор, систематический обзор, клиническое исследование, метаанализ, оригинальное исследование и др.). Если статья является диссертационной, она должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице. В сопроводительном письме можно указать, является ли статья диссертационной.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» рассматривает материалы независимо от их объема и не предъявляет жестких требований к объему рукописи. В среднем рекомендованный объем рукописи составляет 15–20 страниц для оригинальной статьи, 4–5 страниц для клинических случаев, кратких сообщений.

Текст должен быть напечатан черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным

интервалом 2,0 с полями не менее 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Рукопись представляется **на ДВУХ языках (русском и английском)**, обе версии должны включать следующие разделы: Титульный лист, Резюме (200–250 слов), Ключевые слова (не менее 5), Текст статьи, Благодарности (если есть), Финансирование исследования (если есть), Конфликт интересов, Список литературы, Таблицы, Рисунки, Подписи к рисункам. К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо, а также согласие всех авторов на публикацию материалов, заверенное их подписями.

ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и одновременно не направлена в другое издание.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.

6. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.

8. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Оформленные в соответствии с правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Редакция журнала «Артериальная гипертензия».
Тел./факс +7(812) 702–37–33.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте htn.almazovcentre.ru

* Полная версия правил подачи рукописей размещена на сайте htn.almazovcentre.ru



Глубокоуважаемые читатели!

Одной из часто обсуждаемых проблем остается проблема артериальной гипертензии и коморбидности, что обусловлено как особенностями клинического течения заболеваний при их взаимном влиянии и трудностями диагностики, так и необходимостью оптимизации терапии с учетом имеющихся патологий.

В настоящем выпуске журнала вашему вниманию предлагаются статьи, посвященные разным аспектам сочетанной патологии у больных артериальной гипертензией. В обзорной статье представлены данные о частоте выявления коморбидной патологии и особенностях ведения больных с артериальной гипертензией и некоторыми сопутствующими заболеваниями с позиции современных рекомендаций, дополненные результатами исследований и метаанализов последних лет.

Заслуживает внимания статья о выборе сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа (2-я часть), в которой авторы предлагают выбор инициирующей терапии, позволяющей не только корректировать углеводный обмен, но и снижать риск сердечно-сосудистых событий. Интересные данные представлены в статье

о раннем повреждении почек у больных артериальной гипертензией, дана оценка прогностической значимости ряда лабораторных показателей. На страницах этого номера журнала вы сможете познакомиться с новыми данными о высокой распространенности артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, дифференцированном влиянии соталола и бисопролола на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью, выборе препаратов при сочетании гипертензии с депрессивными расстройствами.

Учитывая высокую научно-практическую значимость представленных публикаций, выражаем надежду, что они заинтересуют врачей различных специальностей и смогут инициировать дискуссию по проблеме коморбидности в клинической медицине.

С уважением,

доктор медицинских наук, профессор
А. И. Чесникова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы

А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:
Чесникова Анна Ивановна,
ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава
России, пер. Нахичеванский, д. 29,
Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
Тел.: +7(863)222-04-25.
E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
07.11.16 и принята к печати 10.11.16.*

Резюме

Отличительной особенностью артериальной гипертензии (АГ) является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся относятся: сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь и другие. Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, нередко затрудняет диагностику, определяет особенности выбора антигипертензивных препаратов. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, Американской ассоциации сердца и Американской Ассоциации инсультов, Российского кардиологического общества и Научного общества нефрологов России, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии обозначены подходы к тактике ведения пациентов с АГ и сопутствующей патологией, основанные на данных доказательной медицины. Наличие коморбидности у больных АГ определяет не только выбор антигипертензивных препаратов, но и целевые значения артериального давления. В последнее время имеющиеся представления дополнены результатами новых исследований и метаанализов. Пациенты с АГ и коморбидностью требуют индивидуального подхода, комплексной диагностики и лечения с учетом всех имеющихся патологий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, коморбидность, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, цереброваскулярная болезнь

Для цитирования: Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.

Arterial hypertension and comorbidity: state of the art

A. I. Chesnikova, M. M. Batyushin, V. P. Terentyev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Anna I. Chesnikova,
Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky avenue, Rostov-on-
Don, Russia, 344022.
Phone: +7(863)222-04-25.
E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

*Received 7 November 2016;
accepted 11 November 2016.*

Abstract

Arterial hypertension (HTN) is frequently associated with comorbid diseases. Hypertensive patients commonly have one or several co-existent pathologies. The most frequent ones include diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease and others. The comorbidities have mutual impact on each other, character and severity of complications. They often lead to complications, influence the choice of antihypertensive drugs. The guidelines of the European Society of Cardiologists and the European Society on Hypertension, the American Association of Heart and the American Association of Strokes, the Russian Cardiology Society and Scientific Association of Nephrologists of Russia, the Russian Medical Society on Arterial Hypertension give recommendations based on the available evidence. Comorbidities influence both the choice of antihypertensive drugs and target blood pressure level. Recently the current concepts were updated by the novel results and meta-analyses. Hypertensive patients with coexistent pathologies require individual approach, complex diagnostics and treatment dependent on the type of comorbidity.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, comorbidity, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, cerebrovascular disease

For citation: Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):432-440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из актуальнейших проблем здравоохранения в связи с высокой распространенностью и социально-экономической значимостью. Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся относятся: сахарный диабет (СД), метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) и другие. Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний,

характер и тяжесть осложнений, нередко затрудняет диагностику, определяет особенности выбора антигипертензивных препаратов.

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких

В настоящее время одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней представляют АГ и ХОБЛ, с которыми связан высокий уровень инвалидности и смерти. Рост числа больных с сочетанием АГ и бронхообструктивных заболеваний обусловлен как повышением заболеваемости АГ и ХОБЛ, так и увеличением гериатрической популяции больных.

АГ диагностируют у 49,6–63,4% больных ХОБЛ [1, 2, 3]. В недавно опубликованном исследовании анализ распространенности сопутствующих заболеваний у амбулаторных больных с разными фенотипами ХОБЛ ($n = 412$) показал, что у 84% пациентов было диагностировано хотя бы одно сопутствующее заболевание, у 75% — по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), у 62% пациентов — АГ [4]. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [5]. У пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше риск развития ССЗ [6]. По данным Роттердамского исследования ($n = 13115$), тяжелое обострение ХОБЛ обуславливает 6,6-кратное повышение риска развития инсульта [7].

В ряде исследований у лиц с АГ и ХОБЛ выделены особенности суточного профиля артериального давления (АД), к которым относится, прежде всего, повышение или недостаточная степень снижения АД в ночное время [8]. Авторы считают, что это связано с усугублением бронхиальной обструкции, гипоксемии и гиперкапнии в ночные часы с последующей активацией нейрогуморальных систем — симпатoadренальной и ренин-ангиотензиноподостероновой систем (РААС) — и повышением АД. Кроме того, высокая вариабельность систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) у больных ХОБЛ свидетельствует о более выраженном риске поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В последнее время внимание исследований обращено на изучение особенностей АГ у больных с различными фенотипами ХОБЛ [9].

Трудности лечения пациентов с АГ и ХОБЛ обусловлены тем, что некоторые антигипертензивные препараты — бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — и бронходилататоры могут оказывать нежелательное действие, утяжеляя течение коморбидной патологии [10].

В связи с особой значимостью проблемы АГ и бронхообструктивных заболеваний как в медицинском, так и в социально-экономическом отношении Российское медицинское общество по артериальной гипертензии совместно с Российским респираторным обществом в 2013 году разработали рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [11]. Согласно рекомендациям, выбор антигипертензивной терапии необходимо проводить с учетом патогенеза АГ и ХОБЛ. Антигипертензивные препараты должны не только контролировать АД в течение суток, обеспечивать органопroteкцию, но и снижать давление в легочной артерии, оказывать бронхолитическое действие,

при этом не влияя отрицательно на лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ХОБЛ, и не ухудшая вентиляцию легких [12]. С учетом указанных требований препаратами первого ряда являются блокаторы РААС (блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) или ИАПФ) и/или антагонисты кальция.

Согласно данным литературы, ИАПФ и БРА обладают «полезными» эффектами при ХОБЛ: способны влиять на бронхообструкцию за счет снижения уровня ангиотензина II, улучшать альвеолярный газообмен, уменьшать легочное воспаление, уменьшать вазоконстрикцию и снижать давление в легочных сосудах [11]. В обсервационных исследованиях у больных ХОБЛ показано не только благоприятное влияние ИАПФ и БРА на кардиальные конечные точки, но и способность снижать риск обострения ХОБЛ, госпитализации и респираторной смертности [13].

Вместе с тем известны проблемы применения ИАПФ у больных с бронхообструктивным синдромом, что связано, прежде всего, с трудностью клинической оценки кашля. Появление брадикариновое кашля может ошибочно расцениваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному усилению бронходилатирующей терапии, что, в свою очередь, способствует усугублению течения АГ, развитию аритмий, микроциркуляторным расстройствам. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей бронхиальной астмой применение ИАПФ может приводить к развитию бронхоспазма и одышке из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции P). В механизме развития бронхоспазма на прием ИАПФ важную роль играет гиперреактивность бронхов [14]. БРА, в отличие от ИАПФ, не вызывают кашель и накопление бронхоирритантов. Более того, согласно экспериментальным данным, применение БРА способно предотвращать повреждение легких, вызванное сигаретным дымом [15].

Важное место в лечении пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ принадлежит антагонистам кальция, которые способны уменьшать легочную вазоконстрикцию, снижать давление в легочной артерии и неспецифическую гиперреактивность бронхов, усиливать бронхолитический эффект β_2 -агонистов [10, 16]. Проведение антигипертензивной терапии требует мониторинга показателей функции внешнего дыхания и сатурации кислорода.

Артериальная гипертензия и цереброваскулярная болезнь

Высокая распространенность и тяжелые медицинские и социально-экономические последствия

обуславливают актуальность проблемы АГ и цереброваскулярной болезни. Как известно, АГ является одной из важнейших причин развития хронических форм цереброваскулярной недостаточности, геморрагического и ишемического инсультов за счет выраженных изменений структуры и функции сосудистой стенки головного мозга. Частота ЦВБ и, в частности, инсультов, увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, причем инсульты по-прежнему занимают ведущие позиции в структуре смертности [17, 18].

В рекомендациях последних лет определены подходы к тактике ведения пациентов с АГ и ЦВБ, базирующиеся на данных доказательной медицины. Отмечено, что для снижения риска инсульта у больных АГ достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. (I, A) более важно, чем выбор антигипертензивного препарата [19, 20]. Результаты метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что антигипертензивная терапия у пожилых пациентов (средний возраст ≥ 65 лет) снижает риск фатального и нефатального инсультов на 33 % (отношение рисков (ОР) 0,67; 95 % доверительный интервал (ДИ), 0,57–0,79) [21]. В другом метаанализе (2016) продемонстрировано, что более интенсивное снижение АД по сравнению со стандартным значительно в большей степени снижает риск инсульта (ОР 0,71; 95 % ДИ, 0,60–0,84), коронарных событий (ОР 0,80; 95 % ДИ, 0,68–0,95) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,79; 95 % ДИ, 0,63–0,97) [22].

Несмотря на доказанную эффективность различных антигипертензивных препаратов в снижении риска развития инсульта у больных АГ, в литературе обсуждается вопрос о преимуществах БРА. Так, в метаанализе 11 РКИ с участием 16864 пациентов с АГ (2016) изучалось влияние БРА (кандесартана, эпросартана, ирбесартана, олмесартана, лозартана и телмисартана) на частоту цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий. Риск инсульта был на 21 % ниже в группе пациентов, получавших БРА, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (ОР 0,79; 95 % ДИ, 0,66–0,96) [23].

Сложным остается вопрос лечения лиц с АГ в острой фазе ишемического инсульта. По мнению экспертов, тактика постепенного снижения АД на 10–15 % оправдана при повышении САД более 220 мм рт. ст. и ДАД до 120–140 мм рт. ст. [24]. Согласно рекомендациям по профилактике инсульта Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсультов (2014), инициация антигипертензивной терапии при ишемическом инсульте в течение первых нескольких дней показана при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (Ib). Возобновление анти-

гипертензивной терапии в первые несколько дней ишемического инсульта рекомендовано у больных АГ, получавших ее ранее, как для профилактики повторного инсульта, так и для предупреждения других сосудистых событий (IA) [25]. В последнее время в литературе появились результаты метаанализов, свидетельствующие о том, что раннее начало снижения АД (в первые 48 часов развития инсульта) не оказывало существенного влияния на риск ранних и отдаленных сосудистых событий и смерти, в связи с чем вопрос о начале снижения АД рекомендовано решать в зависимости от состояния больного [26].

В рекомендациях определен целевой уровень АД для больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку — менее 140/90 мм рт. ст. (Ib), для больных с недавно перенесенными лакунарными инсультами целевой уровень САД — менее 130 мм рт. ст. (Ib B) [25]. У больных АГ пожилого возраста (особенно старше 80 лет), в анамнезе у которых отмечены транзиторная ишемическая атака или инсульт, целевые значения САД могут быть несколько выше (Ib B) [20].

Заслуживает внимания метаанализ РКИ (2016), в котором показано, что антигипертензивная терапия снижает риск повторного инсульта (ОР 0,73; 95 % ДИ, 0,62–0,7; $p < 0,001$), смерти или фатального инсульта (ОР 0,71; 95 % ДИ, 0,59–0,85; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,85; 95 % ДИ, 0,75–0,96; $p = 0,01$). Причем снижение САД было линейно связано с уменьшением риска повторного инсульта ($p = 0,049$), инфаркта миокарда ($p = 0,024$), смерти от любой причины ($p = 0,001$) и сердечно-сосудистой смерти ($p < 0,001$); снижение ДАД — с более низким риском повторного инсульта ($p = 0,026$) и смертью от всех причин ($p = 0,009$). Степень снижения АД была линейно связана с величиной снижения риска повторных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий [27]. Полученные данные подтверждают мнение о том, что строгий и агрессивный контроль АД представляется важным для эффективной профилактики повторных инсультов.

Выбор оптимальной антигипертензивной терапии для снижения риска повторного инсульта не определен, рекомендуются любые схемы, которые обеспечивают эффективное снижение АД. На основании результатов РКИ и многочисленных метаанализов более обоснованным считается назначение диуретиков (тиазидных и тиазидоподобных), особенно в комбинации с ИАПФ, а также антагонистов кальция [24, 28–30].

Учитывая, что АГ является фактором риска развития различных форм деменции, важной явля-

ется способность антигипертензивных препаратов предотвращать развитие и уменьшать проявления нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера) и когнитивных нарушений. В ряде исследований и метаанализов показано, что более выраженное улучшение когнитивной функции у больных АГ наблюдается при применении БРА [24]. Кроме того, имеются немногочисленные сведения о положительном влиянии БРА на течение нейродегенеративного заболевания [31]. В последнее время в литературе появились данные о снижении риска деменции (ОР 0,83; 95% ДИ, 0,76–0,91, $p < 0,0001$) и болезни Альцгеймера (ОР 0,82; 95% ДИ, 0,71–0,94, $p = 0,004$) при применении диуретиков [32].

Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек

В ходе популяционных исследований разных лет была продемонстрирована высокая распространенность АГ и ХБП. Так, в недавно завершившемся шведском исследовании, включившем 1128058 человек, ХБП встречалась у 68894 обследованных, что составило 6,11%. У 17% лиц с ХБП наблюдалась АГ [33]. В крупном корейском когортном исследовании KNHANES с участием 58423 человек было показано, что при наличии АГ ХБП встречается в 3,94 (1,71–9,07, $p < 0,01$) раза чаще, чем среди лиц с нормальным уровнем АД, как в мужской (3,86 [1,21–12,32], $p = 0,02$), так и в женской когорте (3,47 [11,05–11,48], $p = 0,04$) [34]. При анализе документации 25999419 лиц, из которых у 40% диагностирована ХБП, установлено, что у 74,9% больных с ХБП зарегистрирована АГ [35].

Тесная ассоциация ХБП с АГ обусловлена, прежде всего, тем, что почка является важнейшим органом в регуляции АД. Как почечная патология сопровождается повышением АД, так и АГ приводит к органическим изменениям почечной паренхимы с развитием гипертонического нефроангиосклероза. Следует отметить, что удельный вес ХБП выше в когорте больных с резистентной и злокачественной АГ. Частота резистентных форм колеблется от 10 до 20%. По данным перекрестного американского исследования, включившего 470000 обследованных, распространенность резистентной АГ составила 15,3% [36]. В испанской когорте 68045 больных АГ при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) резистентность была выявлена в 15% случаев [37]. По данным шведского когортного исследования с участием 53090 больных АГ, при резистентных формах АГ риск ХБП составляет 1,38 (1,23–1,54) [38]. Почечные механизмы резистентности обусловлены в основном стойкой

канальцевой ретенцией натрия и воды, гиперинемией, гиперсимпатикотонией.

Распространенность реноваскулярной АГ составляет примерно 3,7/1000 пациенто-лет у лиц старше 65 лет или 6,8% этой популяции [39], а среди больных с острым коронарным синдромом достигает 20% [40]. Факт наличия поражения данного сосудистого бассейна приводит к росту сердечно-сосудистой смертности [41]. В диагностике реноваскулярной АГ по-прежнему из неинвазивных визуализирующих методов сохраняют свою актуальность ультразвуковое исследование почечных артерий (чувствительность — 63%, специфичность — 95%), спиральная компьютерная (чувствительность — 88%, специфичность — 80%) и магниторезонансная томография (чувствительность — 81%, специфичность — 63%), однако «золотым стандартом» остается почечная ангиография [42].

В аспекте реноваскулярной АГ атеросклеротического генеза в последние годы произошли определенные изменения в тактике лечения. В частности, ранее широко использовались методы реваскуляризации почечных артерий, однако результаты РКИ ASTRAL (2009) и CORAL (2014) продемонстрировали отсутствие их преимущества перед консервативным лечением АГ с применением статинов в отношении сохранения почечной функции [43]. Таким образом, в настоящее время показания к реваскуляризации существенно сузились и в основном касаются случаев реноваскулярной резистентной к медикаментозному лечению АГ с выраженным стенозом более 70%, преимущественно двухсторонним. Вместе с тем сохраняются показания к ангиопластике почечных артерий при их фибромускулярной дисплазии [44].

В последние годы изменилось также отношение к денервации почечных артерий, которая ранее воспринималась как эффективный метод лечения резистентных АГ. В рандомизированном многоцентровом исследовании PRAGUE-15 при сравнении эффективности фармакотерапии, в том числе с добавлением спиронолактона, и почечной артериальной денервации было показано, что в группе фармакотерапии в течение 12 месяцев суточное САД снижалось на 6,4 против 8,2 мм рт. ст. в группе почечной денервации ($p = 0,002$). Однако в подгруппе со спиронолактоном это снижение составило 15 мм рт. ст. ($p = 0,003$), что превосходило эффект денервации [45].

В единственном на сегодняшний момент двойном слепом РКИ SYMPLICITY HTN-3 офисное САД у больных после почечной артериальной денервации снижалось на протяжении 6 месяцев наблю-

дения одинаково с группой фиктивной процедуры денервации ($14,13 \pm 23,93$ против $11,74 \pm 25,94$ мм рт. ст., разница между группами — $2,39$ мм рт. ст., $p = 0,261$) [46]. При анализе САД по результатам СМАД также не было получено различий в степени снижения АД в группе после почечной денервации и группе фиктивной процедуры ($6,75 \pm 15,11$ против $4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст., разница — $1,96$ мм рт. ст., $p = 0,98$). Данное исследование противопоставляет полученные данные результатам предшествующих исследований, продемонстрировавших преимущества хирургического подхода перед медикаментозным. Однако, учитывая ослепление исследования SYMPPLICITY HTN-3, результаты его представляются более объективными. В настоящее время происходит пересмотр показаний к применению почечной артериальной денервации в сторону ограничения ее применения при резистентных формах АГ.

Среди экзогенных факторов, повышающих риск развития АГ, следует выделить лекарственные. В частности, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) способны вызывать стойкую гипертензивную реакцию посредством воздействия на простагландин-опосредованные почечные механизмы контроля АД, а формирование АГ объясняется в первую очередь развитием хронического тубулоинтерстициального лекарственного нефрита, именуемого также НПВС-нефропатией. В ряде исследований было показано, что НПВС, применяемые у лиц с АГ по причине артро- и дорсопатий, способны вызывать НПВС-нефропатии. В частности, в общенациональном тайваньском продленном когортном исследовании приняли участие 31976 взрослых больных АГ без ХБП, из которых 10782 пациента не получали НПВС, 10605 — получали НПВС короткое время и 10589 — получали их длительно [47]. В результате при приеме НПВС в течение от 1 до 89 дней риск развития ХБП повышался на 18%, в течение 90 дней и более — на 32%, а если при этом прием НПВС был ежедневным — на 62%. В недавно проведенном метаанализе пяти исследований была продемонстрирована нефротоксичность традиционных НПВС, проявлявшаяся в повышении риска развития острого почечного повреждения [48].

В последние годы сформировалось отношение к целевым значениям АД при АГ в сочетании с ХБП. При контроле АД, по мнению Европейского общества кардиологов, целевой уровень САД должен быть ниже 140 мм рт. ст., ДАД — ниже 90 мм рт. ст., а в случае высокой протеинурии — САД ниже 130 мм рт. ст. Препаратами первого ряда являются блокаторы РААС (ИАПФ или БРА). При снижении скорости клубочковой фильтрации менее

30 мл/мин/1,73 м² рекомендуют в антигипертензивную терапию включать петлевые диуретики [20].

В Российских рекомендациях блокаторы РААС также указаны в качестве основного компонента комбинированной терапии, отмечена их способность замедлять прогрессирование почечной дисфункции и снижать альбуминурию/протеинурию. Вместе с тем вне зависимости от наличия или отсутствия альбуминурии/протеинурии само сочетание АГ с ХБП (за исключением ишемической болезни почек) является показанием для старта терапии блокаторами РААС [49]. Большое количество проведенных исследований по нефро- и кардиопротекции при АГ в сочетании с ХБП, начиная со второй половины 80-х годов XX века, дало право комитетам российских и международных экспертов считать нефропротективные эффекты блокаторов РААС класс-специфическими и позволяет рекомендовать ИАПФ или БРА в равной степени [48, 49, 50]. Соответственно в этих рекомендациях не указываются конкретные препараты, обладающие большей или меньшей нефропротекцией, несмотря на то что некоторые из них исследованы более детально, чем другие.

Таким образом, высокая распространенность АГ и ХБП, а также их взаимная обусловленность ставят проблему нефрокардиальной коморбидности в число первостепенных при АГ.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Сочетание АГ и сахарного диабета (СД) существенно ухудшает прогноз в отношении фатальных и нефатальных ССО. Как известно, эффективный контроль АД и гликемии является залогом успешного ведения пациентов с таким коморбидным фоном. При этом факт сочетания АГ с СД 2-го типа, а также ХБП повышает риск сердечно-сосудистых исходов даже в случае офисной и маскированной гипертензии по сравнению с клиническими ситуациями отсутствия такого сочетания, что было показано в завершившемся исследовании HONEST [51].

В недавно опубликованном объединенном исследовании 11 регистров ишемического инсульта стран Европы и США было показано, что предиктором церебрального инцидента в 59,3% является АГ и в 19,8% — СД. Оба эти фактора, особенно при их сочетании, существенно повышают риск ишемических церебральных событий [52].

Механизмов потенцирующего влияния АГ и СД 2-го типа на ССО много. Среди них — развитие сосудистой нефропатии (гипертонической, диабетической), повышение ретенции и потребления поваренной соли с пищей, ожирение, акселерация развития дислипидемии и атеросклероза и другое

[53, 54]. Так, больные АГ в сочетании с СД 2-го типа и протеинурией более 0,5 г/сут в 81 % случаев имеют атерогенную дислипидемию, в 40 % — макрососудистые осложнения, в 12 % — хроническую сердечную недостаточность [55].

Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск при сочетании АГ и СД, каждое из этих заболеваний даже в начальной стадии повышает риск развития коморбидного патологического процесса, что делает их сочетание прогностически опасным даже на ранних стадиях. В иранском исследовании с участием 12808 человек было показано, что как предгипертензия (высокое нормальное АД), так и преддиабет (нарушение толерантности к глюкозе) существенно повышают риск развития как АГ, так и СД 2-го типа [56].

В отношении целевых значений АД при сочетании АГ с СД экспертное сообщество в целом определилось. По мнению Европейского общества кардиологов, при сочетании АГ с СД целевыми значениями АД являются показатели менее 140/85 мм рт. ст. [20]. Могут использоваться все классы антигипертензивных препаратов, однако предпочтение отдается блокаторам РААС, в особенности при наличии протеинурии/альбинурии. По мнению Американской диабетологической ассоциации, в случае наличия протеинурии/альбинурии или наличия одного или нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, а также у молодых пациентов следует достигать снижения АД до 130/80 мм рт. ст. [57].

Заключение

Обобщая вышеизложенное, следует заметить, что сочетание АГ с различными патологическими процессами, усугубляющими жизненный прогноз, существенно усиливает танатогенный потенциал самой АГ и требует широкого участия специалистов различных профилей в модификации сердечно-сосудистого риска. Следующее десятилетие, на наш взгляд, будет окрашено поиском не столько новых антигипертензивных препаратов, сколько путей снижения влияния коморбидной нагрузки на сердечно-сосудистый риск при АГ. В данной статье представлен обзор лишь небольшой части из встречающейся сочетанной патологии при АГ.

Проблема АГ и коморбидности своей многогранностью привлекает внимание и ученых, и клиницистов, является наиболее часто обсуждаемой темой на форумах различного уровня, сохраняет актуальность для дальнейших научных исследований, так как многие вопросы остаются недостаточно изученными. Наличие коморбидности требует ин-

дивидуального подхода к больному, комплексной диагностики и лечения с учетом всех имеющихся патологий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest*. 2012;142(5):1126–1133.
2. Park HJ, Leem AY, Lee SH, Song JH, Park MS, Kim YS et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1571–1582.
3. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95–109.
4. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2229–2236.
5. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Sousa Corrêa K et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525–9.
6. Haeusler KG, Herm J, Konieczny M. Impact of chronic inflammatory airway disease on stroke severity and long-term survival after ischemic stroke — a retrospective analysis. *BMC Neurol*. 2015;15:164.
7. Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: the Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251–8. doi: 10.1164/rccm.201505–0962OC.
8. Крючкова О. Н., Турна Э. Ю., Мартынюк М. А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;2:5–9. [Kryuchkova ON, Turna EY, Martynyuk MA. Arterial hypertension in GOLD: Pathogenetic features and daily dynamics of blood pressure. *Krymsky Terapevticheskiy Zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*. 2015;2:5–9. In Russian].
9. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиницист*. 2015;1:37–41. [Karoly NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. Daily indicators of arterial stiffness in men with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension. *Klinitsist = Physician*. 2015;1:37–41. In Russian].
10. Гуревич М. А., Долгова Е. В., Кузьменко Н. А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. *РМЖ*. 2016;16:1098–1102. [Gurevich MA, Dolgova EV, Kuzmenko NA. Chronic obstructive diseases of lungs, arterial hypertension and coronary heart disease: features of a pathogenesis, clinical picture, therapy. *Russian Medical Journal*. 2016;16:1098–1102. In Russian].
11. Чазова И. Е., Чучалин А. Г., Зыков К. А., Ратова Л. Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации

- Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. 2013;1:5–34. [Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA, Ratova LG. Diagnostics and treatment of patients with an arterial hypertension and a chronic obstructive pulmonary disease (References of the Russian medical society on an arterial hypertension and the Russian respiratory society). *Systemic Hypertensions*. 2013;1:5–34. In Russian].
12. Григорьева Н. Ю. Коморбидный пациент с АГ и ХОБЛ. Лечащий врач. 2016;7:54–58. [Grigorieva NY. The comorbid patient with arterial hypertension and COPD. *Physician*. 2016;7:54–58. In Russian].
 13. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45.
 14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–59.
 15. Podowski M, Calvi C, Metzger S, Misono K, Poonyagariyagorn H, Lopez-Mercado A et al. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(1):229–40.
 16. Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5: CD001116. doi: 10.1002/14651858.CD001116.pub3
 17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):29–322.
 18. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Артериальная гипертензия и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта. Кардиология. 2016;2(56):73–78. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Arterial hypertension and optimization of medicament prophylaxis of an ischemic stroke. *Kardiologiya*. 2016;2(56):73–78. In Russian].
 19. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832.
 20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
 21. Parsons C, Murad MH, Andersen S, Mookadam F, Labonte H. The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: a meta-analysis. *Future Cardiol*. 2016;12(2):237–48.
 22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613–22.
 23. Akioyamen L, Levine M, Sherifali D, O'Reilly D, Frankfurter C, Pullenayegum E et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(1):55–69.
 24. Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Баранцевич Е. Р., Конради А. О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сопутствующих заболеваниях нервной системы (часть 5). Артериальная гипертензия. 2015;21(2):116–120. [Korostovtseva LS, Zvartau NE, Barantsevich ER, Konradi AO. The choice of antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid neurology diseases (part 5). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):116–120. In Russian].
 25. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236.
 26. Liu S, Li C, Li T, Xiong J, Zhao X. Effects of early hypertension control after ischaemic stroke on the outcome: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(5–6):270–8. doi: 10.1159/000441097.
 27. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension*. 2016. pii: HYPERTENSION.AHA.116.08485.
 28. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, Wong GW et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1: CD008170.
 29. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):3302.
 30. Jeffers BW, Robbins J, Bhabri R. Efficacy of calcium channel blockers versus other classes of antihypertensive medication in the treatment of hypertensive patients with previous stroke and/or coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Therap*. 2015;17(3):193–199. doi: 10.1111/jch.12462
 31. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):699–708.
 32. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016;34(6):1027–35.
 33. Gasparini A, Evans M, Coresh J, Grams ME, Norin O, Qureshi AR et al. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. pii: gfw354. PMID:27738231. doi:10.1093/ndt/gfw354.
 34. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. factors associated with high sodium intake based on estimated 24-hour urinary sodium excretion: the 2009–2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):2864. doi:10.1097/MD.0000000000002864.
 35. Acuña L, Sánchez P, Soler LA, Alvis LF. Kidney disease in Colombia: priority for risk management. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(1):16–22. PMID:27706391.
 36. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099–107.
 37. Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902.
 38. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, Schiöler L, Hasselström J, Hjerpe P et al. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors—results from the

Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens*. 2016. pii: S1933-1711(16)30491-0. doi: 10.1016/j.jash.2016.08.008.

39. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int*. 2005;68(1):293-301.

40. Терентьев В. П., Кобзева Н. Д., Батюшин М. М., Малеванный М. В. Особенности атеросклеротического поражения почечных артерий у больных острым коронарным синдромом. *Нефрология*. 2015;5:86-90. [Terentyev VP, Kobzeva ND, Batyushin MM, Malevanny MV. Features of an atherosclerotic lesion of renal arteries at patients with an acute coronary syndrome. *Nephrology*. 2015;5:86-90. In Russian].

41. Zanolli L, Rastelli S, Marcantoni C, Capodanno D, Blanco J, Tamburino C et al. Non-hemodynamically significant renal artery stenosis predicts cardiovascular events in persons with ischemic heart disease. *Am J Nephrol*. 2014;40(5):468-77.

42. Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, Brennan E, Marks SD, Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2016. doi: 10.1007/s00467-016-3501-7

43. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):13-22.

44. Yang YK, Zhang Y, Meng X, Yang KQ, Jiang XJ, Wu HY et al. Clinical characteristics and treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with percutaneous transluminal angioplasty: a long-term follow-up study. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(11):930-937.

45. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Hypertension*. 2016;67(2):397-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526.

46. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401.

47. Hsu Ch-Ch, Wang H, Hsu Y-H, Chuang SY, Huang YW, Chang YK et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: nationwide longitudinal cohort study. *Hypertension*. 2015;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105.

48. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008.

49. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. РКО, НОНР, РАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):7-37. [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of a cardionephroprotection. Clinical Guideline. RKO, NONR, RAE, RMOAH, RNMOT. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2014;8(112):7-37. In Russian].

50. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. volume 2, issue 5, 2012.

51. Kushiro T, Kario K, Saito I, Teramukai S, Sato Y, Okuda Y et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2016. doi: 10.1038/hr.2016.87.

52. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmuou A et al. Risk stratification for recurrence and mortality in

embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016;47(9):2278-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013713.

53. Батюшин М. М. Проспективное исследование влияния порога вкусовой чувствительности к поваренной соли на сердечно-сосудистые осложнения. Российский кардиологический журнал. 2015;9:19-24. [Batyushin MM. A prospective research of influence of a threshold of flavoring sensitivity to table salt on cardiovascular complications. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2015;9:19-24. In Russian].

54. Fatema K, Zwar NA, Milton AH, Ali L, Rahman B. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in bangladesh: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2016;11(8): e0160180. doi: 10.1371/journal.pone.0160180.

55. Halimi JM, Joly D, Combe C, Choukroun G, Dussol B, Fauvel JP et al. Blood pressure and proteinuria control remains a challenge in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: experience from the prospective observational ALICE-PROTECT study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):135. doi:10.1186/s12882-016-0336-1.

56. Derakhshan A, Bagherzadeh-Khiabani F, Arshi B, Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Different combinations of glucose tolerance and blood pressure status and incident diabetes, hypertension, and chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8). pii: e003917. doi: 10.1161/JAHA.116.003917.

57. Standards of medical care in diabetes — 2016. *Diabetes Care*. 2016;39:119.

Информация об авторах

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Батюшин Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Терентьев Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Author information

Anna I. Chesnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University;

Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2, Rostov State Medical University;

Vladimir P. Terentyev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.035.1:616.379-008.64:616.1

Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 2)

Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, Е. А. Полянская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,
ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад.
Е. А. Вагнера Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000.
Факс: +7(342)222-71-13.
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.08.16 и принята к печати 20.08.16.*

Резюме

Во второй части обзора у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска представлены особенности выбора и назначения сахароснижающей терапии из групп тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов рецепторов и аналогов глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Оценка клинических исследований, метаанализов опубликованных исследований по кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов показала, что наряду с метформином, препаратами первой линии в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как в монотерапии, так и в комбинации, являются селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин) и аналоги ГПП 1-го типа (лираглутид) как лекарственные средства, которые снижают риск развития сердечно-сосудистых событий. Кардиоваскулярная безопасность доказана для агонистов рецепторов ГПП 1-го типа (ликсисенатид), иДПП-4 (алоглиптин). При использовании саксаглиптина и ситаглиптина, по данным метаанализов, выявлено увеличение риска сердечной недостаточности. Препараты тиазолидиндионы не рекомендуются для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков хронической сердечной недостаточности или высокого риска ее развития. С учетом данных первой части статьи в обзоре представлен проект алгоритма выбора иницилирующей сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, сахароснижающие препараты, выбор сахароснижающей терапии

Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 2). Артериальная гипертензия. 2016;22(5):441–455. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-441-455.

The choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk (part 2)

N. A. Koziolova, A. I. Chernyavina, E. A. Polyanskaya

Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:

Natalya A. Koziolova,
Perm State Medical University named
after academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya street, Perm,
614000 Russia.
Fax: +7(342)222-71-13.
E-mail: nakoziolova@mail.ru

Received 14 August 2016;
accepted 20 August 2016.

Abstract

The second part of review discusses the choice of antihyperglycemic agents, including thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, selective inhibitors of the sodium glucose co-transporter-2, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus. Randomized clinical studies, meta-analyses considering cardiovascular safety of antihyperglycemic agents showed that in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus selective inhibitors of the sodium glucose co-transporter-2 (empagliflozin), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (liraglutide) are the first line treatment (monotherapy or combined, depending on baseline glycosilated hemoglobin level) due to their ability to decrease cardiovascular risk. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (lixisenatide), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (alogliptin) were shown to have favourable safety profile. Meta-analyses demonstrated a higher risk of heart failure in patients treated by saxagliptin and sitagliptin. In addition, we present an algorithm for the choice of the initiation antihyperglycemic treatment in patients with diabetes mellitus type 2 and very high cardiovascular risk depending on baseline glycosilated hemoglobin level.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihyperglycemic drugs, choice of antihyperglycemic drugs

For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI, Polyanskaya EA. The choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk (part 2). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):441-455. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-441-455.

Введение

В первой части обзора было отмечено, что сахарный диабет (СД) 2-го типа принимает характер неинфекционной эпидемии [1], в том числе в Российской Федерации [2].

Сочетание СД 2-го типа с болезнями системы кровообращения является частой терапевтической патологией [3, 4].

Согласно международным и российским рекомендациям, пациент с СД 2-го типа всегда относится к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, как представлено по данным

многочисленных проспективных и рандомизированных исследований [5–8].

Несмотря на накопленное за последние годы большое количество сведений о влиянии сахароснижающих препаратов на прогноз больных сердечно-сосудистой патологией, систематизация данных об их кардиоваскулярной безопасности и разработка алгоритма выбора сахароснижающих препаратов у данной категории больных являются актуальной нерешенной проблемой.

В первой части обзора было отмечено, что целевой уровень гликированного гемоглобина

(НbA1c) при инициации терапии зависит не только от возраста больного, длительности СД 2-го типа, микрососудистых осложнений, но и от наличия сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Также был представлен выбор традиционных сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2-го типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, при этом большое внимание уделено хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проведена оценка данных клинических исследований и различных метаанализов в отношении кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов из групп бигуанидов, инсулина, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и сульфонилмочевины, продемонстрированы особенности их влияния на макрососудистые события.

Во второй части обзора представлена характеристика кардиоваскулярной безопасности «новых» сахароснижающих препаратов из групп тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов и аналогов глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Тиазолидиндионы у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

История изучения кардиоваскулярной безопасности тиазолидиндионов достаточно драматична.

Еще в 2003 году на основании ряда преимущественно наблюдательных исследований Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация диабета представили Консенсус о месте тиазолидиндионов при ХСН [10]. В документе было сказано, что, несмотря на положительные плейотропные эффекты пиоглитазона и розиглитазона, такие как улучшение липидного профиля, фибринолитического статуса, коррекция дисфункции эндотелия, снижение артериального давления (АД), подавление активности маркеров воспаления [11], прием этих препаратов может вызывать задержку жидкости в организме и периферические отеки [12]. Частота отеков нижних конечностей при использовании монотерапии тиазолидиндионов варьирует от 3 до 5% и увеличивается при их комбинации с другими сахароснижающими препаратами в 5 раз и более [13]. Причины задержки жидкости при приеме глитазонов полностью не ясны, и предполагается, что несколько факторов могут включаться в этот патологический процесс. Увеличение объема плазмы, связанное с этими препаратами, обеспечивает снижение почечной экскреции натрия и воды, что приведет к отечному синдрому. Тиазолидиндионы

могут взаимодействовать синергически с инсулином, вызывать артериальную вазодилатацию, что приводит к реабсорбции натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости и отеку. Повышение активности симпатической нервной системы, изменение интерстициального транспорта ионов и эндотелиальной проницаемости пролифераторами пероксисом-активирующих рецепторов γ , к которым относятся тиазолидиндионы, опосредованно выражается в росте сосудистой проницаемости и, соответственно, в задержке жидкости в тканях [14].

Синдром задержки жидкости на фоне приема тиазолидиндионов, с одной стороны, может маскировать развитие или прогрессирование ХСН, с другой стороны, частота возникновения данной патологии может увеличиваться на фоне применения этих препаратов по данным реальной клинической практики [15]. Данные наблюдательных исследований позволили выделить факторы риска развития ХСН при использовании тиазолидиндионов (табл. 1).

Таблица 1

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

1. ХСН в анамнезе
2. ИБС, в том числе перенесенный ИМ
3. АГ
4. ГЛЖ
5. Выраженные стенозы аортального и митрального клапанов
6. Возраст старше 70 лет
7. Длительность СД 2-го типа более 10 лет
8. Периферические отеки в анамнезе или лечение в настоящее время петлевыми диуретиками
9. Развитие периферического отека или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами
10. Дополнительное назначение инсулинотерапии
11. ХБП (сывороточный креатинин более 200 мкмоль/л)

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

Что касается тяжелой сердечной недостаточности, то в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в которых изучались тиазолидиндионы, больные с признаками недостаточности кровообращения III–IV функционального класса (ФК) не включались. Вследствие этого тяжелая ХСН, как было представлено в Консенсусе, является противопоказанием для назначения глитазонов.

У больных СД 2-го типа и ХСН I и II ФК тиазолидиндионы могут быть использованы с инициацией в низких дозах (розиглитазон 2 мг/сутки, пиоглитазон 15 мг/сутки) и последующим их увеличением с учетом контроля массы тела, появления отеков или декомпенсации ХСН.

Больным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих один и более факторов риска развития ХСН, следует использовать ту же стратегию, как и при ХСН I–II ФК, но иницирующая доза розиглитазона может быть увеличена до 4 мг/сутки.

В случаях, когда симптомы и признаки ХСН отсутствуют, но при эхокардиографическом исследовании зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, тиазолидиндионы могут быть использованы в низких дозах. Увеличение дозы глитазонов может быть произведено только через несколько месяцев для оптимизации углеводного обмена под контролем появления отеков, симптомов и признаков ХСН.

Более аргументированные рекомендации, как указано в консенсусе, могут быть даны только после завершения больших РКИ.

В 2005 году завершилось большое РКИ PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором проводилась оценка влияния пиоглитазона, назначенного дополнительно к неэффективной пероральной сахароснижающей терапии, в сравнении с плацебо на частоту макроваскулярных осложнений у 5238 больных СД 2-го типа, перенесших в анамнезе какое-либо сердечно-сосудистое событие [16]. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании включала частоту общей смертности, нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), инсульта, острого коронарного синдрома, эндоваскулярных и хирургических коронарных вмешательств, ампутаций. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца. Частота первичной комбинированной конечной точки между группами не отличалась, но тенденция меньшего количества событий была зафиксирована при приеме пиоглитазона ($p = 0,095$). Частота вторичной конечной точки, включающей частоту общей смертности, нефатальных ИМ и инсульта, была ниже на 16% в группе больных, получающих пиоглитазон, в сравнении с группой плацебо ($p = 0,0270$). В дальнейшем при ретроспективной оценке оказалось, что частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН, при использовании пиоглитазона не отличалась от группы плацебо.

Положительные результаты были получены в большом РКИ IRIS (Insulin Resistance Intervention

after Stroke), в котором также изучалась эффективность пиоглитазона в сравнении с плацебо у больных с инсулинорезистентностью без СД, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [17]. В исследование было включено 3876 больных, длительность лечения составила в среднем 4,8 года. Пиоглитазон продемонстрировал положительный эффект, как с позиций профилактики СД, так и с позиций профилактики больших кардиоваскулярных событий.

Метаанализ РКИ, посвященный проблеме кардиоваскулярной безопасности пиоглитазона в сравнении с плацебо или группой контроля, показал неоднозначный эффект препарата в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий [18]. В метаанализ было включено 19 исследований и 16390 больных СД 2-го типа. Длительность лечения составила от 4 месяцев до 3,5 лет. На фоне приема пиоглитазона, как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, было получено снижение относительного риска смерти, ИМ и инсульта на 28% (95% ДИ 0,72–0,94, $p = 0,005$) со значимым расхождением кривых уже через 1 год приема препарата. Также снижался риск отдельных компонентов комбинированной конечной точки. Однако риск тяжелой ХСН был значительно выше при использовании пиоглитазона и составил 41% (95% ДИ 1,14–1,76, $p = 0,002$) независимо от длительности СД, сахароснижающих препаратов сравнения, наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых событий.

Результаты ряда нерандомизированных исследований и регистров показали, что применение розиглитазона у больных СД 2-го типа увеличивает риск не только ХСН, но и ИМ, и кардиоваскулярной смерти [19].

С целью более аргументированной оценки влияния розиглитазона на риск ИМ, сердечно-сосудистой смерти и ХСН был проведен незапланированный промежуточный анализ рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования RECORD (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), в которое было включено 4447 больных СД 2-го типа с неадекватным контролем углеводного обмена, получающих метформин или препараты сульфонилмочевины [20]. Розиглитазон был добавлен как второй препарат. Группой контроля были больные, которые принимали комбинацию метформина и препаратов сульфонилмочевины. Следует отметить, что в исследование больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с ишемической болезнью сердца было включено всего 32%,

из них с перенесенным ИМ в анамнезе лишь 4,6%, с цереброваскулярными заболеваниями — 9%, и лишь 2,4% в прошлом перенесли инсульт. Кроме этого, в исследование не включались больные, госпитализированные по поводу больших сердечно-сосудистых событий в предшествующие 3 месяца, с планируемым кардиоваскулярным хирургическим вмешательством, ХСН и неконтролируемой артериальной гипертензией. Средняя длительность наблюдения до проведения промежуточного анализа составила 3,75 года. Результаты анализа показали, что розиглитазон в сравнении с группой контроля не увеличивал риск первичной комбинированной конечной точки (госпитализации и смертельные исходы, связанные с сердечно-сосудистыми событиями), относительный риск составил 11% (95% ДИ 0,93–1,32). Не было найдено статистически значимых различий между группами по частоте развития ИМ, кардиоваскулярной и общей смертности. Тем не менее риск ХСН на фоне приема розиглитазона был увеличен более чем в 2 раза (отношение шансов 2,15, 95% ДИ 1,30–3,57).

Оценивая кардиоваскулярную безопасность розиглитазона, последующий метаанализ РКИ по влиянию розиглитазона на долгосрочный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых событий выявил отрицательные эффекты этого препарата в сравнении с другими сахароснижающими средствами, как у больных с нарушением толерантности к глюкозе, так и у больных СД 2-го типа [21]. В метаанализ было выбрано из 140 всего 4 исследования, и включен 14291 больной. Длительность лечения составила от 1 до 4 лет. Розиглитазон вновь продемонстрировал увеличение риска ИМ на 42% (95% ДИ 1,06–1,91, $p = 0,02$), ХСН — более чем в 2 раза (относительный риск (ОР) 2,09, 95% ДИ 1,52–2,88, $p < 0,001$) без увеличения частоты сердечно-сосудистой смертности.

Накопившиеся данные негативного влияния тиазолидиндионов, особенно розиглитазона, на риск развития сердечно-сосудистых событий, в первую очередь, ХСН, привели к тому, что 2 марта 2011 года FDA потребовала от фармкомпаний, производящих розиглитазон и его дженерики, в инструкции к препаратам указывать информацию о рисках сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, ограничило его использование у некоторых групп пациентов сердечно-сосудистого риска [22].

Но последующие субанализы и анализы больших РКИ, в которых изучалось влияние розиглитазона на риск развития сердечно-сосудистых событий, опровергли ранее полученные данные.

Так, субанализ исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabe-

tes), в котором оценивалась взаимосвязь розиглитазона и частоты кардиоваскулярных событий у 2368 больных СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, продемонстрировал, что данный препарат по сравнению с другой сахароснижающей терапией не увеличивал риск общей смертности, ИМ, ХСН [23]. Более того, на фоне приема розиглитазона было зарегистрировано значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) на 28% (95% ДИ 0,55–0,93), инсульта — на 64% (95% ДИ 0,16–0,86).

В 2013 году была проведена переоценка результатов исследования RECORD с использованием нового определения первичной конечной точки по критериям FDA [24]. При использовании розиглитазона как дополнительного препарата в сравнении с комбинацией метформина и препаратов сульфонилмочевины не было найдено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти (или смерти из-за неизвестной причины), ИМ и инсульта (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78–1,17), а также отдельного компонента — ИМ (ОР 1,13, 95% ДИ 0,80–1,59) или общей смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,68–1,08).

Полученные результаты исследования RECORD с новыми критериями FDA конечной точки привели к тому, что 25 ноября 2013 года FDA сняла ограничения по кардиоваскулярным рискам при назначении розиглитазона и его дженериков [25].

В дальнейшем анализ большой базы данных реальной клинической практики Великобритании, в который было включено 469688 больных СД 2-го типа, наблюдаемых с 2007 по 2015 годы, продемонстрировал, что монотерапия тиазолидиндионами в сравнении с больными, не получающими сахароснижающую терапию, была ассоциирована со снижением риска ХСН на 50%, комбинация тиазолидиндионов с метформином обеспечила снижение риска ХСН также на 50%, сердечно-сосудистых событий — на 54%, общей смертности — на 45%, комбинация тиазолидиндионов в комбинации с препаратами сульфонилмочевины привела к снижению риска ХСН на 35%, сердечно-сосудистых событий — на 25%, тройная комбинация метформина, тиазолидиндионов и препаратов сульфонилмочевины снизила риск всех трех исходов на 46%, 41% и 56% соответственно [26].

Десятилетнее наблюдение за больными, которые были включены в исследование PROactive и продолжали принимать пиоглитазон, не показало увеличения риска каких-либо сердечно-сосудистых событий, в том числе ХСН, онкологических заболеваний, включая риск рака мочевого пузыря и рак простаты [27].

Более того, в экспериментальном исследовании было найдено, что пиоглитазон при индуцировании ИМ может уменьшать зону некроза за счет подавления апоптоза клеток в ишемической зоне, блокируя каспазу 3, а также уменьшать гипертрофию левого желудочка за счет блокады ряда протеинкиназ [28, 29].

Несмотря на нейтральные или даже положительные данные о сердечно-сосудистой безопасности глитазонов, полученные в последних больших РКИ и их метаанализах, исследованиях реальной клинической практики, данную группу сахароснижающих препаратов согласно российским и международным рекомендациям не следует использовать для лечения диабета при наличии ХСН и у пациентов высокого риска ее развития [30–32].

Кроме того, в инструкции к оригинальному препарату розиглитазона ХСН от I до IV ФК является противопоказанием к его применению [33]. А в инструкции к оригинальному препарату пиоглитазона противопоказанием для его назначения является ХСН III–IV ФК [34].

Таким образом, в настоящее время тиазолидиндионы не могут быть использованы в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

иДПП-4 у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

иДПП-4, известные как глиптины, начали использоваться в клинической практике для лечения СД 2-го типа с 2006 года. При прямом сравнении с пиоглитазоном и препаратами сульфонилмочевинной группы данная группа препаратов в равной степени снижала уровень HbA_{1c} [35], но не вызывала увеличения веса. Глиптины обладают нейтральным эффектом в отношении холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности, но могут снижать уровень триглицеридов, липопротеинов А, в ряде исследований — даже АД [36, 37].

До завершения больших РКИ по сердечно-сосудистой безопасности глиптинов ранние метаанализы 2В-3 фазы показали, что данная группа препаратов может снижать риск сердечно-сосудистых событий [38].

Однако длительность включенных в метаанализы исследований была краткосрочной. В большом РКИ длительностью более 2 лет линаглиптин в сравнении с глимепиридом продемонстрировал более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых событий [39]. В других последующих метаанализах иДПП-4 показали нейтральный эффект

в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий [40–42].

В одном из первых больших РКИ EXAMINE (the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), в который было включено 5380 больных СД 2-го типа, перенесших острый коронарный синдром, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинированной терапии в течение 18 месяцев наблюдения проявил нейтральный эффект на частоту первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт [43]. Субанализ по подгруппам больных показал, что алоглиптин имеет тенденцию большего снижения риска сердечно-сосудистых событий у курильщиков, при длительности СД 2-го типа менее 10 лет, при нормальной функции почек, при комбинации его с метформином, но не с инсулинотерапией. В дальнейшем *posthoc* анализ исследования EXAMINE не показал увеличения риска госпитализаций из-за ХСН на фоне приема алоглиптина [44].

В другом большом РКИ SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Thrombolysis in Myocardial Infarction), в который было включено 16492 больных СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза или множественными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст старше 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин, дислипидемия, АГ, курение, сравнивалось влияние саксаглиптина с плацебо на риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [45]. В среднем через 2,1 года наблюдения на фоне приема саксаглиптина был получен нейтральный эффект препарата в отношении риска первичной конечной точки. Однако в исследовании было найдено, что применение саксаглиптина увеличивает риск госпитализаций из-за декомпенсации ХСН на 27% (95% ДИ 1,07–1,51, $p = 0,007$) уже через 6 месяцев приема препарата. Важно отметить, что 26,5% госпитализированных больных по поводу ХСН были госпитализированы повторно, а 26,1% этих пациентов умерли при дальнейшем наблюдении [46]. У больных с установленным диагнозом ХСН, при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² или повышении уровня натрийуретических пептидов, был выше риск госпитализаций из-за ХСН. Также в исследовании SAVOR-TIMI 53 был обнаружен неблагоприятный тренд увеличения некардиоваскулярной смертности на фоне приема саксаглиптина (ОР 1,27, 95% ДИ 1,00–1,62, $p = 0,051$).

В третьем большом РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в которое был включен 14671 больной СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, изучалась кардиоваскулярная безопасность ситаглиптина в сравнении с плацебо [47]. Средняя длительность наблюдения составила 3 года. Ситаглиптин в исследовании проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации из-за нестабильной стенокардии). На фоне приема препарата не было найдено увеличения риска госпитализаций, связанных с ХСН. Хотя ранее в наблюдательных исследованиях прием ситаглиптина был ассоциирован с увеличением риска госпитализаций из-за ХСН [48].

В дальнейшем был проведен метаанализ РКИ, в котором оценивалась взаимосвязь применения глиптинов и риска развития острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН [49]. В анализ было включено 84 исследования длительностью более 24 недель. Оказалось, что риск острой сердечной недостаточности был выше у больных, получающих глиптины, в сравнении с плацебо или другими сахароснижающими препаратами (ОР 1,19, 95% ДИ 1,03–1,37, $p = 0,015$).

В европейских рекомендациях по ХСН в 2016 году, иДПП-4 также отмечены как группа препаратов, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий и ухудшения ХСН [31].

Предполагается, что увеличение риска развития острой сердечной недостаточности на фоне приема иДПП-4 связано с тем, что они могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые являются основной группой препаратов для лечения как АГ, так и ХСН [50]. Кроме этого, глиптины также инактивируют несколько вазоактивных пептидов, включая нейропептид Y, субстанцию P, мозговой натрийуретический пептид и пептид YY, что может оказывать отрицательное влияние на сердце [51].

FDA предполагает, что риск развития ХСН и госпитализаций, связанных с ней, возможно, является класс-эффектом группы иДПП-4. Так, 5 апреля 2016 года на сайте FDA был представлен обзор по влиянию саксаглиптина и алоглиптина на риск развития или прогрессирования ХСН, особенно у лиц с заболеваниями сердца и хронической болезнью почек по двум проведенным большим РКИ. В результате FDA потребовало внести в инструкции к этим препаратам новое предупреждение о риске развития сердечной недостаточности [52]. А меди-

цинским работникам FDA рекомендует рассмотреть возможность прекращения приема лекарств, содержащих саксаглиптин и алоглиптин, у больных СД 2-го типа и диагностированной ХСН.

Кроме этого, FDA протестировало возможную связь между приемом иДПП-4 и возникновением ХСН путем оценки публично доступных FDA неблагоприятных событий системы отчетности (FAERS) в США [53]. Всего с 2006 года было репортировано 390 событий ХСН, связанных с приемом иДПП-4, что составило 4,4% от общего числа событий. Статистический анализ показал, что иДПП-4 продемонстрировали класс-эффект с позиций риска развития ХСН, который возрастал на 17% (95% ДИ 1,05–1,29), причем он был максимальным при использовании вилдаглиптина (ОР 2,39, 95% ДИ 1,38–4,14). Применение сопутствующих препаратов при приеме иДПП-4 репортировалось более чем в 50% случаев. Анализ с поправкой на сопутствующее лечение показал, что риск ХСН на фоне приема саксаглиптина возрастал более чем в 2 раза (ОР 2,30, 95% ДИ 1,70–3,10), вилдаглиптина — более чем в 3 раза (ОР 3,15, 95% ДИ 1,76–5,63), ситаглиптина — почти в 1,5 раза (ОР 1,48, 95% ДИ 1,28–1,71).

Таким образом, имеющиеся данные РКИ и их метаанализов не позволяют использовать иДПП-4 у больных СД 2-го типа при наличии ХСН или факторов риска ее развития, и прежде всего, у лиц с ишемической болезнью сердца, перенесенным ИМ. Более того, у врача должна быть настороженность в отношении мониторингирования симптомов и признаков сердечной недостаточности при применении глиптинов, даже если больной не относится к группе риска ее развития.

Агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Одним из основных инкретинов человека является ГПП пептид-1, который немедленно выделяется в кровь из клеток кишечника при приеме пищи, оказывая мощное глюкозозависимое действие на секрецию инсулина и ингибирующее — на секрецию глюкагона.

Рецепторы к ГПП 1-го типа достаточно широко представлены не только в α - и β -клетках поджелудочной железы, но и в различных отделах желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системах, в сердечной мышце, почках, печени. Поэтому в дополнение к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина активация рецепторов ГПП 1-го типа ведет и к подавлению секреции глюкагона, замедлению

опорожнения желудка, снижению аппетита / повышению чувства сытости, а также к положительным эффектам на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему [54].

Поэтому сахароснижающие препараты — агонисты рецепторов ГПП 1-го типа, независимо от их фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, в клинической практике обеспечивают значительное снижение массы тела и низкий риск гипогликемий [55].

Оценка кардиоваскулярной безопасности агонистов рецепторов ГПП 1-го типа, как в ретроспективных, так и в больших РКИ, а также в метаанализах РКИ показала кардиопротективный эффект, как с позиций влияния на суррогатные маркеры, так и на сердечно-сосудистые исходы.

В один из первых ретроспективных анализов базы данных клинической практики было включено 39275 больных с впервые выявленным СД 2-го типа без ИМ, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации в предшествующие 9 месяцев, получающих эксенатид, и 381218 пациентов, которым были назначены другие пероральные сахароснижающие средства [56]. На фоне лечения эксенатидом частота сердечно-сосудистых событий была значимо ниже на 19% (95% ДИ 0,68–0,95, $p = 0,01$), частота госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными исходами, была на 12% (95% ДИ 0,79–0,98, $p = 0,02$) ниже, а частота всех госпитализаций — на 6% (95% ДИ 0,91–0,97, $p < 0,001$) ниже.

Метаанализ РКИ, в котором оценивалось влияние агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа на риск развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2-го типа без оценки наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировал аналогичную тенденцию [57]. В анализ было включено 36 исследований длительностью более 12 недель, в которых преимущественно в качестве агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа рассматривались эксенатид и лираглутид, эффективность которых сравнивалась как с плацебо, так и с другими сахароснижающими препаратами. Установлено, что частота больших атеросклеротических событий была сопоставима в группе больных, принимающих агонисты рецепторов или аналоги ГПП 1-го типа, с группой сравнения (ОР 0,74, 95% ДИ 0,50–1,08, $p = 0,12$). Но в сравнении с группой плацебо агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа значительно снижали частоту больших атеросклеротических событий (ОР 0,46, 95% ДИ 0,25–0,83, $p = 0,009$).

В другом метаанализе РКИ длительностью более 6 месяцев оценивались эффекты агонистов рецепторов ГПП 1-го типа в отношении риска

развития общей смертности, больших атеросклеротических событий и другие факторы сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами [58]. В анализ вошло 37 исследований. Были представлены доказательства того, что агонисты рецепторов ГПП 1-го типа не увеличивают риск больших атеросклеротических событий в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,78, 95% ДИ 0,54–1,13, $p = 0,18$), но значительно его снижают в сравнении с плацебо и пиоглитазоном. Частота смертельных исходов при использовании агонистов рецепторов ГПП 1-го типа значимо не увеличивалась в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами.

Полученные данные подтвердились и в других метаанализах РКИ [59, 60]. Однако авторы этих работ сообщают, что выборка пока недостаточна, чтобы сделать окончательные выводы.

Первое большое РКИ ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) было завершено в 2015 году, в котором оценивалось влияние парентерального агониста рецепторов ГПП 1-го типа — ликсисенатида на частоту сердечно-сосудистых событий у 6068 больных СД 2-го типа, перенесших в течение 6 месяцев до включения в исследование ИМ или нестабильную стенокардию, в сравнении с плацебо [61]. Средняя продолжительность лечения составила 25 месяцев. В соответствии с полученными результатами ликсисенатид не увеличивает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии) (ОР 1,02, 95% ДИ, 0,89–1,17), ХСН (ОР 0,96, 95% ДИ, 0,75–1,23), в том числе госпитализаций, связанных с ХСН, и частоту смертельных исходов (ОР 0,94, 95% ДИ, 0,78–1,13) в сравнении с плацебо. Отсутствие преимущества ликсисенатида исследователи объясняют коротким сроком наблюдения и, возможно, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди включенных в исследование больных.

В другом завершеном РКИ LEADER (Long-term, Multi-centre, International, Randomised Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine Liraglutide Effects on Cardiovascular Events) изучался аналог ГПП 1-го типа — лираглутид, вводимый подкожно 1 раз в день, у 9340 больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо [62]. Длительность наблюдения составила от 3,5 до 5 лет. Лираглутид привел к снижению риска любых сердечно-сосудистых событий на 12% (95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,005$), сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, коронарной

реваскуляризации, госпитализаций из-за нестабильной стенокардии или ХСН — на 12% (95% ДИ 0,78–0,97, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти — на 22% (95% ДИ 0,66–0,93, $p = 0,007$), общей смерти — на 15% (95% ДИ 0,74–0,97, $p = 0,02$).

Частота нефатальных ИМ, нефатальных инсультов, госпитализаций вследствие ХСН, панкреатитов была незначительно ниже при использовании лираглутида в сравнении с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом, требующим прекращения лечения, были желудочно-кишечные проявления.

Учитывая, что проблемой препаратов ИДПП-4, механизм которых также связан с высвобождением инкретина ГПП 1-го типа, явилось увеличение риска развития ХСН, при изучении агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа этому вопросу уделялось особое внимание. В рамках больших РКИ не было найдено негативного влияния агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа на риск ХСН и госпитализаций, связанных с ней. В метаанализе L. Li и соавторов (2016), в который были включены рандомизированные и наблюдательные исследования, также была оценена взаимосвязь агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа с риском развития ХСН [63]. В анализ было включено 25 исследований, из них 21 рандомизированное и 4 наблюдательных, и 111029 больных СД 2-го типа. Анализ не показал увеличения риска развития ХСН или госпитализаций, связанных с ней, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами.

Исследователи считают, что кардиопротективный эффект агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа может быть обусловлен такими механизмами действия препаратов, как экспрессия рецепторов ГПП 1-го типа в миокарде и коронарных артериях, что увеличивает сердечный выброс без влияния на частоту сердечных сокращений и обеспечивает вазодилатирующее действие [64, 65]. В экспериментальных исследованиях были получены данные о том, что агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа обеспечивают вазодилатирующий эффект, как за счет механизмов, связанных со стимуляцией выработки оксида азота, так и за счет независимых от него механизмов [65]. Известны также антигипертензивный и антипротеинурический эффекты агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа [67, 68]. Применение агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа ассоциировано с умеренным снижением холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов [69].

В ближайшее время ожидаются результаты и других больших РКИ с дулаглутидом, семаглу-

тидом, эксинатидом, в которых будет представлена их сердечно-сосудистая безопасность [70].

Таким образом, на основании больших РКИ, метаанализов РКИ агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа, в частности ликсисенатид и лираглутид, которые обладают сердечно-сосудистой безопасностью, а использование лираглутида улучшает прогноз больных с заболеваниями сердца и сосудов, могут быть использованы для лечения СД 2-го типа у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как альтернатива метформину при невозможности его применения, так и в комбинации с ним. Препараты данной группы не увеличивают также риск развития или прогрессирования ХСН.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — это особый класс сахароснижающих препаратов, действие которых не зависит от продукции инсулина и уровня инсулинорезистентности. Данная группа препаратов обеспечивает контроль углеводного обмена за счет блокады обратного всасывания глюкозы в канальцах почек, что приводит к увеличению ее экскреции с мочой. Известно, что у здоровых людей почки фильтруют до 180 граммов глюкозы каждый день, которая почти полностью реабсорбируется (до 80–90%) в кровь при участии натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типа. Ингибирование котранспортеров демонстрирует не только снижение уровня глюкозы крови, но и дополнительное снижение массы тела за счет снижения калорий, увеличение осмотического диуреза, снижение АД [71, 72]. Некоторые авторы предполагают, что диуретический (гемодинамический) эффект селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа преобладает над антиатеросклеротическим в отношении влияния на сердечно-сосудистую безопасность [73].

Все эти благоприятные механизмы позволили предположить, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа могут быть полезны в лечении больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании J. Dziuba и соавторов (2014) были смоделированы эффекты селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина в сравнении со стандартной терапией СД 2-го типа на сердечно-сосудистый и микровазкулярные исходы [74]. Модель 20-летнего приема дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими

препаратами продемонстрировала возможность снижения риска ИМ на 13,8%, инсульта — на 9,1%, сердечно-сосудистой смерти — на 9,6%, общей смертности — на 5%.

Первое большое РКИ EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) завершилось в 2015 году, в котором была дана оценка влияния селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — эмпаглифлозина в сравнении с плацебо на риск кардиоваскулярных событий у больных высокого сердечно-сосудистого риска [75]. В исследование было включено 7020 больных. Длительность наблюдения составила 3,1 года. Терапия, основанная на эмпаглифлозине, привела к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 26% (95% ДИ 0,74–0,99, $p = 0,04$), сердечно-сосудистой смерти — на 38% (95% ДИ 0,49–0,77), госпитализаций вследствие ХСН — на 38% (95% ДИ 0,50–0,85), общей смертности — на 32% (95% ДИ 0,57–0,82) (рис. 1, 2, 3). Между группами не было значимых различий по частоте ИМ и инсульта. У больных с исходной ХСН эмпаглифлозин не увеличивал риск госпитализаций, завершившихся сердечно-сосудистой смертью, или связанных с нефатальной декомпенсацией ХСН. Из побочных эффектов применение эмпаглифлозина сопровождалось повышением риска генитальных инфекций.

В дальнейшем был проведен систематический обзор и метаанализ 57 опубликованных исследова-

ний и 6 баз данных реальной клинической практики, в котором рассматривался риск развития сердечно-сосудистых событий, смертельных исходов, побочных эффектов при использовании 7 различных селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [76].

Установлено, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа снижают риск больших сердечно-сосудистых событий на 16% (95% ДИ 0,75–0,95, $p = 0,006$), сердечно-сосудистой смерти — на 37% (95% ДИ 0,51–0,77, $p < 0,0001$), ХСН — на 35% (95% ДИ 0,50–0,85, $p = 0,002$), общей смертности — на 29% (95% ДИ 0,61–0,83, $p < 0,0001$) без увеличения риска ИМ и стенокардии. Неожиданным результатом в анализе было увеличение риска инсульта на 30% (95% ДИ 1,00–1,68, $p = 0,049$), несмотря на антигипертензивный эффект этой группы препаратов. Основным побочным эффектом при использовании селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа были генитальные инфекции. Их риск в опубликованных исследованиях увеличивался в 2,88 раза, по анализу баз реальной клинической практики — в 4,75 раза.

В другом метаанализе G. Savarese и соавторов (2016), в который было включено 33 РКИ и включено 33370 больных СД 2-го типа, применение селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа также привело к снижению риска общей смертности на 28% (95% ДИ 0,613–

Рисунок 1. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина от 6,5 до 7,5 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

0,840), сердечно-сосудистой смерти — на 33 % (95 % ДИ 0,544–0,821), ИМ — на 20 % (95 % ДИ 0,668–0,965), ХСН — на 35 % (95 % ДИ 0,517–0,823) без увеличения риска инсульта (ОР 1,158, 95 % ДИ 0,912–1,469) [77].

Отдельный субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME был выполнен с целью оценки риска ХСН при использовании эмпаглифлозина у больных СД 2-го типа с исходной ХСН и без нее [78]. Среди 7020 больных СД 2-го типа у 10,1 % (706) больных исходно зарегистрирована недостаточность кровообращения. Госпитализации, связанные с ХСН, и сердечно-сосудистая смерть на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с плацебо встречались значительно реже (ОР 0,66, 95 % ДИ 0,55–0,79, $p < 0,001$) в течение 3 лет наблюдения. Аналогичный эффект эмпаглифлозина наблюдался в подгруппах без исходной ХСН, независимо от приема препаратов для ее лечения или лечения СД 2-го типа. Эмпаглифлозин улучшал и другие исходы, связанные с ХСН: снижался риск госпитализаций, связанных со смертельными исходами из-за недостаточности кровообращения, — на 39 % (95 % ДИ 0,47–0,79, $p < 0,001$), и общее количество госпитализаций — на 11 % (95 % ДИ 0,82–0,96, $p = 0,003$).

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME были также выявлены и нефропротективные эффекты эмпаглифлозина в сравнении с плацебо [79]. В исследование включались больные СД 2-го типа со скоростью клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1,73 м². Частота развития или ухудшения нефропатии была значительно ниже в группе

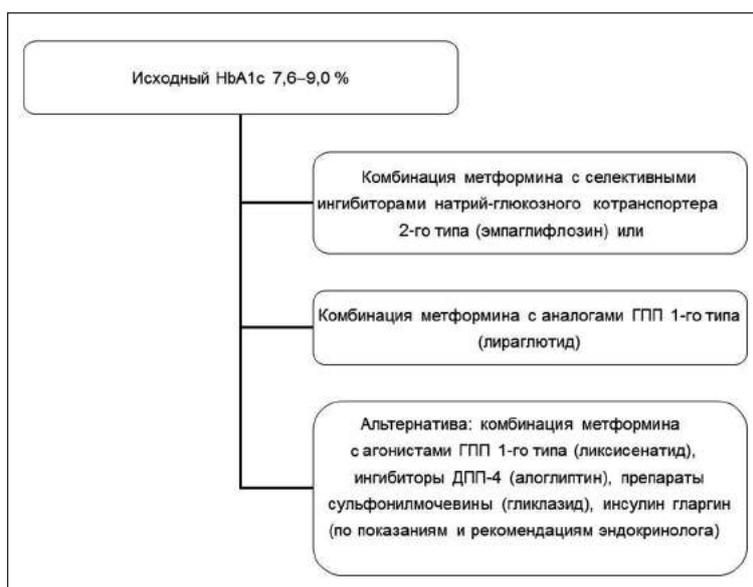
эмпаглифлозина в сравнении с плацебо — на 39 % (95 % ДИ 0,53–0,70, $p < 0,001$), удвоение уровня сывороточного креатинина — на 44 % (95 % ДИ 0,39–0,79, $p = 0,0009$), впервые выявленная макроальбуминурия — на 38 % (95 % ДИ 0,54–0,72, $p < 0,0001$), потребности в заместительной почечной терапии — на 55 % (95 % ДИ 0,21–0,97, $p = 0,041$). Таким образом, эмпаглифлозин обеспечивал торможение развития или прогрессирования нефропатии у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Экспериментальные исследования показали, что ренопротективный эффект эмпаглифлозина реализуется за счет подавления гиперфльтрации, снижения риска развития воспалительных и фиброзных изменений в проксимальных клетках канальцев почек, антигипертензивного эффекта [80].

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, в том числе ХСН, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, прежде всего, эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН, как было отмечено в новых Европейских рекомендациях по ХСН [31].

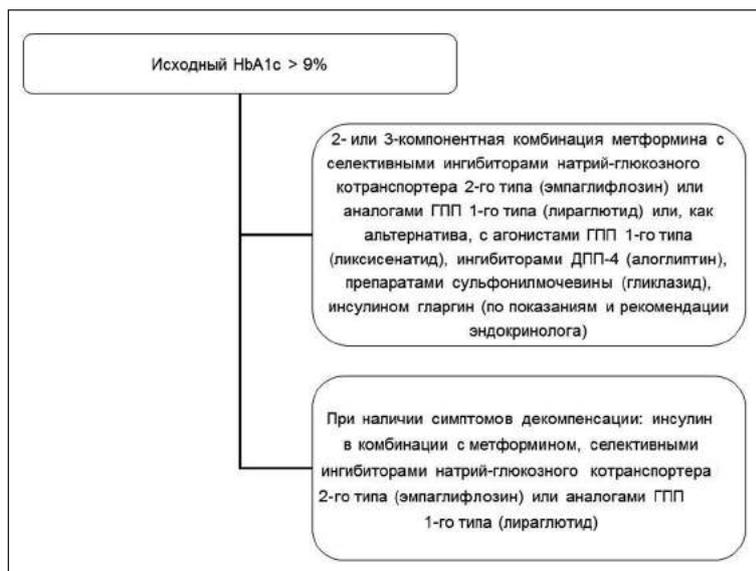
Таким образом, анализ кардиоваскулярной безопасности всех групп сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска позволяет предложить

Рисунок 2. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина от 7,6 до 9,0 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

Рисунок 3. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина более 9,0 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

проект алгоритма стратификации выбора иницирующей сахароснижающей терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе при сохранении общих принципов ведения пациентов (рис. 1, 2, 3).

Заключение

Для лечения СД 2-го типа у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска препаратами первой линии, которые улучшают кардиоваскулярный прогноз, наряду с метформином, являются селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин) и аналоги ГПП 1-го типа (лираглутид). Кардиоваскулярная безопасность доказана для агонистов рецепторов ГПП 1-го типа (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин). При использовании саксаглиптина и ситаглиптина в метаанализах выявлено увеличение риска сердечной недостаточности. Препараты тиазолидинионы не рекомендуются для лечения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD — summary. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular

diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(3):133–73. doi: 10.1177/1479164114525548

2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р., Григорян О. Р., Есаян М. Р., Калашников В. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015;18(1S):1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan MR, Kalashnikov VY et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Eds. II Dedov, MV Shestakova. *Saharniyi Diabet = Diabetes Mellitus.* 2015;18(1S):1–112. In Russian].

3. Gruneir A, Markle-Reid M, Fisher K, Reimer H, Ma X, Ploeg J et al. Comorbidity Burden and Health Services Use in Community-Living Older Adults with Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Can J Diabetes.* 2016;40(1):35–42. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.09.002

4. Gao N, Yuan Z, Tang X, Zhou X, Zhao M, Liu L et al. Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in Northern Chinese adults: the REACTION study. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):199–205. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.018

5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3–46. PMID:21882396

7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии.

- 2012;4:4–53. [Diagnosis and correction of lipid metabolism, with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. (V) revision. Ateroskleros i Dislipidemiya = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2012;4:4–53. In Russian].
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889–934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
 9. Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1). Артериальная гипертензия. 2016;22(4):330–348. [Koziołova NA, Chernyavina AI, Polyanskaya EA. Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):330–348. In Russian].
 10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Fonseca V, Grundy SM et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2003;108(23):2941–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E
 11. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):61–71. PMID:11187421
 12. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*. 2003;25(4):708–11. PMID:11919129
 13. Horita S, Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Seki G. Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. *PPAR Res*. 2015;2015:646423. doi: 10.1155/2015/646423
 14. Rudnicki M, Tripodi GL, Ferrer R, Boscá L, Pitta MG, Pitta IR et al. New thiazolidinediones affect endothelial cell activation and angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2016;782:98–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.038
 15. Roughead EE, Chan EW, Choi NK, Kimura M, Kimura T, Kubota K et al. Variation in association between thiazolidinediones and heart failure across ethnic groups: retrospective analysis of large healthcare claims databases in six countries. *Drug Saf*. 2015;38(9):823–31. doi: 10.1007/s40264-015-0318-4
 16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
 17. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH et al. Pioglitazone prevents diabetes in insulin-resistant patients with cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2016. 9(10):1684–92. pii: dc160798. doi:10.2337/dc16-0798
 18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc*. 2007;298(10):1180–8. doi:10.1001/jama.298.10.1180
 19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71. doi:10.1056/NEJMoa072761
 19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71. doi:10.1056/NEJMoa072761
 20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357(1):28–38. doi:10.1056/NEJMoa073394
 21. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2007;298(10):1189–95. doi:10.1001/jama.298.10.1189
 22. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm242588.htm>
 23. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2013;128(8):785–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000678
 24. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):240–249. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.004
 25. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm>
 26. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *Br Med J*. 2016;354: i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477
 27. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):266–73. doi: 10.1111/dom.12608
 28. Khodeer DM, Zaitone SA, Farag NE, Moustafa YM. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(5):463–76. doi: 10.1139/cjpp-2015-0135
 29. Wei WY, Ma ZG, Xu SC, Zhang N, Tang QZ. Pioglitazone Protected against Cardiac Hypertrophy via Inhibiting AKT/GSK3 β and MAPK Signaling Pathways. *PPAR Res*. 2016;2016:9174190. doi: 10.1155/2016/9174190
 30. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YV, Ovchinnikov AG. National recommendations OSSH, RSC and RNMOT for the diagnosis and treatment of heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnosty = Heart Failure*. 2013;14(7):379–472. In Russian].
 31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
 32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–88. pii: S0735-1097(16)33024-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011
 33. [Electronic resource]. URL: http://www.vidal.ru/drugs/avandia_3575
 34. [Electronic resource]. URL: http://www.vidal.kz/poisk_preparatov/actos.htm

35. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2012;344: e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369
36. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602–13. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336
37. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69–73. PMID: 21206136
38. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122(3):16–27. doi: 10.3810/pgm.2010.05.2138
39. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3. doi: 10.1186/1475-2840-11-3
40. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3. doi: 10.1186/1475-2840-12-3
41. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:33. doi: 10.1186/1475-2840-13-33
42. Keating GM. Alogliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(7):777–96. doi: 10.1007/s40265-015-0385-y
43. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889
44. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
46. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
47. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
48. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):573–82. doi: 10.1016/j.jchf.2014.04.005
49. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):689–97. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017
50. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown N. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *J Hypertension*. 2010;56(4):728–33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156554
51. Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic effects of a new class of antidiabetic agents. *Clin Ther*. 2015;37(6):1178–94. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.016
52. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm494252.htm>
53. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Antonazzo IC, Marchesini G, De Ponti F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):380–6. doi: 10.1016/j.numecd.2016.02.006
54. Fava S. Glucagon-like peptide 1 and the cardiovascular system. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(5):302–10. PMID:25360712
55. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Shah P, Brook RD et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):130–9. doi: 10.1093/ajh/hpt196
56. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34(1):90–5. doi: 10.2337/dc10-1393
57. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:215764. doi: 10.1155/2011/215764
58. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38–47. doi: 10.1111/dom.12175
59. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(1):7–13. doi: 10.1111/jcpt.12102
60. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, Ye J, McMurray JJ. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):697–703. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00233-8
61. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
63. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:91. doi: 10.1186/s12872-016-0260-0
64. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(8):955–61. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD
65. Ravassa S, Zudaire A, Diez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):316–23. doi: 10.1093/cvr/cvs123

66. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938
67. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Dahly A, Ditter K et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21(6):1125–35. doi:10.1097/01.hjh.0000059046.65882.49
68. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26–37. doi: 10.1016/j.diabetes.2015.07.015
69. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37(1):225–241.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.008
70. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov>
71. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815–23. doi: 10.2337/dc13–3055
72. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–8. doi: 10.2337/dc14–1096
73. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*. 2016; 42(4):224–33. pii: S1262–3636(16)30409–8. doi: 10.1016/j.diabet.2016.05.006
74. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):628–35. doi: 10.1111/dom.12261
75. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
76. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411–9. doi: 10.1016/S2213–8587(16)00052–8
77. Savarese G, D’Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;220:595–601. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.208
78. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728
79. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
80. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2: S165–71. doi: 10.2337/dcS15–3006

Информация об авторах

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Полянская Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: epolyanskaya@gmail.com.

Author information

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Elena A. Polyanskaya, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: epolyanskaya@gmail.com

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.821:616.12-008.331.1:616.39

Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

В. С. Иванченко¹, М. И. Стилиди², А. И. Гордиенко¹,
А. А. Гагарина¹, А. В. Ушаков¹

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

² Арктический университет в Норвегии, Тромсё

Контактная информация:

Иванченко Вера Сергеевна,
Медицинская академия
имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»,
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,
Россия, 295007.
Тел.: +7(3652)55-49-99.
E-mail: vera.dovchenko@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
11.07.16 и принята к печати 23.08.16.*

Резюме

Цель исследования — изучить влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов мужского пола с АГ I и II стадии. Группу 1 составили 36 пациентов с АГ и ожирением, группу 2—40 больных АГ без ожирения. С целью изучения сосудодвигательной функции эндотелия проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии с оценкой изменения ее диаметра в ходе проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа. Показатель психической напряженности (ППН) пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25. Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Для оценки физической активности использовали краткий международный опросник по физической активности (IPAQ). **Результаты.** У обследованных пациентов сочетание АГ и ожирения характеризовалось более выраженным ухудшением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНВД), по сравнению с пациентами с АГ без ожирения и со здоровыми лицами. В обеих группах пациентов на фоне гиподинамии было выявлено снижение ЭЗВД и ЭНВД по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности. В группе пациентов с АГ и ожирением наблюдалась обратная связь ЭЗВД с уровнем реактивной тревожности, личностной тревожности, ППН ($r = -0,54$; $r = -0,46$; $r = -0,50$ соответственно; $p < 0,05$) и прямая связь с уровнем физической активности ($r = 0,42$; $p = 0,01$). В группе пациентов с АГ без ожирения была установлена обратная связь ЭЗВД с ППН ($r = -0,42$; $p = 0,007$) и ЭНВД с ППН ($r = -0,33$; $p = 0,04$), прямая связь ЭЗВД и ЭНВД с уровнем физической активности ($r = 0,46$; $r = 0,33$ соответственно; $p < 0,05$). В обе-

их группах выявлены прямые связи концентрации кортизола с показателями личностной тревожности, реактивной тревожности и ППН. Кроме того, была выявлена обратная связь ЭЗВД с уровнем кортизола в группе 1 ($r = -0,36$; $p = 0,05$) и в группе 2 ($r = -0,41$; $p = 0,02$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о тесной связи хронического психоэмоционального напряжения и гиподинамии с формированием вазодилатационной недостаточности у больных АГ независимо от наличия либо отсутствия сопутствующего абдоминального ожирения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ожирение, психоэмоциональное напряжение

Для цитирования: Иванченко В. С., Стилиди М. И., Гордиенко А. И., Гагарина А. А., Ушаков А. В. Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):456–465. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-456-465.

Impact of psychoemotional stress and physical activity on endothelial function in hypertensive patients with obesity

V.S. Ivanchenko¹, M.I. Stylidis², A.I. Gordienko¹,
A.A. Gagarina¹, A.V. Ushakov¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

² Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

Corresponding author:

Vera S. Ivanchenko,
Medical Academy named after
S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky
Crimean Federal University,
5/7 Lenin Blvd., Simferopol,
295006 Russia.
Phone: +7(3652)55–49–99.
E-mail: vera.dovchenko@gmail.com

Received 11 July 2016;
accepted 23 August 2016.

Abstract

Objective. To study the effect of chronic emotional stress and physical activity on endothelial function in patients with arterial hypertension (HTN) and obesity. **Design and methods.** We enrolled 76 male patients with HTN stage I and II. Group 1 consisted of 36 patients with HTN and obesity, group 2—40 hypertensive patients without obesity. Ultrasound of the brachial artery was performed to assess endothelial function after reactive hyperemia (flow-mediated dilation) and nitrate administration (nitrate-mediated dilation). Serum cortisol level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. PSM-25 scale was used to assess psycho-emotional stress. The level of reactive and personal anxiety was measured by the Spielberger and Khanin's questionnaire. Brief international physical activity questionnaire was used (IPAQ) for physical activity evaluation. **Results.** In patients with HTN and obesity a more significant deterioration of the flow-mediated and nitrate-mediated dilation (FMD and NMD) was found compared to hypertensive patients without obesity, and to healthy individuals. In both groups physically inactive patients showed a significant decrease in endothelial function compared to physically active patients. In group 1, an inverse correlation between FMD with the level of reactive anxiety and trait anxiety ($r = -0,54$; $r = -0,46$, respectively; $p < 0,05$) and a direct correlation with the level of physical activity ($r = 0,42$; $p = 0,01$) was found. In group 2, FMD and NMD inversely correlated with psycho-emotional stress ($r = -0,42$; $r = -0,33$, respectively; $p < 0,05$) and directly correlated with the level of physical activity ($r = 0,46$; $r = 0,33$, respectively; $p < 0,05$). In both groups, there were direct correlations between cortisol levels

with personal and reactive anxiety scores. Furthermore, there was an inverse association between FMD and cortisol levels in group 1 ($r = -0,36$; $p = 0,05$) and group 2 ($r = -0,41$; $p = 0,02$). **Conclusions.** Our findings suggest a strong connection between chronic emotional stress and physical inactivity with endothelial dysfunction in hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, obesity, emotional stress

For citation: Ivanchenko VS, Stylidis MI, Gordienko AI, Gagarina AA, Ushakov AV. Impact of psychoemotional stress and physical activity on endothelial function in hypertensive patients with obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):456–465. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-456-465.

Введение

Эндотелий представляет собой важнейший нейроэндокринный орган, поддерживающий гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, транспорта биологических веществ в клетки, защиты стенки сосудов, участия в воспалительных и репаративных процессах в ответ на повреждение [1]. В физиологических условиях эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который обладает протективными свойствами по отношению к сердечно-сосудистой системе, способствует расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, препятствует адгезии лейкоцитов и их миграции в сосудистую стенку, предотвращает пролиферацию мышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов. В патологических условиях, включая наличие основных сердечно-сосудистых факторов риска, эндотелий претерпевает функциональные и структурные изменения и теряет свою защитную функцию, при этом приобретая проатеросклеротические свойства [2]. Утеря эндотелием своих защитных свойств с нарушением баланса между эндогенными факторами сосудистой релаксации и констрикции в виде преобладания последних получила название эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется снижением биодоступности NO. В данных условиях, благодаря формированию компенсаторных физиологических механизмов, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) частично поддерживается высвобождением других эндотелиальных вазодилататоров — простагландина и гиперполяризующих факторов (сульфид водорода, пероксид водорода, монооксид углерода и другие). Кроме того, эндотелий становится источником синтеза ряда веществ, таких как эндотелин-1, тромбоксан А2, простагландин H2 и активные формы кислорода, обладающих вазоконстрикторным эффектом и атерогенными свойствами [1].

Частота развития ЭД существенно возрастает при наличии основных кардиоваскулярных факторов риска, включая возраст, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию (АГ). И на-

оборот, ЭД сама по себе повышает риск развития АГ, являясь, таким образом, не только следствием, но и ключевой причиной формирования и становления АГ [3].

Механизмы, регулирующие баланс между вазодилатирующими, антикоагулянтными и анти-тромботическими факторами, с одной стороны, и вазоконстрикторными, протромботическими и промитогенными факторами, с другой стороны, а также процессы, в ходе которых эндотелий утрачивает свои протективные свойства, до сих пор остаются предметом научных дискуссий. Генетическая предрасположенность, пожилой возраст, курение, гиподинамия, избыточная масса тела и психоэмоциональный стресс — все они в совокупности или по отдельности могут принимать участие в активации процессов пролиферации, ремоделирования и трансформации сосудистого эндотелия в проатеросклеротическую структуру [4].

Многочисленные популяционные исследования указывают на важную роль психоэмоционального стресса в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и АГ [5–7]. Наиболее неблагоприятным эффектом обладает хроническое воздействие стрессоров, что приводит к состоянию длительной психоэмоциональной напряженности, повышенной тревоги, физического и психического дискомфорта и депрессии. В последнее время обсуждается теория о том, что долговременное состояние психоэмоционального напряжения приводит к развитию стойкого повышения артериального давления (АД) посредством ухудшения ЭЗВД. В условиях хронического стресса происходит стойкая и продолжительная активация симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей. В результате увеличивается секреция основного гормона стресса — кортизола, который, согласно данным некоторых исследований, ингибирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и снижает продукцию NO. Кроме того, под действием симпатической нервной системы происходит активация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, что приводит к росту периферического сопротивления и увеличению напряжения сдвига,

действующего на эндотелиоциты кровеносных сосудов и в конечном итоге способствующего формированию ЭД [8].

Негативное влияние психоэмоционального стресса на сердечно-сосудистую систему также реализуется за счет изменения образа жизни и приобретения человеком вредных привычек, таких как курение, чрезмерное употребление алкоголя, гиподинамия, переизбыток, влекущее за собой появление избыточной массы тела, то есть тех факторов, которые способны еще более усугублять ЭД и увеличивать кардиоваскулярный риск [9]. При этом отдельно следует обратить внимание на ожирение, которое является одним из наиболее значимых факторов риска развития АГ и характеризуется включением собственных специфических патогенетических механизмов, способствующих формированию стойкого повышения АД, в том числе и за счет воздействия на эндотелиальную функцию [10]. Что касается взаимоотношений между ожирением и психоэмоциональным статусом пациентов, то, несмотря на достаточно большое количество исследований, в данном вопросе остается много неясного, в том числе в отношении влияния на состояние сердечно-сосудистой системы.

Целью настоящей работы было изучение влияния хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на эндотелиальную функцию у пациентов с АГ и ожирением.

Материалы и методы

Проведено обследование 76 пациентов мужского пола с АГ I и II стадии, в возрасте от 29 до 53 лет (средний возраст — $46,75 \pm 0,56$ года). Из них группу 1 составили 36 пациентов с АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст — $46,50 \pm 0,94$ года, индекс массы тела (ИМТ) $31,82 \pm 0,32$ кг/м²), группу 2 — 40 пациентов с АГ без ожирения (средний возраст — $46,97 \pm 0,66$ года, ИМТ — $25,32 \pm 0,21$ кг/м²). В контрольную группу вошли 26 практически здоровых мужчин без АГ, сердечно-сосудистой патологии и избыточной массы тела, сопоставимых по возрасту с группами 1 и 2 (средний возраст — $42,58 \pm 1,45$ года, ИМТ — $23,19 \pm 0,31$ кг/м²).

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2010 года [11].

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (аппараты BIOSET 3500, Германия; ЮКАРД 100, Украина), эхокардиографическое исследование (аппарат Philips HD11XE, Нидер-

ланды), суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы (аппарат КардиоСенс АД, Украина).

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» (Россия). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак утром в период с 8:00 до 9:00.

С целью изучения сосудодвигательной функции эндотелия проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии, с оценкой изменения ее диаметра и скорости кровотока по ней в ходе проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина с помощью ультразвуковой системы Philips HD11XE (Нидерланды). Измерения проводили в режиме двухмерного ультразвукового сканирования методом, предложенным D. Celermajer и соавторами в модификации Т.В. Балахоновой [12]. В ходе проведения пробы с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней оценивали состояние ЭЗВД. На первом этапе измеряли диаметр артерии в покое. Затем на верхнюю треть плеча накладывали манжету и накачивали ее до уровня, превышающего систолическое АД (САД) на 30–40 мм рт. ст. Оклюзию сохраняли в течение 5 минут, после чего резко снижали давление в манжете, тем самым вызывая декомпрессию, увеличение кровотока в плечевой артерии и соответственно изменение ее диаметра. Через 60–90 секунд после декомпрессии измеряли диаметр плечевой артерии. ЭЗВД вычисляли как процентное соотношение разности диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией и диаметра артерии в покое к исходному диаметру артерии. Дисфункцией эндотелия считали прирост диаметра плечевой артерии через 60 секунд менее чем на 10% либо появление парадоксальной вазоконстрикции.

Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) оценивали после восстановления исходного диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина. Результаты оценивали через 1, 2, 3, 4, 5 минут после приема нитроглицерина. Нитроглицерин-зависимую дилатацию (как показатель ЭНВД) рассчитывали аналогично пробе с реактивной гиперемией. О сохраненной функции ЭНВД свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии на 20% и более.

Степень психоэмоционального напряжения пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой. По окончании теста расчи-

тывали интегральный показатель психической напряженности (ППН). Высокий уровень стресса соответствовал ППН более 155 баллов, средний уровень — ППН в интервале 100–154 баллов, ППН менее 100 баллов обозначал низкий уровень стресса [13].

Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Результат до 30 баллов соответствовал низкой тревожности, 30–45 баллов — умеренной, 46 и выше — высокой тревожности [14].

Для оценки и сравнения физической активности обследуемых групп использовали краткий международный опросник по физической активности (International questionnaire on physical activity — IPAQ), с помощью которого определяли лиц с гиподинамией. Критериями гиподинамии являлись результаты у пациентов от 18 до 39 лет менее 21 балла, от 40 до 65 лет — менее 14 баллов [15].

У всех лиц, включенных в исследование, было получено письменное согласие на проведение обследований и использование их данных.

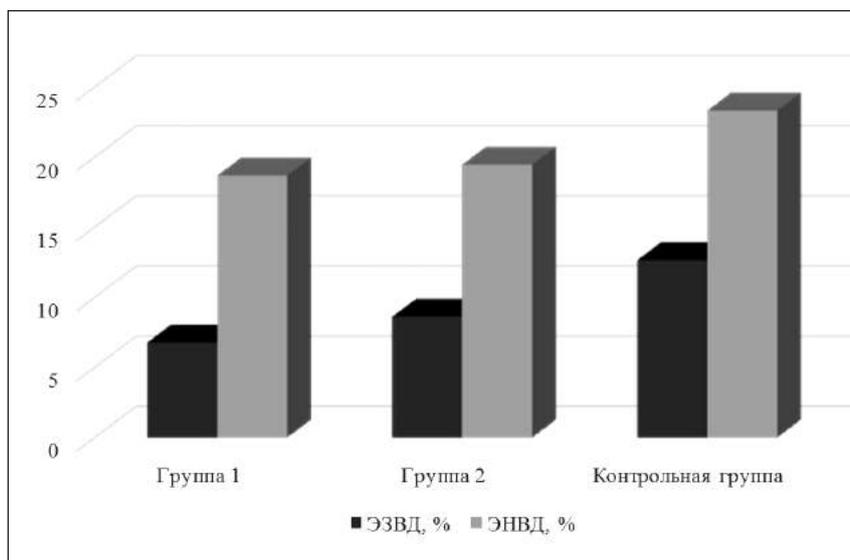
Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки различий между двумя выборками по уровню изучаемого признака применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, в трех и более независимых выборках — критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Силу связи между двумя переменными устанавливали

при помощи линейных корреляций Спирмена. Корреляция считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты

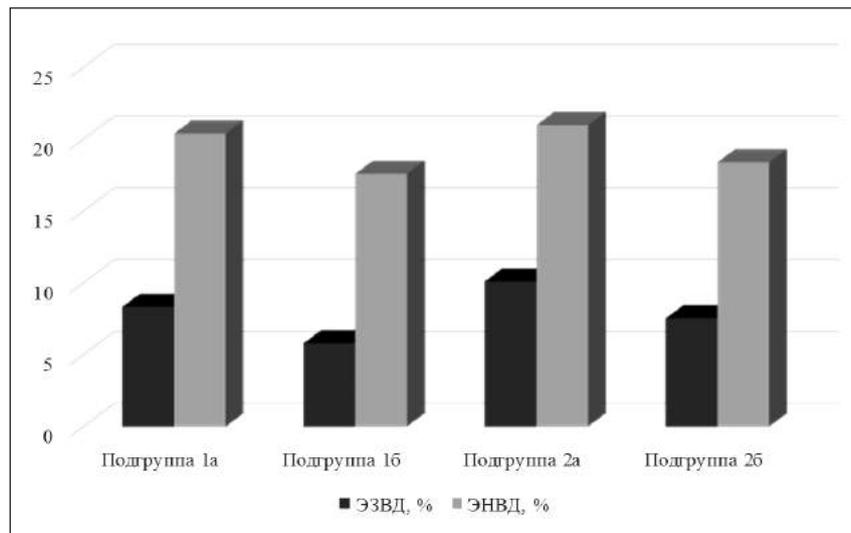
Анализ данных, полученных в ходе проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина, показал, что у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой величины ЭЗВД и ЭНВД были значительно ниже, что отображено на рисунке 1. Средние показатели ЭЗВД и ЭНВД у пациентов группы 2 (АГ без ожирения) составили $8,62 \pm 0,47\%$ и $19,46 \pm 0,81\%$ соответственно, что было значимо ниже аналогичных показателей в группе контроля — ЭЗВД ($12,65 \pm 0,50\%$, $p < 0,0001$) и ЭНВД ($23,31 \pm 0,53\%$, $p = 0,001$). У пациентов группы 1 сочетание АГ и ожирения характеризовалось более выраженным ухудшением ЭЗВД и ЭНВД. Так, наблюдалось существенное снижение ЭЗВД ($6,78 \pm 0,44\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$) и по сравнению с группой 2 ($p = 0,007$), а также ЭНВД ($18,68 \pm 0,84\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о нарушении способности сосудов больных с АГ к вазодилатации в ответ на механическую деформацию и действие NO на гладкие миоциты сосудистой стенки, что наиболее выражено при наличии абдоминального ожирения. Данное обстоятельство, возможно, связано с тем, что при ожирении повышается продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов, стимулирующих образование свободных радикалов и развитие оксидативного стресса.

Рисунок 1. Средние параметры эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации в обследуемых группах



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля; ** — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля; ° — $p < 0,05$ по отношению к группе 2.

Рисунок 2. Средние параметры эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации в обследуемых подгруппах



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; * — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 б; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; ° — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 б.

В ходе исследования пациенты 1-й и 2-й групп по результатам опросника IPAQ были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня физической активности. Среди пациентов 1-й группы у 39% лиц отмечался достаточный уровень физической активности, они составили подгруппу 1 а ($n = 14$), 61% лиц с недостаточным уровнем физической активности составили подгруппу 1 б ($n = 22$). Во 2-й группе 42,5% с достаточным уровнем физической активности вошли в подгруппу 2 а ($n = 17$), 57,5% лиц с гиподинамией были включены в подгруппу 2 б ($n = 23$).

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия в обследуемых подгруппах у пациентов с гиподинамией было выявлено снижение ЭЗВД и ЭНВД по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности. Так, в подгруппе 1 а средний показатель ЭЗВД составил $8,33 \pm 0,67\%$ по сравнению с подгруппой 1 б (ЭЗВД = $5,79 \pm 0,49\%$; $p = 0,008$). В подгруппе 2 а средний показатель ЭЗВД ($10,09 \pm 0,86\%$) был значимо выше аналогичного показателя подгруппы 2 б ($7,53 \pm 0,39\%$; $p = 0,01$), значимых различий ЭНВД между подгруппами выявлено не было. Кроме того, установлено существенное снижение ЭЗВД на фоне гиподинамии в подгруппе пациентов с АГ и ожирением по сравнению с больными АГ без ожирения ($p = 0,009$). Средние параметры ЭЗВД и ЭНВД отображены на рисунке 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппах пациентов с гиподинамией установлены более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с физически активными пациентами. Так, в подгруппе 1 б средний уровень

личностной тревожности составил $44,6 \pm 1,1$ балла, реактивной тревожности — $42,1 \pm 0,9$ балла, ППН — $145,7 \pm 1,8$ балла, что значимо превышало аналогичные показатели в подгруппе 1 а, где средний уровень личностной тревожности был $40,3 \pm 1,6$ балла ($p = 0,036$), реактивной тревожности — $36,9 \pm 1,2$ балла ($p = 0,003$), ППН — $139,0 \pm 1,7$ балла ($p = 0,006$). В подгруппе 2 б также наблюдались значимые различия средних уровней личностной ($47,3 \pm 0,9$ балла) и реактивной тревожности ($43,5 \pm 0,8$ балла), ППН ($147,5 \pm 1,6$ балла) по сравнению с подгруппой 2 а, где личностная тревожность составила $41,8 \pm 1,0$ балла ($p = 0,0004$), реактивная тревожность — $39,5 \pm 0,8$ балла ($p = 0,003$), ППН — $137,7 \pm 2,0$ балла ($p = 0,0002$).

Таким образом, отсутствие систематической физической активности у пациентов с АГ сопряжено с повышением восприимчивости и снижением адаптации к психоэмоциональным раздражителям, что может быть связывающим звеном в формировании ЭД.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи параметров эндотелиальной функции со степенью реактивной и личностной тревожности, ППН и уровнем физической активности пациентов в исследуемых группах были выявлены определенные особенности. В группе пациентов с АГ и ожирением наблюдалась обратная связь ЭЗВД с уровнем реактивной тревожности ($r = -0,54$; $p = 0,0007$), личностной тревожности ($r = -0,46$; $p = 0,005$), ППН ($r = -0,50$; $p = 0,002$) и прямая связь с уровнем физической активности ($r = 0,42$; $p = 0,01$). Значимых корреляций ЭНВД с указанными показателями выявлено не было. В группе

СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИЗОЛА В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Группа 1			Группа 2		
890,2 ± 56,7 нмоль/л			698,3 ± 34,5 нмоль/л*		
Терциль 1 (ППН = 133,8 ± 1,6 балла)	Терциль 2 (ППН = 144,1 ± 0,6 балла)	Терциль 3 (ППН = 151,4 ± 0,8 балла)	Терциль 1 (ППН = 133,4 ± 2,1 балла)	Терциль 2 (ППН = 145,2 ± 0,9 балла)	Терциль 3 (ППН = 152,1 ± 0,6 балла)
712,7 ± 44,4 нмоль/л °	769,3 ± 51,7 нмоль/л °	1194,2 ± 104,6 нмоль/л	566,0 ± 19,8 нмоль/л #	609,3 ± 51,6 нмоль/л #	939,4 ± 33,0 нмоль/л

Примечание: ППН — показатель психической напряженности; * — $p < 0,05$ по отношению к группе 1; ° — $p < 0,05$ по отношению к терцилю 3 (группа 1); # — $p < 0,05$ по отношению к терцилю 3 (группа 2).

пациентов с АГ без ожирения была установлена обратная связь ЭЗВД с ППН ($r = -0,42$; $p = 0,007$) и ЭНВД с ППН ($r = -0,33$; $p = 0,04$), прямая связь ЭЗВД и ЭНВД с уровнем физической активности ($r = 0,46$; $p = 0,002$ и $r = 0,33$; $p = 0,04$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина ЭЗВД находится в более тесной взаимосвязи с уровнем психоэмоционального напряжения и физической активности пациентов, чем ЭНВД.

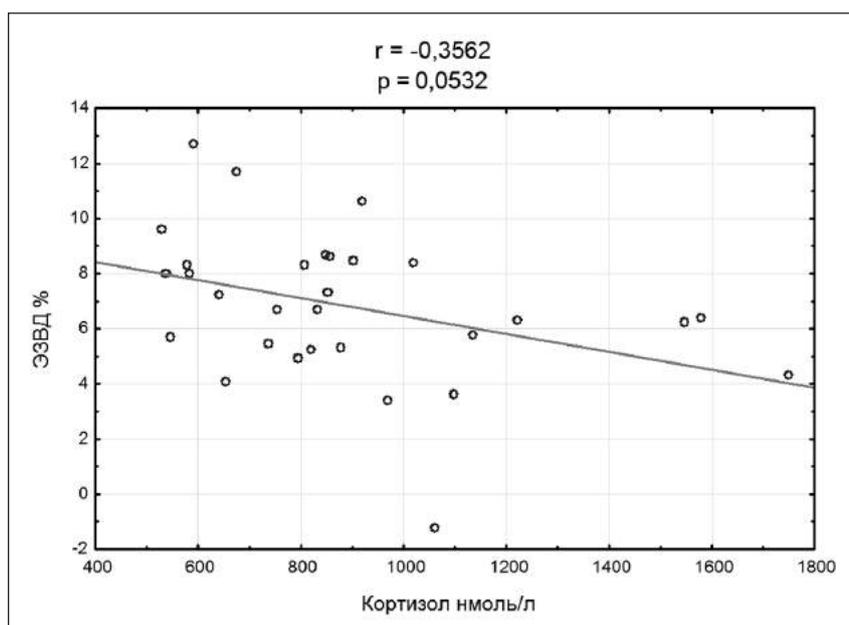
Дальнейшим этапом исследования явилось изучение взаимосвязи сосудодвигательной функции эндотелия с сывороточной концентрацией кортизола.

В таблице приведены данные по средним концентрациям кортизола в исследуемых группах и подгруппах. Каждая из вышеуказанных групп была разделена на 3 подгруппы (терцили) в за-

висимости от показателя психической напряженности, согласно шкале PSM-25, при этом терциль 1 соответствовал минимальным значениям ППН, терциль 2 — средним, терциль 3 — максимальным значениям ППН.

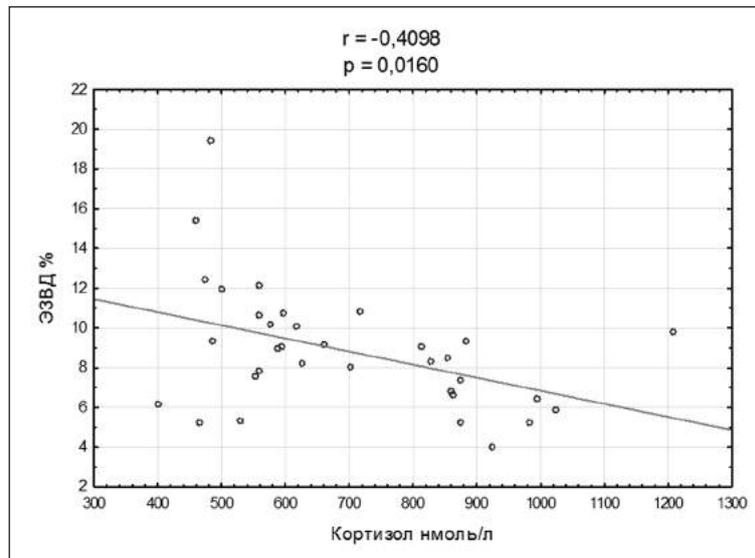
Обращает на себя внимание то, что наиболее высокие уровни кортизола имели место в подгруппах пациентов с максимальным уровнем хронического психоэмоционального стресса как при наличии, так и при отсутствии ожирения. Тот факт, что уровни кортизола в крови были связаны с показателями психоэмоционального стресса, является подтверждением его ключевой роли в реализации влияния психологических факторов на развитие АГ. Так, имели место прямые связи концентрации кортизола с показателями личностной тревожности, реактивной тревожности и ППН как в группе АГ с ожире-

Рисунок 3. Взаимосвязь между концентрацией кортизола крови и показателем эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

Рисунок 4. Взаимосвязь между концентрацией кортизола крови и показателем эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертензией без ожирения



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

нием ($r = 0,62$; $r = 0,59$; $r = 0,57$ соответственно; все $p < 0,05$), так и в группе АГ без ожирения ($r = 0,56$; $r = 0,46$; $r = 0,66$ соответственно; все $p < 0,05$). В обеих группах с АГ была выявлена обратная связь ЭЗВД с уровнем кортизола, что представлено на рисунках 3 и 4. Так, коэффициент корреляции в группе 1 составил $-0,36$ ($p = 0,05$), в группе 2 был равен $-0,41$ ($p = 0,02$). Установленная взаимосвязь указывает на то, что одним из возможных механизмов ухудшения вазодилатирующей функции эндотелия под действием хронического психоэмоционального напряжения является активация нейрогуморальных механизмов с повышением секреции кортизола.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о существовании неблагоприятного влияния психоэмоциональных факторов на состояние вазодилатационного резерва эндотелия, что подтверждается выявленными в ходе нашего исследования обратными связями параметров ЭЗВД и ЭНВД с психоэмоциональным статусом пациентов, определяемым по ППН, уровню личностной и реактивной тревожности. Полученные нами данные также подтверждают данные других научных исследований о роли психоэмоционального стресса в формировании ЭД. Так, согласно результатам исследований В. Mausbach с соавторами (2010), у лиц, подвергающихся хроническому стрессу, связанному с постоянным уходом за больным членом семьи, регистрируются значительно худшие результаты ЭЗВД по сравнению с лицами, не испытывающими стресс, что подчеркивало связь психоэмоционального на-

пряжения с ЭД. При этом значимых различий в показателях ЭНВД выявлено не было [16]. Н. S. Kim с соавторами (2013) было установлено резкое ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина у женщин с более высоким уровнем дистресса, согласно опроснику SCL-90-R [17]. А. Non с соавторами (2014) наблюдали повышение концентрации растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточной адгезии (sVCAM-1), стимулирующих миграцию лейкоцитов в стенку артерии и способствующих развитию воспалительной реакции, у мужчин, испытывающих частый стресс на работе или дома [9]. Одним из патогенетических механизмов развития ЭД при действии стрессовых факторов является гиперпродукция кортизола, ухудшающего преимущественно ЭЗВД за счет подавления экспрессии и инактивации эндотелиальной NO-синтазы, снижения продукции и увеличения деградации NO, смещения баланса в сторону синтеза эндотелиальных вазоконстрикторов [8]. Данная концепция также подтверждается результатами нашего исследования, учитывая выявленную обратную взаимосвязь концентрации кортизола с показателями ЭЗВД. Кроме того, обращает на себя внимание значимое ухудшение ЭЗВД на фоне присоединения к АГ ожирения, что также сопровождалось увеличением сывороточной концентрации кортизола. Как известно, ожирение может являться самостоятельным фактором, способствующим ухудшению эндотелиальной функции, посредством ряда патогенетических механизмов, а именно гиперсимпатикотонии, чрезмерной акти-

вазии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентности, повышенной продукции провоспалительных цитокинов, лептина, резистина и других биологически активных веществ [10, 18].

С другой стороны, гиподинамия рассматривается в качестве дополнительного фактора, усугубляющего последствия психоэмоционального стресса. Исходя из полученных нами данных, у пациентов с гиподинамией наблюдалось значимое снижение как ЭЗВД, так и ЭНВД, по сравнению с пациентами с достаточным уровнем физической активности. Более того, на фоне гиподинамии у обследуемых пациентов отмечалось повышение ППН, реактивной и личностной тревожности. В современной литературе существуют убедительные доказательства благоприятного влияния систематической физической активности на здоровье человека, в том числе и за счет улучшения эндотелиальной функции. Так, J. Park с соавторами (2012) наблюдали уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий и увеличение процента эндотелиальных клеток-предшественниц, что рассматривалось как восстановление эндотелиальной функции у детей с ожирением на фоне регулярных физических нагрузок в течение 12 недель [19]. В исследовании J. Merino с соавторами (2015) было выявлено, что регулярная физическая активность, уровень которой даже ниже международных рекомендаций, способствует стимуляции эндогенной антиоксидантной защиты и снижению проявлений оксидативного стресса, а также улучшению сосудодвигательной функции [20]. Систематические физические нагрузки поддерживают сопротивляемость и устойчивость организма к действию неблагоприятных стрессовых факторов, стабилизируют психоэмоциональный фон, снижают уровень тревожности и депрессии [21]. Однако взаимоотношения психоэмоциональных факторов, физической активности и показателей эндотелиальной функции недостаточно исследованы на сегодняшний день.

Заключение

Существует тесная связь хронического психоэмоционального напряжения и гиподинамии с формированием вазодилатационной недостаточности у больных АГ независимо от наличия либо отсутствия сопутствующего абдоминального ожирения. В то же время наличие абдоминального ожирения ассоциировано с дополнительным снижением как эндотелийзависимого, так и эндотелийнезависимого вазодилатационного резерва.

Тот факт, что и психоэмоциональное напряжение, и гиподинамия, и ожирение в наибольшей

степени способствуют снижению ЭЗВД, в значительной степени влияя на ЭНВД, указывает на то, что прогипертензивное действие указанных факторов реализуется преимущественно за счет снижения вазодилатационного потенциала эндотелия, а кортизол может рассматриваться в качестве одного из медиаторов, опосредующих действие как нейрогенных, так и метаболических механизмов, лежащих в основе формирования АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? [Internet] BioMed research international. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271 [cited 2016 June 20]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271/>
2. Li Q, Youn J-Y, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2015;33(6):1128–1136.
3. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213–1225.
4. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [Internet]. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 406960. doi:10.1155/2014/406960 [cited 2016 June 20]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/406960/>
5. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol. Heart Circul Physiol*. 2015;308(12):1476–1498.
6. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Ann Rev Public Health*. 2013;34:337–354.
7. Гафарова А. В., Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA — PSYCHOSOCIAL”). *Артериальная гипертензия*. 2013;19(1):27–31. [Gafarova AV, Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV. The effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25–64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program “MONICA — PSYCHOSOCIAL”). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(1):27–31. In Russian].
8. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflügers Archive*. 2011;462(6):779–794.
9. Non AL, Rimm EB, Kawachi I, Rewak MA, Kubzansky LD. The effects of stress at work and at home on inflammation and endothelial dysfunction [Internet]. *PloS one*. 2014;9(4): e94474. doi:10.1371/journal.pone.0094474 [cited 2016 June 22]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094474>
10. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(6):364–376.
11. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии.

Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension. Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

12. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The assessment of endothelial function from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753–767.

13. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. С. 336. [Vodopianova NE. Psychodiagnostics of stress. St Petersburg: Piter, 2009. 336 p. In Russian].

14. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л.: ЛНИИФК, 1976. с. 18. [Khanin YuL. Manual for the state-trait anxiety inventory by Spielberger CD. Leningrad: LNIIFK; 1976. 18 p. In Russian].

15. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Бойцов С. А. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Москва, 2015. С. 95. [Bubnova MG, Aronov DM, Boytsov SA. Provision of physical activity in people with limitations in health. Moscow, 2015. 95 p. In Russian].

16. Mausbach BT, Røepke SK, Ziegler MG, Milic M, Känel R, Dimsdale JE et al. Association between chronic caregiving stress and impaired endothelial function in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2599–2606. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.093

17. Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. *Korean Circul J*. 2013;43(5):295–302. doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.295

18. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:301–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014

19. Park J-H, Miyashita M, Kwon Y-C, Park H-T, Kim E-H, Park J-K et al. A 12-week after-school physical activity program improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC Pediatrics*. 2012;12:111. doi:10.1186/1471-2431-12-111

20. Merino J, Ferré R, Girona J, Aguas D, Cabré A, Plana N et al. Physical activity below the minimum international recommendations improves oxidative stress, ADMA levels, resting heart rate and small artery endothelial function. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27(1):9–16. doi: 10.1016/j.arteri.2014.04.004

21. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. *Journal of Applied Psychology*. 2012;97(3):699–710. doi: 10.1037/a0026914

Информация об авторах

Иванченко Вера Сергеевна — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»;

Стилиди Михаил Иванович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник департамента общественной медицины факультета медицинских наук Арктического университета в Норвегии;

Гордиенко Андрей Иванович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени

С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»;

Гагарина Алина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»;

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Author information

Vera S. Ivanchenko, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine № 1 with the Course of Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Mikhail I. Stylidis, MD, PhD, Researcher, Faculty of Health Sciences, Department of Community Medicine, Arctic University of Norway;

Andrey I. Gordienko, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alina A. Gagarina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Course of Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Aleksey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1 with the Course of Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.132-089

Эластические свойства аорты у пациентов после различных вариантов коррекции коарктации аорты: результаты проспективного когортного исследования

И. А. Сойнов¹, Ю. С. Синельников², А. Ю. Омельченко¹,
Е. Н. Орехова², Ю. Ю. Кулябин¹, Н. Р. Ничай¹,
С. М. Иванцов¹, А. В. Богачев-Прокофьев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт пато-
логии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии
имени С. Г. Суханова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Сойнов Илья Александрович,
ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Ме-
шалкина» Минздрава России,
ул. Речкуновская, д. 15, Новосибирск,
Россия, 630055.
Тел.: +7(383)347-60-58.
E-mail: i_soynov@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.04.16 и принята к печати 23.08.16.

Резюме

Цель исследования — оценить изменения упруго-эластических свойств аорты у пациентов раннего возраста с коарктацией и гипоплазией дистального отдела дуги аорты в разные сроки после модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии и extended анастомозом в сравнении с контрольной группой детей без патологии сердечно-сосудистой системы. **Материалы и методы.** В данном двухцентровом проспективном когортном исследовании мы оценили упруго-эластические свойства стенки аорты 54 пациентов в возрасте 65,72 (15; 95) дней, прооперированных по поводу коарктации аорты с гипоплазией дистальной части дуги аорты двумя методами: реконструкция с использованием модифицированной реверсивной пластики левой подключичной артерии (I группа, 27 человек, средний возраст — 63,61 (9; 96) дня) и реконструкция путем формирования extended анастомоза (II группа, 27 пациента, средний возраст — 67,55 (21; 94) дней). В контрольную группу (III группа, 27 пациентов, средний возраст — 63,14 (15; 98) дня) входили дети без врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, которые проходили диагностический скрининг для исключения врожденного порока сердца. **Результаты.** Длительность наблюдения для всех пациентов составила 25 (21; 29) месяцев (от 21 до 35 месяцев). Средние показатели артериального давления, превышающие 95-й перцентиль, зарегистрированы у 2 (7,7%) пациентов в I группе и у 8 (30,7%) пациентов во II группе, в то время как в контрольной группе превышения 95-го перцентиля не было ($p = 0,001$). Упруго-эластические свойства прекоарктационного участка аорты значительно различались в обеих группах после хирургической коррекции коарктации аорты в сравнении с контрольной группой на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$), однако эластические свойства посткоарктационного участка аорты значительно различались между группами только спустя 6 месяцев после операции ($p < 0,05$). **Выводы.** Сниженные упруго-эластические свойства прекоарктационного участка аорты сохраняются у детей с коарктацией аорты даже после ранней неонатальной хирургической коррекции в отдаленные сроки после операции. Снижение упруго-эластических свойств

восходящей и нисходящей аорты у пациентов с коарктацией аорты, в отличие от контрольной группы здоровых детей, позволяет говорить о системном характере сосудистой патологии, причиной которой может служить ремоделирование дуг аорты.

Ключевые слова: коарктация аорты, артериальная гипертензия, эластические свойства аорты

Для цитирования: Соинов И. А., Синельников Ю. С., Омельченко А. Ю., Орехова Е. Н., Кулябин Ю. Ю., Ничай Н. Р., Иванцов С. М., Богачев-Прокофьев А. В. Эластические свойства аорты у пациентов после различных вариантов коррекции коарктации аорты: результаты проспективного когортного исследования. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):466–475. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-466-475.

Elastic properties of aorta after different types of surgical correction of aorta coarctation: a prospective cohort study

I. A. Soynov¹, Y. S. Sinelnikov², A. Y. Omelchenko¹,
E. A. Orehova², Y. Y. Kulyabin¹, N. R. Nichay¹,
S. M. Ivanzov¹, A. V. Bogachev-Prokofyev¹

¹ Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology,
Novosibirsk, Russia

² Federal Center of Cardiac Surgery, Perm, Russia

Corresponding author:

Ilya A. Soynov,
Meshalkin State Research Institute
of Circulation Pathology,
15 Rechkunovskaya street, Novosibirsk,
630055 Russia.
Phone: +7(383)347–60–58.
E-mail: i_soynov@mail.ru

Received 15 April 2016;
accepted 23 August 2016.

Abstract

Objective. To assess changes of elastic properties of the aortic wall in patients with aorta coarctation and aortic arch hypoplasia after reverse left subclavian flap aortoplasty and extended end-to-end anastomosis compared to the control group of children without cardiovascular pathology. **Design and methods.** A two-center prospective cohort study was designed to assess elastic properties of the aorta in 54 patients, who underwent surgical treatment of aorta coarctation by reverse left subclavian flap aortoplasty (I group, 27 patients) and extended end-to-end anastomosis technique (II group, 27 patients) in infancy. The control group included 27 children without any congenital heart pathology. **Results.** Two patients in the I group (7,7%) and 8 patients in the II group (30,7%) had blood pressure above 95th percentile, while in the control group none of the patients had blood pressure higher than 95th percentile ($p < 0,01$). Elastic properties of pre-coarctation area significantly differed in both groups throughout the follow-up period, while the elasticity of the descending aortic wall differed between groups only 6 months after surgery. **Conclusions.** Elastic properties of the aortic wall in patients with aorta coarctation remain impaired, even after early neonatal surgical treatment. Due to the decrease in the elasticity of ascending and descending aorta, we consider a systemic genesis of vascular damage following the remodeling of aortic arches. However, this hypothesis requires further prospective studies.

Key words: coarctation of aorta, arterial hypertension, elastic properties of aortic wall

For citation: Soynov IA, Sinelnikov YS, Omelchenko AY, Orehova EA, Kulyabin YY, Nichay NR, Ivanzov SM, Bogachev-Prokofyev AV. Elastic properties of aorta different types of surgical correction of aorta coarctation: a prospective cohort study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):466–475. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-466-475.

Введение

Коарктация аорты относится к группе часто встречающихся врожденных пороков сердца, среди новорожденных и младенцев данный порок составляет 6–10% случаев [1, 2]. С ростом знаний о вазореактивности сосудов и эндотелиальной функции этот порок больше нельзя считать простым механическим препятствием, которое можно радикально устранить хирургическим путем. В последние два десятилетия широко обсуждается роль коарктации аорты как одного из важных факторов в развитии отдаленных осложнений, таких как артериальная гипертензия, цереброваскулярные аневризмы и аневризмы аорты, ишемическая болезнь сердца [3, 4]. Причиной развития сосудистой дисфункции многие авторы называют нарушение упруго-эластических свойств аорты в прекоарктационном участке [5–7]. У пациентов с коарктацией аорты нередко встречается морфологическая патология крупных артерий: дефицит эластина, гладких миоцитов и высокое содержание коллагена [8, 9]. Данные изменения стенки аорты, несмотря на устранение коарктации аорты в раннем детском возрасте или периоде новорожденности, не регрессируют [6, 9]. Однако при использовании различных методик коррекции коарктации аорты частота развития отдаленных осложнений неодинакова [10–13]. Мы предположили, что у пациентов после хирургической коррекции коарктации аорты разными методами могут быть различные упруго-эластические свойства стенки аорты. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы была проведена оценка изменений эластических свойств аорты в разные сроки наблюдения после модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии и формирования extended анастомоза в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы

В данном двухцентровом двухлетнем когортном исследовании выполнена оценка упруго-эластических свойств стенки аорты 54 пациентов раннего возраста с коарктацией и гипоплазией дистальной части дуги аорты и сравнение их с 27 пациентами контрольной группы. Пациенты с коарктацией аорты были рандомизированы методом конвертов. Реконструкция дуги аорты выполнялась двумя методами: с использованием модифицированной реверсивной пластики левой подключичной артерии (ЛПА) (I группа, 27 человек) и реконструкция с помощью extended анастомоза (II группа, 27 человек). Двое пациентов, по одному из каждой группы, были исключены из исследования в связи с развившейся рекоарктацией аорты; им обоим было выполнено открытое хирургическое вмешательство, что могло повлиять на интерпретацию результатов в будущем. В контрольную группу вошли дети без врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, которые проходили диагностический скрининг для исключения врожденного порока сердца (согласие родителей на исследование получено). Возраст всех детей — до 1 года (большинство — новорожденные). Двое пациентов из контрольной группы были недоношенными и родились в сроки гестации 34 и 35 недель соответственно. Большинство обследуемых контрольной группы составили дети сотрудников институтов. Демографические характеристики представлены в таблице 1. Исследование проводилось на базе ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск) и ФГБУ «ФЦССХ им. С. Г. Суханова» Минздрава России (Пермь) с 2013 по 2016 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие было получено от всех родителей, и все данные

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ДО ОПЕРАЦИИ:
МЕДИАНА (25; 75-Й ПРОЦЕНТИЛЬ) ИЛИ ДОЛЯ (%)

Характеристики	I группа (n = 26)	II группа (n = 26)	III группа (n = 27)	ANOVA
Возраст до операции, дни	63,61 (9; 96)	67,55 (21; 94)	63,14 (15; 98)	0,96
Рост до операции, см	55,62 (50; 58)	56,33 (51; 59)	55,35 (51; 58)	0,94
Масса тела до операции, кг	3,95 (3,2; 4,2)	4,51 (3,2; 5,1)	3,93 (3,2; 4,5)	0,22
Площадь поверхности тела до операции, м ²	0,24 (0,21; 0,26)	0,25 (0,21; 0,29)	0,23 (0,2; 0,25)	0,37
Половое распределение, n (%)	М — 15 (57,7%) Ж — 11 (42,3%)	М — 20 (76,9%) Ж — 6 (23,1%)	М — 12 (44,5%) Ж — 15 (55,5%)	0,08

были обработаны в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года.

В дооперационном периоде всем пациентам проводилось стандартное физикальное и лабораторное обследование.

Всем пациентам выполнялось трансторакальное эхокардиографическое исследование с использованием приборов “General Electric’s Vivid 7” (США) или “ Vingmed Ultrasound” (Норвегия). Измерение артериального давления проводилось с помощью автоматизированного осциллометрического устройства (Philips, Нидерланды) с педиатрической манжетой радиусом 7,1–13,1 см и 14–21 см. Диагноз «гипоплазия дистальной части дуги аорты» устанавливался в том случае, если отклонение Z score диаметра дистальной части дуги аорты было ≤ -2 [14].

Эластические свойства аорты оценивались в М-режиме на двух уровнях: 1 — проксимальный отдел восходящей аорты — на 5 мм дистальнее синотубулярного гребня. 2 — нисходящая брюшная аорта, дистальнее диафрагмы, но проксимальнее чревного ствола. Курсор устанавливался строго перпендикулярно центральной линии аорты (рис. 1). Производились измерения максимальных и минимальных размеров движения стенки аорты.

Оценивались два показателя: растяжимость (D) и индекс ригидности стенки Ао (SI) [6].

Индекс растяжимости

$$(D) = ((A_s - A_d) / (A_d \times (P_s - P_d) \times 1333)) \times 10^7$$

(10^{-3} кПа $^{-1}$)

Индекс ригидности

$$(SI) = (\ln(P_s/P_d)) / (D_s - D_d) / D_d, \text{ где:}$$

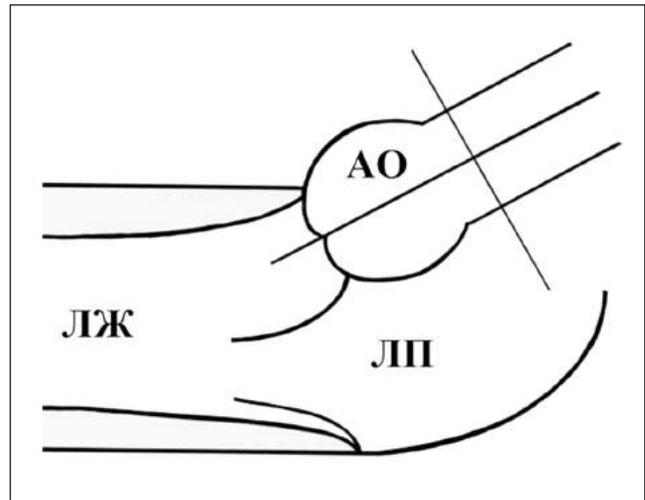
$$A = (D/2)^2 \times \pi;$$

A_s и A_d — площадь в систолу и диастолу в мм 2 ;

P_s и P_d — АД систолическое и диастолическое в мм рт. ст.

Параллельно производились измерения артериального давления на правой руке и правой ноге с помощью автоматизированного осциллометрического устройства. Измерения проводились трижды после небольшого перерыва — 3–5 минут; средняя величина полученных показателей использовалась для расчетов. Диагностическим критерием наличия артериальной гипертензии являлось повышение средних значений систолического и/или диастолического артериального давления (САД и/или ДАД соответственно) выше 95-го перцентиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показателей в соответствии с всемирными рекомендациями “National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents” [15]. Исследо-

Рисунок 1. Схема положения курсора, установленного строго перпендикулярно центральной линии аорты в М-режиме



Примечание: АО — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие.

вание было разделено на следующие этапы: дооперационный, ранний послеоперационный период (10–15 суток после операции), послеоперационный период (6 месяцев после операции), среднесрочный послеоперационный период (12 месяцев после операции), отдаленный послеоперационный период (контрольное обследование через 24 месяца после операции).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ “Stata 13” (StataCorp LP). Оценивали нормальность распределения признака с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 перцентиль), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде долей (%). При сравнении трех независимых групп по одному количественному признаку использовались методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений [16]. Различия при $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

В таблице 2 представлены демографические характеристики пациентов на момент контрольного

обследования. Возраст, рост, масса тела, площадь поверхности тела были сопоставимы между группами.

На момент исходного и контрольного обследования выполнена оценка артериального давления. Результаты представлены в таблице 3. Артериальное давление на руках и на ногах через 24 месяца после операции значительно различалось между группами: как САД, так и ДАД было выше у пациентов группы II по сравнению с группами I и III, в то же время различий между группами I и III обнаружено не было. Показатели, превышающие 95-й перцентиль, зарегистрированы у 2 (7,7%) пациентов в I группе и у 8 (30,7%) пациентов во II группе, в то время как в контрольной группе превышения 95-го перцентиля не было ($p = 0,001$).

Основные показатели, характеризующие эластические свойства аорты в различные сроки наблюдения после операции, представлены в таблице 4.

На основании межгруппового анализа характеристик прекоарктационного участка аорты мы

не обнаружили различий индексов ригидности и растяжимости до операции между I и II группами, в то время как те же показатели двух групп значительно различались в сравнении с контрольной группой. После операции индексы ригидности и растяжимости различались между II и III группой, однако не были выявлены различия между I группой и группами II и III. Через 6 месяцев индексы ригидности и растяжимости II группы значительно отличались от значений в группах I и III, в то время как группы I и III не различались. Через 12 и 24 месяца показатели ригидности и эластичности значительно различались между всеми тремя группами (рис. 2, 3).

Межгрупповой анализ характеристик посткоарктационных участков показал отсутствие значимых различий между группами до и после операции по индексам ригидности и растяжимости. Через 6 месяцев индексы ригидности и растяжимости значительно различались между II и III группой, в то время

Таблица 2

**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ
НА МОМЕНТ КОНТРОЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ: МЕДИАНА (25; 75-Й ПРОЦЕНТИЛЬ)**

Возраст на момент контрольного обследования, дни	737 (641; 885)	763 (637; 915)	754 (671; 878)	0,53
Рост на момент контрольного обследования, см	82,52 (78; 86)	83,72 (77; 87)	85 (80; 89)	0,87
Масса тела на момент контрольного обследования, кг	13,74 (10,5; 15)	13,11 (10; 14)	14,24 (11; 16)	0,28
Площадь поверхности тела на момент контрольного обследования, м ²	0,54 (0,5; 0,58)	0,56 (0,51; 0,59)	0,57 (0,52; 0,59)	0,41

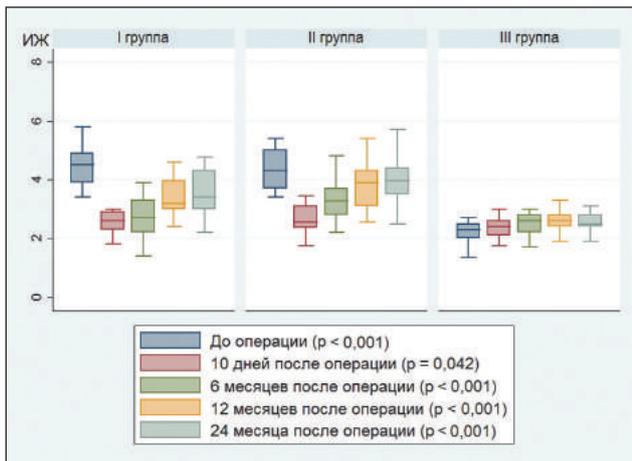
Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ
ПРИ КОНТРОЛЬНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ: МЕДИАНА (25; 75-Й ПРОЦЕНТИЛЬ)**

Характеристики	I группа (n = 26)	II группа (n = 26)	III группа (n = 27)	ANOVA
Артериальное давление исходное				
Правая рука, САД, мм рт. ст.	95,55 (84; 112)	100,31 (89; 109)	79,52 (68; 87)#	< 0,01
Правая рука, ДАД, мм рт. ст.	57,70 (45; 70)	59,94 (55; 65)	45,92 (40; 52)#	< 0,01
Правая нога, САД, мм рт. ст.	67,53 (58; 77)	71,16 (65; 78)	81,35 (75; 86)#	< 0,01
Правая нога, ДАД, мм рт. ст.	41,77 (34; 39)	46,41 (41; 51)	46,12 (41; 51)	0,37
Частота сердечных сокращений, уд./мин	142 (127; 153)	144 (131; 158)	131 (122; 144)#	< 0,01
Артериальное давление контрольное				
Правая рука, САД, мм рт. ст.	95 (88; 100)	104,12 (99; 108)*	89,41 (82; 98)	< 0,01
Правая рука, ДАД, мм рт. ст.	57,73 (51; 63)	64,51 (62; 67)*	54,34 (49; 60)	< 0,01
Правая нога, САД, мм рт. ст.	96,72 (92; 102)	106,22 (100; 109)*	92,10 (85; 99)	< 0,01
Правая нога, ДАД, мм рт. ст.	58,82 (53; 64)	64,84 (63; 67)*	55,75 (51; 60)	< 0,01
Частота сердечных сокращений, уд./мин	112,21 (105; 118)	110,90 (104; 116)	112,52 (107; 118)	0,22

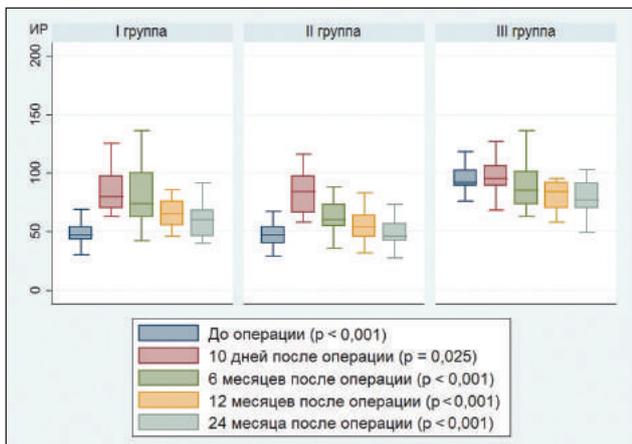
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$ по сравнению с группами I и III; # — $p < 0,05$ по сравнению с группами I и II (после поправки Бонферрони).

Рисунок 2. Ригидность прекоарктационного участка аорты



Примечание: ИЖ — индекс жесткости.

Рисунок 3. Растяжимость прекоарктационного участка аорты



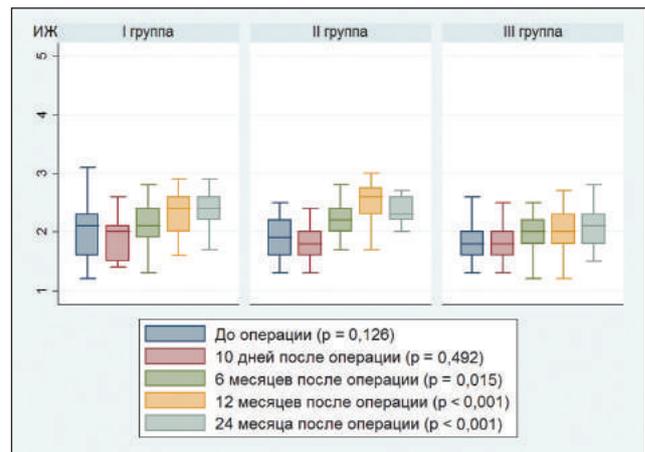
Примечание: ИР — индекс растяжимости.

как II и III группа не отличались от I группы. Через 12 и 24 месяца показатели ригидности и эластичности пациентов I и II групп различались в сравнении с контрольной группой, в то время как показатели ригидности и эластичности между I и II группами не различались (рис. 4, 5).

Обсуждение

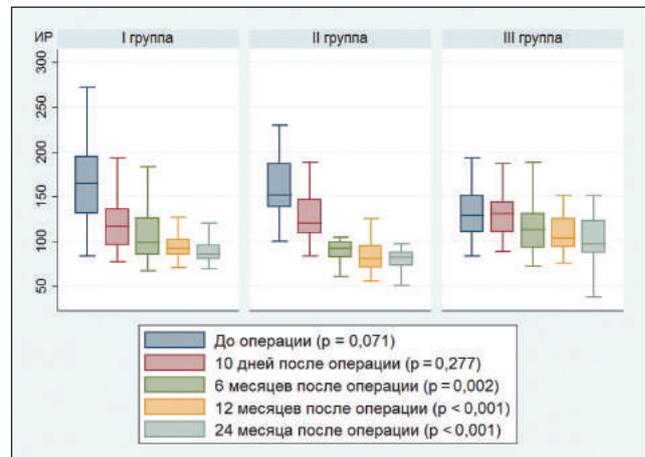
Коарктация аорты, как и любая другая врожденная аномалия дуги аорты, включает в себя нарушение коллагено-эластического каркаса, что приводит к сосудистой дисфункции [1, 2, 4, 9], которая, в свою очередь, может оказывать влияние на долгосрочный прогноз после хирургической коррекции данного порока. Приблизительно у 30% пациентов с этой патологией имеется повышенный риск раннего возникновения артериальной гипертензии, аневризм аорты и брахиоцефальных сосудов, ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [3, 4,

Рисунок 4. Ригидность посткоарктационного участка аорты



Примечание: ИЖ — индекс жесткости.

Рисунок 5. Растяжимость посткоарктационного участка аорты



Примечание: ИР — индекс растяжимости.

5, 8]. Впервые сосудистая дисфункция описана в исследовании Cohen и соавторов в 1989 году, что явилось прорывом в понимании патологического процесса артериальной гипертензии [4]. Как правило, у подобных пациентов наблюдаются морфофункциональные нарушения со стороны крупных артерий: патология гладких миоцитов, коллагена и эластина, что влияет на растяжимость и ригидность стенки аорты [1, 2, 5, 9, 17]. По мнению ряда авторов, высокая жесткость и низкая эластичность аорты у данной когорты пациентов имеются уже с рождения [6, 7, 9, 17]. M. Vogt и соавторы (2005) в своем исследовании предполагают, что такие дети имеют генетический дефект, который приводит как к возникновению коарктации, так и к нарушению эластических свойств аорты [6]. Кроме того, генетическая теория находит объяснение и у морфологов, которые выявили высокое содержание волокон коллагена и низкое — эластина и гладких миоцитов

**ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ:
МЕДИАНА (25; 75-й ПРОЦЕНТИЛЬ)**

Характеристики		I группа (n = 26)	II группа (n = 26)	III группа (n = 27)	ANOVA
Восходящая аорта					
До операции	Ригидность	4,45 (3,9; 4,9)	4,45 (3,7; 5)	2,23 (2; 2,5)#	< 0,001
	Растяжимость	47,85 (43; 54)	47 (40; 54)	97,83 (89; 102)#	< 0,001
После операции	Ригидность	2,52 (2,3; 2,9)	2,61 (2,3; 3,1)	2,34 (2,1; 2,6)	0,042
	Растяжимость	87,51 (70; 97)	82,43 (66; 97)	97,54 (89; 106)	0,025
6 месяцев	Ригидность	2,75 (2,2; 3,3)	3,34 (2,8; 3,7)*	2,48 (2,2; 2,8)	< 0,001
	Растяжимость	82,44 (62; 100)	61,71 (54,5; 73)*	89,10 (73; 101)	< 0,001
12 месяцев	Ригидность	3,35 (3; 3,95)	3,85 (3,1; 4,3)*	2,56 (2,4; 2,8)#	< 0,001
	Растяжимость	66,23 (55; 76)	53,72 (45; 64)*	86,31 (70; 92)#	< 0,001
24 месяца	Ригидность	3,55 (3; 4,3)	4 (3,5; 4,4)*	2,61 (2,4; 2,8)#	< 0,001
	Растяжимость	59,30 (46; 68)	49,21 (42; 57)*	80,64 (70; 91)#	< 0,001
Нисходящая аорта					
До операции	Ригидность	2 (1,6; 2,3)	1,93 (1,6; 2,2)	1,81 (1,6; 2)	0,126
	Растяжимость	151 (131; 165)	148 (138; 159)	132,31 (110; 151)	0,071
После операции	Ригидность	1,92 (1,5; 2,1)	1,83 (1,6; 2)	1,85 (1,6; 2)	0,492
	Растяжимость	118,53 (96; 136)	125,91 (109; 147)	130 (110; 144)	0,277
6 месяцев	Ригидность	2,14 (1,9; 2,4)	2,22 (2; 2,4)	1,91 (1,8; 2,2)	0,015
	Растяжимость	108,86 (85; 126)	91,34 (82,5; 99,5)	118,23 (93; 131)	0,002
12 месяцев	Ригидность	2,32 (2; 2,6)	2,55 (2,3; 2,75)	2 (1,8; 2,3)#	< 0,001
	Растяжимость	94,52 (85; 102)	83,51 (71; 95)	114 (94; 125)#	< 0,001
24 месяца	Ригидность	2,41 (2,2; 2,6)	2,48 (2,2; 2,6)	2,05 (1,8; 2,3)#	< 0,001
	Растяжимость	88 (80; 96)	83,72 (73; 88)	103 (87; 123)#	< 0,001

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группами I и III; # — $p < 0,05$ по сравнению с группами I и II; (после поправки Бонферрони).

у новорожденных с коарктацией аорты, в отличие от детей без врожденной патологии аорты [9].

В настоящее время остается неясным, влияет ли метод коррекции коарктации аорты на упруго-эластические свойства стенки аорты в послеоперационном периоде. В проведенных ранее исследованиях приводятся противоречивые результаты, что может быть связано со способом коррекции порока. Так, M. de Divitiis и соавторы (2001) показали, что эластические свойства артерий после ранней операции улучшаются, но с пониженной реакционной способностью [18]. В то же время A. Kuhn и соавторы (2009) продемонстрировали, что эластические свойства аорты после операции восстанавливаются за счет устранения механического препятствия и в течение трех лет упруго-эластические свойства становятся такими же, как были до операции [7].

В нашем исследовании у пациентов с коарктацией аорты даже после операции имелись сниженные упруго-эластические свойства аорты (в отличие от контрольной группы детей без патологии сердечно-сосудистой системы). Однако у пациентов после реверсивной пластики зарегистрированы более высокие показатели упруго-эластических

свойств аорты, чем у пациентов после extended анастомоза. Снижение упруго-эластических свойств аорты в различные сроки наблюдения после коррекции коарктации аорты мы связываем с послеоперационным ремоделированием дуги аорты. P. Ou и соавторы (2007) отметили, что у пациентов с готической дугой отмечаются худшие показатели упруго-эластических свойств аорты и более толстая стенка ее прекоарктационного участка по сравнению с пациентами с романической дугой [19]. Мы считаем, что послеоперационное ремоделирование аорты и аномальная гемодинамика могут вызывать ферментативный дисбаланс и запускать иммуно-воспалительную реакцию, которая, как уже было показано у взрослых пациентов, является одним из главных факторов развития артериальной гипертензии [20–23]. Увеличение активности матриксных металлопротеаз II и IX типа, трансформирующего фактора роста (TGF) β , приводит к повышению распада эластина и снижению эластичности стенки, в то время как уменьшение активности тканевых ингибиторов металлопротеаз приводит к хаотичному накоплению коллагена [20–23]. Помимо воздействия на эластическо-

коллагеновый каркас сосуда, матриксные металлопротеазы провоцируют повышение артериального давления через прямое взаимодействие с фармакологическими рецепторами или вазореактивными регуляторными белками. К примеру, эндотелин-1 разрушается металлопротеазами II типа, образуя белок, обладающий выраженным вазоконстрикторным эффектом. Хотя исследования продолжаются, но уже ясно определено, что металлопротеазы могут разрушать многие субстраты, включая внутриклеточные компоненты сердечно-сосудистой системы. Более того, было показано, что металлопротеазы повреждают экстрацеллюлярный запас β 2-адренорецепторов при гипертензивном статусе, супрессируя вазодилатирующее действие β -агонистов [22].

Развитие артериальной гипертензии включает в себя не только обширную васкулопатию прекоарктационного участка аорты, ведущую к увеличению жесткости магистральных артерий, но и аномальную функцию барорецепторов. Связь между ростом артериальной жесткости и артериальной гипертензией хорошо известна [24], и повышенная артериальная жесткость является независимым фактором риска смертности у взрослых с гипертензией [3]. Снижение растяжимости магистральных артерий вместе с ударным объемом левого желудочка обеспечивает основную составляющую систолического артериального давления [24], которая имеет первостепенное значение у больных с артериальной гипертензией после коррекции коарктации аорты. D. Kenny и соавторы (2011) показали, что у пациентов после открытой хирургической коррекции коарктации аорты запускаются механизмы компенсации: на фоне высокой жесткости аорты повышается функция вегетативной нервной системы, которая снижает ударный объем левого желудочка. Такой механизм позволяет сохранить нормальное артериальное давление, однако при определенных обстоятельствах вегетативная регуляция нарушается, что приводит к сохранению нормального ударного объема или его повышению, с последующим развитием артериальной гипертензии. К таким обстоятельствам D. Kenny (2011) отнес образование рубцов в аорте, которые могут повлиять на скорость распространения пульсовой волны [25]. Мы считаем, что список таких причин можно дополнить фактором послеоперационного ремоделирования дуги аорты. Давление, создаваемое ангулярностью дуги на левый желудочек и стенку аорты, будет неизбежно приводить к увеличению ударного объема и артериальной гипертензии. В нашем исследовании мы видим снижение упруго-эластических свойств не толь-

ко прекоарктационного участка аорты, но также и посткоарктационного, что, возможно, связано с послеоперационным ремоделированием дуги аорты, которая приводит к увеличению жесткости всей стенки аорты. В настоящее время появляются работы, где пытаются разработать технику анастомоза для профилактики образования ангулярности дуги. Вероятно, такие методики помогут снизить частоту артериальной гипертензии и связанные с ней осложнения. Однако для подтверждения этой теории требуется проведение крупного рандомизированного исследования.

Заключение

У детей раннего возраста после реконструктивной операции на дуге аорты по поводу коарктации аорты с помощью метода модифицированной реверсивной пластики левой подключичной артерии наблюдаются более выраженные эластические свойства дуги аорты по сравнению с группой extended анастомоза. В то же время упруго-эластические свойства аорты у пациентов после коррекции коарктации аорты остаются нарушенными даже после ранней неонатальной хирургической коррекции в течение длительного периода наблюдения. Снижение упруго-эластических свойств восходящей и нисходящей аорты у детей с коарктацией аорты, в отличие от контрольной группы здоровых детей, позволяет говорить о системном характере сосудистой патологии, причиной которой может служить ремоделирование дуги аорты. Требуются дальнейшие проспективные исследования для выявления связи между ремоделированием дуги аорты и изменениями упруго-эластических свойств стенки аорты.

Ограничения исследования

Для исследования избирательно включались пациенты с умеренной или выраженной гипоплазией дистальной части дуги аорты, что может свидетельствовать об ограничении интерпретации результатов на основную группу пациентов. Полученные данные отдаленных результатов могут содержать субъективные факторы специалистов, проводящих исследование, что также может влиять на полученные результаты. Проведенное исследование и сделанные выводы по упруго-эластическим свойствам характерны и должны интерпретироваться на срок наблюдения не более двух лет. Небольшой срок наблюдения является еще одним ограничением исследования: для полноты исследования не хватает отдаленных результатов на контрольных точках в 3 и 5 лет.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность Thomas L. Spray за помощь при написании статьи. / The authors thank Thomas L. Spray for the writing assistance.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Сойнов И. А., Синельников Ю. С., Горбатов А. В., Ничай Н. Р., Иванцов С. М., Корнилов И. А. и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;2:102–113. [Soynov IA, Sinelnikov YS, Gorbatykh AV, Nichay NR, Ivanzov SM, Kornilov IA et al. Arterial hypertension in patients with repaired coarctation and hypoplastic aortic arch. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;2:102–113. In Russian].
2. O'Sullivan JJ. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(3):421–426. doi: 10.1007/s11906-014-0421-4
3. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002;89(5):541–547. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02293-7
4. Cohen M, Fuster V, Steele P, McGoon D. Coarctation of the aorta: long-term follow up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1989;80(4):840–845. doi: 10.1161/01.CIR.80.4.840
5. Синельников Ю. С., Кшановская М. С., Прохорова Д. С., Нарциссова Г. П., Горбатов А. В., Иванцов С. М. и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты, всегда ли оправдана? Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):55–58. [Sinelnikov YuS, Kshanovskaya MS, Prokhorova DS, Nartsissova GP, Gorbatykh AV, Ivanzov SM. Surgical correction of aortic coarctation: does it always satisfy expectation? *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2013;28(4):55–58. In Russian].
6. Vogt M, Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, Busch R, Kostolny M et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation*. 2005;111(24):3269–3273. doi: 10.1161/CIR.104.529792
7. Kuhn A, Baumgartner C, Horer J, Schreiber C, Hess J, Vogt M. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first three years of neonatal coarctation repair. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:46–51. doi: 10.1007/s00246-008-9280-6
8. Сойнов И. А., Синельников Ю. С., Кливер Е. Э., Корнилов И. А., Ничай Н. Р., Горбатов А. В. и др. Морфологические особенности брахиоцефальных артерий у пациентов с гипоплазией дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;4:14–18. [Soynov IA, Sinelnikov YS, Kliver EE, Kornilov IA, Nichay NR, Gorbatykh AV et al. Morphological features of brachiocephalic arteries in patients with hypoplastic aortic arch. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;4:14–18. In Russian].
9. Machii M, Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(2):516–520. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00444-X
10. Горбатов Ю. Н., Синельников Ю. С., Сойнов И. А., Корнилов И. А., Кшановская М. С., Горбатов А. В. и др. Хирургическая коррекция аномалий дуги аорты у младенцев в условиях искусственного кровообращения. Хирургия. 2015;8:18–21. [Gorbatykh IuN, Sinelnikov IuS, Soynov IA, Kornilov IA, Kshanovskaya MS, Gorbatykh AV et al. Surgical treatment of aortic arch malformations in infants under cardiopulmonary bypass. *Khirurgiya = Surgery*. 2015;8:18–21. In Russian]. doi:10.17116/hirurgia2015818-21
11. Sciarolo C, Copeland J, Cork R, Barkenbush M, Donnerstein R, Goldberg S. Long-term follow-up comparing subclavian flap angioplasty to resection with modified oblique end-to-end anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(1):1–13.
12. Pandey R, Jackson M, Ajab S, Gladman G, Pozzi M. Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(4):1420–1428. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.070
13. Сойнов И. А., Синельников Ю. С., Корнилов И. А., Ничай Н. Р., Гасанов Э. Н., Кулябин Ю. Ю. и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;2:66–73. [Soynov IA, Sinelnikov YS, Kornilov IA, Nichay NR, Gasanov EN, Kulyabin YY et al. Surgical correction of coarctation of the aorta with distal aortic arch hypoplasia in infants. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;2:66–73. In Russian]. doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-66-73
14. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922–934. doi: 10.1016/j.echo.2008.02.006
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth on the diagnosis and treatment of the high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):555–576.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p. In Russian].
17. Vitarelli A, Giordano M, Germano G, Pergolini M, Cicconetti P, Tomei F et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart*. 2010;96(18):1469–1474. doi: 10.1136/hrt.2010.198358
18. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):165–170. doi: 10.1161/hc37tl.094900
19. Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, Giron A, Aggoun Y, Szezepanski I et al. Vascular remodeling after “successful” repair of coarctation: impact of aortic arch geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):883–890. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.057
20. Brili S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Kalamangias A, Papamikroulis G, Chrysochoou C et al. Impairment of arterial elastic properties and elevated circulation levels of transforming growth factor-beta in subjects with repaired coarctation of aorta. *Intern J Cardiol*. 2016;207:282–283. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.168
21. Yasmin A, Wallace S, McEnery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):372–378. doi: 10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41
22. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos TE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension.

Clinica Chimica Acta. 2012;413(7–8):656–662. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.021

23. Garcia VP, Rocha HNM, Silva GM, Amaral TAG, Secher NH, Nobrega ACL et al. Exogenous L-arginine reduces matrix metalloproteinase-2 and -9 activities and oxidative stress in patients with hypertension. *Life Sciences*. 2016;157:125–30. doi: 10.1016/j.lfs.2016.06.006

24. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221–226. doi:10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0

25. Kenny D, Polson J, Martin R, Caputo M, Wilson D, Cockcroft J et al. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 2011;162(2):398–404. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.029

Информация об авторах:

Сойнов Илья Александрович — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Синельников Юрий Семенович — доктор медицинских наук, заведующий отделением детской кардиохирургии ФГБУ «ФЦССХ им. С. Г. Суханова» Минздрава России;

Омельченко Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Орехова Екатерина Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУ «ФЦССХ им. С. Г. Суханова» Минздрава России;

Кулябин Юрий Юрьевич — клинический ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Ничай Наталия Романовна — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Иванцов Сергей Михайлович — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

Author information

Ilya A. Soyнов, MD, Cardiovascular Surgeon, Congenital Heart Disease Department, Researcher, Novel Surgical Technologies Center, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology;

Yuriy S. Sinelnikov, MD, PhD, Head, Pediatric Cardiac Surgery Department, Federal Center of Cardiac Surgery;

Alexander Y. Omelchenko, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Congenital Heart Disease Department, Researcher, Novel Surgical Technologies Center, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology;

Ekaterina N. Orehova, MD, PhD, Head, Functional Diagnostics Department, Federal Center of Cardiac Surgery;

Yuriy Y. Kulyabin, MD, Resident, Congenital Heart Disease Department, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology;

Nataliya R. Nichay, MD, Cardiovascular Surgeon, Congenital Heart Disease Department, Researcher, Novel Surgical Technologies Center, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology;

Sergey M. Ivanzov, MD, Cardiovascular Surgeon, Congenital Heart Disease Department, Researcher, Novel Surgical Technologies Center, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology;

Alexander V. Bogachev-Prokofyev, MD, PhD, Head, Novel Surgical Technologies Center, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.22:616.12-008.313.2:616.12-008.331.1

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью

М. А. Еремина, В. Г. Трегубов,
С. Г. Канорский, В. М. Покровский

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Краснодар, Россия

Контактная информация:

Еремина Марина Александровна,
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России, ул. Седина, д. 4, Краснодар,
Россия, 350063.
E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
21.06.16 и принята к печати 11.09.16.

Резюме

Актуальность. С фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциировано увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышение частоты госпитализаций и ухудшение качества жизни. Гипертоническая болезнь (ГБ) — наиболее частая причина ФП. Препаратами выбора для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ являются бета-адреноблокаторы (БАБ). Учитывая возможное разнонаправленное действие БАБ на функциональное состояние организма, для определения эффективности терапии целесообразно применять количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС). Цель исследования — сравнить эффективность терапии бисопрололом или соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 50 пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП, которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом ($6,4 \pm 1,8$ мг/сутки, $n = 25$) или соталолом ($157,0 \pm 38,3$ мг/сутки, $n = 25$). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл ($14,2 \pm 3,8$ и $14,0 \pm 4,8$ мг/сутки), а при наличии показаний — аторвастатин ($17,1 \pm 3,7$ мг/сутки, $n = 11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сутки, $n = 11$), ацетилсалициловая кислота ($90,0 \pm 14,6$ мг/сутки, $n = 12$ и $92,1 \pm 16,8$ мг/сутки, $n = 12$) соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни. **Результаты.** Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом соталола в меньшей степени снижал РАС в сравнении с бисопрололом. **Заключение.** У пациентов с ГБ II–III стадий и пароксизмальной

ФП применение соталолола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного влияния на РАС в сравнении с бисопрололом.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, пароксизмальная фибрилляция предсердий, бисопролол, соталолол

Для цитирования: Еремина М. А., Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталолола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):476–487. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487.

Regulatory and adaptive status: bisoprolol vs sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation

M. A. Eremina, V. G. Tregubov,
S. G. Kanorsky, V. M. Pokrovsky

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Marina A. Eremina,
Kuban State Medical University,
4 Sedina street, Krasnodar,
350063 Russia.
E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Received 21 June 2016;
accepted 11 September 2016.

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is associated with the increase in mortality from cardiovascular causes, systemic thromboembolism, congestive heart failure, high rate of hospitalization and deterioration of quality of life. Hypertension (HTN) is the most common cause of AF. Beta-blockers are the therapy of choice for AF prevention. To predict the therapy efficiency, one should assess the regulatory and adaptive status (RAS). **The aim of our study** was to compare bisoprolol vs sotalol in patients with HTN and paroxysmal AF taking into account quantitative indices of the regulatory adaptive status (RAS). **Design and methods.** We included 50 patients with HTN stages II–III and paroxysmal AF and randomized them into two groups for treatment with bisoprolol ($6,4 \pm 1,8$ mg/day, $n = 25$) or sotalol ($157,0 \pm 38,3$ mg/day, $n = 25$). As part of combination therapy, lisinopril ($14,2 \pm 3,8$ and $14,0 \pm 4,8$ mg/day), atorvastatin ($17,1 \pm 3,7$ mg/day, $n = 11$ and $16,0 \pm 5,1$ mg/day, $n = 11$), acetylsalicylic acid were prescribed ($90,0 \pm 14,6$ mg/day, $n = 12$ and $92,1 \pm 16,8$ mg/day, $n = 12$), respectively. At baseline and 6 months after therapy, quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, 24-hour blood pressure and electrocardiogram monitoring, subjective assessment of quality of life. **Results.** Both schemes comparably improved structural and functional parameters of the heart, increased exercise tolerance, controlled arterial hypertension, effectively suppressed AF paroxysms, improved quality of life. At the same time, sotalol led to the decrease of RAS to a lesser degree than bisoprolol. **Conclusions.** In patients with HTN stages II–III and paroxysmal AF sotalol as a component of the combination therapy may be preferable to bisoprolol due to its lower impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, paroxysmal atrial fibrillation, bisoprolol, sotalol

For citation: Eremina MA, Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Regulatory and adaptive status: bisoprolol vs sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):476–487. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма сердечных аритмий [1]. Известно, что одной из наиболее частых причин ФП является гипертоническая болезнь (ГБ). Даже незначительное повышение артериального давления (АД) ассоциировано с развитием ФП [2], а артериальная гипертензия (АГ), вероятно, является ее обратимым этиологическим фактором [3]. В общей популяции ФП встречается около 2% случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [4]. ФП ассоциирована с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышением частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни [5, 6]. Несмотря на применение современных антиаритмических препаратов, а также попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50% случаев [7].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться бета-адреноблокаторы (БАБ) [8]. Обоснованием их назначения служит угнетение бета1-адренорецепторов и/или бета2-адренорецепторов сердца, находящихся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными в профилактике рецидивов ФП БАБ оказались при умеренно выраженных поражениях сердца [9]. В Британском исследовании с участием более чем 5 миллионов пациентов с ГБ показано, что применение БАБ, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II, сопровождалось более отчетливым снижением риска ФП, чем лечение антагонистами кальция [10]. Предупреждая рецидивы ФП, БАБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке [8–11].

Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и антигипертензивным действием, БАБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [12, 13]. Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [14]. Примерно у 20% пациентов назначение БАБ ограничивается побочным действием — бронхоспазмом и периферической вазоконстрикцией, повышенной физической и умственной утомляемостью, нарушением эректильной функции [15]. Внутригрупповая гетерогенность БАБ может вызывать различные

фармакологические эффекты и влияние на функциональное состояние организма — его способность к регуляции и адаптации.

Под регуляторно-адаптивным статусом (РАС) понимают совокупность физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза. Для объективной количественной оценки РАС применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [16]. С помощью пробы СДС изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, особенностей личности и уровня тревожности. Проба СДС применялась в оценке РАС людей при различных патологиях в акушерстве и гинекологии, хирургической клинике и клинике внутренних болезней, психиатрии и спортивной медицине [17].

Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии БАБ у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП ранее не изучалась. Следовательно, выбор БАБ, подавляющих ФП, положительно действующих на органы-мишени и функциональное состояние больных с ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования — сравнить эффективность терапии бисопрололом и соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы

В исследование включено 50 человек с ГБ и пароксизмальной ФП. После рандомизации (методом случайной выборки) в первой группе ($n = 25$) назначался бисопролол (конкор фирмы Nycomed, Норвегия), во второй группе ($n = 25$) — соталол (сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сутки в 1 прием, соталола — 80 мг/сутки в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 недели до 10 мг/сутки и 320 мг/сутки соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости. В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия) (табл. 1), а при наличии показаний — аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США) ($17,1 \pm 3,7$ мг/сутки, $n = 11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сутки,

Таблица 1

**ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИЙ
И ДОЗЫ ПРИМЕНЯЕМЫХ ФАРМАКОПРЕПАРАТОВ (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)	Соталол (n = 25)
Возраст, годы	54,5 ± 11,2	53,3 ± 10,6
Пол, м/ж	10/15	12/13
Длительность ГБ, годы	7,2 ± 2,6	6,9 ± 2,1
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 7,4	28,2 ± 7,6
Ожирение:		
• 1-й степени, человек	3	4
• 2-й степени, человек	1	1
СД 2-го типа:		
• без медикаментозной коррекции, человек	4	3
• гликлазид МВ 30 мг/сут, человек	1	1
Суточная доза бета-адреноблокаторов, мг	6,4 ± 1,8	157,0 ± 38,3
Суточная доза лизиноприла, мг	14,2 ± 3,8	14,0 ± 4,8

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет.

n = 11), ацетилсалициловую кислоту (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) (90,0 ± 14,6 мг/сутки, n = 12 и 92,1 ± 16,8 мг/сутки, n = 12) соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с симптомными неустойчивыми (продолжительностью от 10 до 30 секунд) пароксизмами ФП по данным суточного мониторирования (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на фоне ГБ II–III стадии, с ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥ 50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, ишемическая болезнь сердца и все формы стенокардии, АГ 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%), кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образова-

ния «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 месяцев фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) [18] с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС) / длительность развития СДС на минимальной границе ДС × 100). Применялась следующая классификация индекса РАС: 100 и более — РАС высокий, 99–50 — хороший, 49–25 — удовлетворительный, 24–10 — низкий, 9 и менее — неудовлетворительный [19]. Диапазон синхронизации — разность между минимальной и максимальной границами реализации СДС, выражаемая синхронными кардиореспираторными циклами в минуту. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс позволяет синхронно регистрировать ЭКГ, пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Процесс исследования СДС состоит из серии проб. После оценки исходных показателей ЭКГ и пневмограммы испытуемому предлагают дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически, а продолжительность каждой пробы колеблется от 20 до 60 секунд. Цель — установление синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений. Исследование проводится с 5-процентным ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока не прекратится развитие СДС. На записи это устанавливается измерением интервала R-R ЭКГ, расстояния между идентичными элементами

пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные параметры равны, то констатируется наличие СДС (рис. 1, 2, 3, 4);

- эхокардиография в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;

- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным

датчиком с частотой 7–10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима-медиа и степени выявляемых стенозов;

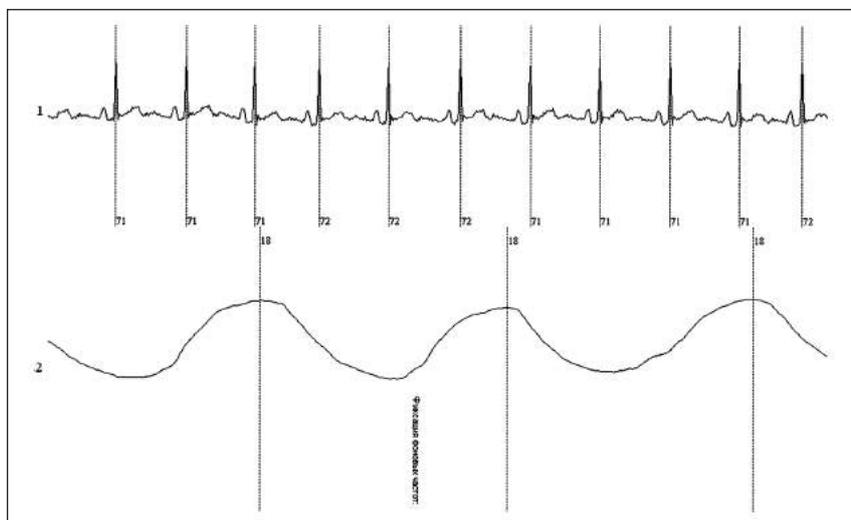
- тредмилметрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

- тест с шестиминутной ходьбой для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;

- СМ АД в течение 24 часов на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;

- СМ ЭКГ в течение 24 часов на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления

Рисунок 1. Исходные показатели пробы сердечно-дыхательного синхронизма



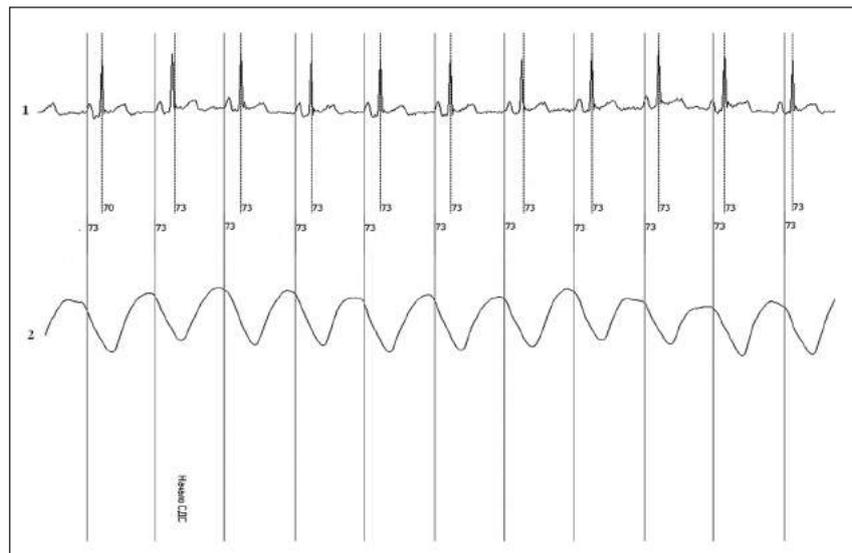
Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

Рисунок 2. Начало пробы сердечно-дыхательного синхронизма



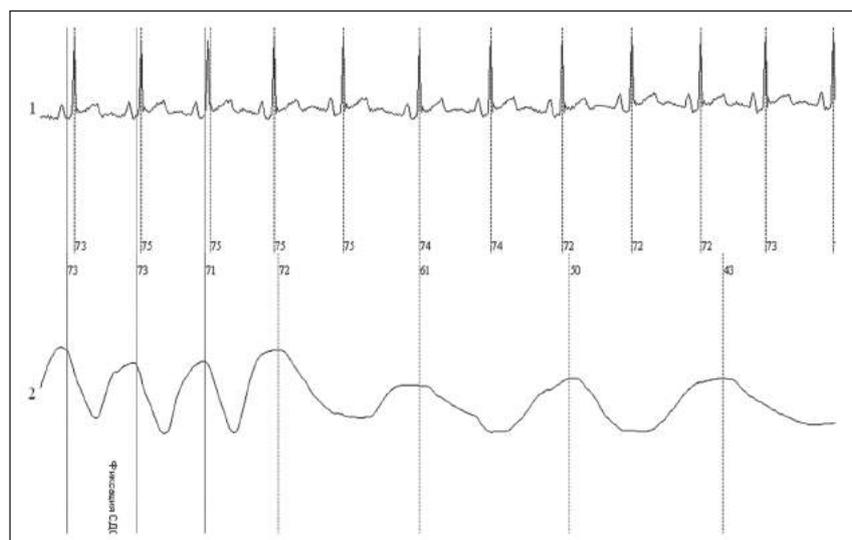
Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

Рисунок 3. Минимальная граница диапазона синхронизации



Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

Рисунок 4. Прекращение пробы сердечно-дыхательного синхронизма



Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

пароксизмальной ФП, контроля эффективности фармакотерапии;

- оценка качества жизни с применением опросника для определения качества жизни больного с аритмией [20].

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета STATISTICA (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 26,6%); уменьшались ДС (на 19,4%) и индекс PAC (на 31%). Полученные изменения демонстрируют снижение PAC. В результате терапии с применением соталола уменьшались ДС (на 8,3%) и индекс PAC (на 15,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют меньшее снижение PAC в сравнении с бисопрололом (табл. 2).

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	13,9 ± 2,3	17,6 ± 3,4* 3,7 ± 1,1	15,8 ± 4,6	16,4 ± 3,2 0,6 ± 0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	7,2 ± 1,4	5,8 ± 0,9** -1,4 ± 0,3	9,6 ± 1,4	8,8 ± 1,0** -0,8 ± 1,2
Индекс РАС Δ	56,1 ± 14,1	38,7 ± 9,2** -17,4 ± 5,1	66,7 ± 21,2	56,6 ± 17,0** -10,1 ± 8,6^^

Примечание: СДС — сердечно-дыхательный синхронизм; ДС — диапазон синхронизации; КЦ — кардиоциклы; КРЦ — кардиореспираторные циклы; РАС — регуляторно-адаптивный статус; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$ при сравнении показателя между группами.

По данным эхокардиографии на фоне терапии с применением бисопролола увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 4,4%), отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) (на 25%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') (на 36,5%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) (на 46,3%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 2,4%), толщина межжелудочковой перегородки (на 7,1%), передне-задний размер левого предсердия (на 1,9%), толщина задней стенки ЛЖ (на 8%), отношение V_E и Ve' (V_E/Ve') (на 20,2%), V_A (на 8,2%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. В результате терапии с применением соталолола увеличивались V_E (на 6,7%), V_E/V_A (на 10%), Ve' (на 25,6%), DT_E (на 23,2%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 1,1%), толщина межжелудочковой перегородки (на 5,9%), передне-задний размер левого предсердия (на 4%), толщина задней стенки ЛЖ (на 3,1%), V_A (на 10,1%), V_E/Ve' (на 38,7%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ и IVRT ЛЖ. Таким образом, обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшают структурные и функциональные показатели сердца.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявило (табл. 3).

По данным тредмилотрии на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась максимальная нагрузка (на 11,2%); уменьшалось двойное произведение (на 11,8%). Аналогичные изменения

регистрировались на фоне терапии с применением соталолола: увеличивалась максимальная нагрузка (на 10,9%); уменьшалось двойное произведение (на 20,6%). Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке.

По данным теста с шестиминутной ходьбой на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась пройденная дистанция (на 16,5%); у 44% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с применением соталолола увеличивалась пройденная дистанция (на 15,3%); у 23% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени снижали ФК ХСН (табл. 4).

По данным СМ АД на фоне терапии с применением бисопролола уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 61,9%) и ночью (на 47,7%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 61,7%). В результате терапии с применением соталолола уменьшались САД днем (на 24,1%) и ночью (на 13,4%), ДАД днем (на 20,5%) и ночью (на 16,8%), ИВ САД днем (на 57,2%) и ночью (на 51,8%), ИВ ДАД днем (на 55,2%) и ночью (на 50,4%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АД в обеих группах (табл. 5, 6). Целевой уровень АД был достигнут у 87% пациентов при применении бисопролола и у 85% — при приеме соталолола.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с применением бисопролола уменьшались средняя частота

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ТРИПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм Δ	46,0 ± 5,2	44,9 ± 2,9* -1,1 ± 0,3	46,8 ± 2,6	46,3 ± 2,5* -0,5 ± 1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,8 ± 1,2	8,1 ± 1,3 -0,7 ± 0,1	9,7 ± 0,9	9,4 ± 0,7 -0,3 ± 1,5
МЖП, мм Δ	9,9 ± 1,3	9,2 ± 1,4* -0,7 ± 0,2	10,2 ± 0,9	9,6 ± 0,8* -0,6 ± 0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	66,5 ± 5,2	66,9 ± 5,1 0,4 ± 0,1	66,7 ± 2,2	66,5 ± 3,2 -0,2 ± 0,1
ЛП, мм Δ	36,6 ± 4,1	35,9 ± 4,2* -0,7 ± 0,2	37,8 ± 2,1	36,3 ± 2,1* -1,5 ± 0,9
V _E , см/с Δ	75,5 ± 17,1	78,8 ± 15,5** 3,3 ± 0,9	57,8 ± 12,6	61,7 ± 12,8* 3,9 ± 6,2
V _A , см/с Δ	65,7 ± 14,3	60,3 ± 14,5* -5,4 ± 1,2	63,2 ± 12,8	56,8 ± 13,2** -6,4 ± 15,1
V _E /V _A Δ	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,5** 0,3 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4* 0,1 ± 0,4
Ve', см/с Δ	7,4 ± 2,3	10,1 ± 1,6** 2,7 ± 0,5	8,6 ± 2,2	10,8 ± 2,3** 2,2 ± 1,6
V _E /Ve' Δ	9,4 ± 2,5	7,5 ± 1,3** -1,9 ± 0,3	9,3 ± 2,8	5,7 ± 1,9* -3,6 ± 2,2
DT _E , мс Δ	246,8 ± 65,5	361,0 ± 73,7** 114,2 ± 3,1	236,8 ± 35,4	291,7 ± 57,3** 54,9 ± 47,3
IVRT ЛЖ, мс Δ	78,6 ± 17,3	79,1 ± 21,3 0,5 ± 0,1	71,4 ± 15,3	71,1 ± 11,7 -0,3 ± 9,2
КИМ ОСА, мм Δ	0,82 ± 0,10	0,80 ± 0,11 -0,02 ± 0,01	0,87 ± 0,18	0,83 ± 0,14 -0,04 ± 0,06

Примечание: КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЗС — задняя стенка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E; IVRT — время изоволюметрического расслабления; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; КИМ ОСА — комплекс интима-медиа общей сонной артерии; * — p < 0,05; ** — p < 0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

сердечных сокращений (на 14,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 79,6%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 85,8%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 82,6%). В результате терапии с применением соталолола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 19,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,7%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 87,9%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 80,4%). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух схем фармакотерапии в группах.

По данным опросника качества жизни пациентов с аритмией сумма негативных баллов умень-

шалась на фоне терапии бисопрололом на 26,9%, в результате терапии соталололом — на 32,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали качество жизни (табл. 7).

На фоне терапии с применением бисопролола побочные эффекты возникали в 12% случаев, среди них — сухой кашель (n = 1), эректильная дисфункция (n = 1), сонливость (n = 1). В результате терапии с применением соталолола побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n = 2), диспепсия (n = 1), сонливость (n = 1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕДМИЛОМЕТРИИ И ТЕСТА С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение Δ	278,5 ± 21,9	245,7 ± 50,9** –32,8 ± 3,3	281,5 ± 24,7	223,6 ± 26,3** –57,9 ± 30,1
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9 ± 1,5	9,9 ± 2,7* 1,0 ± 0,3	9,2 ± 2,2	10,2 ± 2,3** 1,0 ± 1,2
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м Δ	433,7 ± 54,4	505,2 ± 45,6* 71,5 ± 8,8	452,5 ± 45,1	521,6 ± 50,1* 69,1 ± 30,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Исходно (n = 25)		Через 6 месяцев (n = 25)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	161,4 ± 4,9	138,6 ± 5,6	131,9 ± 5,5*	119,7 ± 5,2*
ДАД, мм рт. ст.	99,2 ± 5,9	93,7 ± 5,7	84,6 ± 5,3*	80,5 ± 4,9*
ИВ САД, %	59,7 ± 5,3	45,7 ± 6,1	22,7 ± 2,4*	23,9 ± 2,8*
ИВ ДАД, %	61,5 ± 4,8	54,6 ± 7,2	26,8 ± 3,1*	20,9 ± 3,3**

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 6

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Исходно (n = 25)		Через 6 месяцев (n = 25)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	168,1 ± 8,9	137,1 ± 7,4	126,2 ± 5,0	118,7 ± 4,3*
ДАД, мм рт. ст.	100,7 ± 6,2	93,6 ± 6,1	80,1 ± 4,7**	77,9 ± 4,9*
ИВ САД, %	61,1 ± 5,8	51,9 ± 6,0	25,8 ± 2,8*	25,0 ± 3,5*
ИВ ДАД, %	58,7 ± 5,0	49,8 ± 5,4	26,3 ± 4,7**	24,7 ± 3,9*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
И ОПРОСНИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Средняя ЧСС, в минуту Δ	78,0 ± 10,2	66,4 ± 7,2** –11,6 ± 8,7	77,3 ± 10,2	61,9 ± 6,9** –15,4 ± 7,8
Наджелудочковая экстрасистолия Δ	861,1 ± 202,2	175,9 ± 73,2* –685,2 ± 171,4	879,5 ± 272,3	151,8 ± 34,2* –727,7 ± 404,3
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии Δ	115,8 ± 18,6	16,4 ± 3,2 –99,4 ± 23,1	110,8 ± 17,5	13,4 ± 2,9 –97,4 ± 22,3
Неустойчивые пароксизмы ФП Δ	13,8 ± 2,1	2,4 ± 0,7* –11,4 ± 3,3	14,8 ± 3,7	2,9 ± 0,8* –11,9 ± 26,9
Качество жизни, баллы Δ	34,2 ± 8,2	25,0 ± 5,0* –9,2 ± 7,4	43,0 ± 10,2	29,2 ± 7,3** –13,8 ± 7,4

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; ФП — фибрилляция предсердий; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его применением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [21]. У больных ХСН III ФК метопролола сукцинат в составе комплексной терапии оказывал благоприятное влияние на органы-мишени и повышал РАС [22]. У пациентов с ГБ II–III стадии и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III выявлялось снижение РАС [23]. По мере снижения РАС больных ХСН отмечалось увеличение частоты ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти [24].

Бисопролол — классический кардиоселективный гидролипофильный БАБ с дополнительными мембраностабилизирующими свойствами. Избирательно блокируя миокардиальный потенциал действия, он снижает возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма благодаря снижению скорости спонтанной деполяризации. Вместе с тем антиишемическое действие бисопролола опосредует снижение пейсмекерного автоматизма и предупреждает механизмы патологического проведения. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смер-

ность, предупреждая острые сосудистые осложнения у пациентов с ГБ и ИБС, оптимизировал АД, способствовал снижению ремоделирования сердца при ХСН [25].

Соталол — некардиоселективный гидрофильный БАБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталола сводится к удлинению фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует β_1 -и β_2 -адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов и, как все БАБ, снижает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID, отчетливо не снижая риск ВСС у больных с ГБ и ИБС, соталол предупреждал возникновение устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные нарушения ритма сердца, контролировал АД [26].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структуру и функцию сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, обеспечивал целевые антигипертензивные, антиаритмические эффекты, улучшал качество жизни, но снижал РАС. Не исключено, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием соталола оказывал сопоставимые клинические результаты, однако негативное действие на РАС было менее выраженным. Не исключено, что

ингибирующие симпатотропные эффекты соталола частично нивелировались его дополнительными антиаритмическими свойствами и отсутствием прямого влияния на центральную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с применением бисопролола или соталола) в равной степени положительно влияли на органы-мишени, сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке, обладали антигипертензивным и антиаритмическим действием, улучшали качество жизни.

2. Назначение соталола, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось меньшим снижением РАС.

3. Учитывая меньшее отрицательное влияние соталола на РАС пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II–III стадии, его применение, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):854–906.
- Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198–204.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Käåb S et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb haemost*. 2011;106(6):1012–9.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
- Wann S, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(5):104–23.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967–97.
- Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А., Шубик Ю.В., Сулимов В.А., Шубик Ю.В., и др. Клинические рекоменда-
- ции по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;59:53–77. [Oganov RG, Salimov VA, Bokeriya LA, Shubik YuV, Sulimov VA, Medvedev MM et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2010;59:53–7. In Russian].
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference “Research perspectives in AF”. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969–77.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;28(3): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4
- Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):78–84.
- CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. *Cardiovascular Journal of South Africa*. 2006;17(5):278.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341–62.
- Packer M, Coats A, Fowler M, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651–8.
- Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2009;1(20):9–18. [Nikonov VV, Kinoshenko EI, Grushko TI. Complications antiarrhythmic therapy. *Meditsina neotlozhnikh sostoyanii*. 2009;1(20):9–18. In Russian].
- Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–69.
- Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(3):68–77. [Pokrovskiy VM, Potyagaylo EG, Abushkevich VG, Pokhot'ko AG. Cardiorespiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology*. 2003;34(3):68–77. In Russian].
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009. Патент № 86860. [Pokrovskiy VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, Fomina E. V., Gritsenko S. F., Polischuk S. V. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009. Russia, patent 86860. In Russian].
- Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга. 2010;244. [Pokrovskiy VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. *Krasnodar: Kuban-Kniga*. 2010;244. In Russian].
- Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. *Кардиология*. 1998;38(3):49–51. [Libis RA, Prokofiev AB, Kots YI. Quality of life in patients with arrhythmias. *Kardiologiya*. 1998;38(3):49–51. In Russian].
- Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II

функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2012;52(4):31–38. [Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I–II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012;52(4):31–8. In Russian].

21. Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011;51(8):39–43. [Kanorsky SG, Tregubov VG, Pokrovsky VM. Alternative therapy with ivabradine in patient with chronic heart failure of functional class III. *Kardiologiya*. 2011;51(8):39–43. In Russian].

22. Трегубов В. Г., Покровский В. М., Канорский С. Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012;90(8):32–5. [Tregubov VG, Pokrovsky VM, Kanorsky SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(8):32–5. In Russian].

23. Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2015;93(11):22–28. [Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status for prognostication in systolic chronic heart failure. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(11):22–8. In Russian].

24. Минушкина Л. О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012;52(6):80–5. [Minuskina LO. Bisoprolol: opportunities in the treatment of hypertension. *Kardiologiya*. 2012;52(6):80–5. In Russian].

25. Шубик Ю. В., Чирейкин Л. В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии. 1998;10:80–3. [Shubik YV, Chireikin LV. Sotalol in treatment of arrhythmias. *Vestnik Arritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 1998;10:80–3. In Russian].

Информация об авторах

Еремина Марина Александровна — аспирант кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Трегубов Виталий Германович — доктор медицинских наук, ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Author information

Marina A. Eremina, MD, PhD student, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University;

Vitaliy G. Tregubov, MD, PhD, DSc, Assistant, Department of Internal Diseases #2, Faculty of Advanced Medical Training, Kuban State Medical University;

Sergey G. Kanorsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases #2, Faculty of Advanced Medical Training, Kuban State Medical University;

Vladimir M. Pokrovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 618.3:616.8-009.24

Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии

Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова,
Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Яковлева Наталья Юрьевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-68-54.
E-mail: Natalis.1986@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
08.08.16 и принята к печати 03.09.16.*

Резюме

Актуальность. На сегодняшний день преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, занимая третье место в структуре материнской и перинатальной смертности. Основой патогенеза преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, причины которой продолжают изучаться и широко обсуждаться в научной литературе. **Цель исследования** — определение концентрации сосудистого (VEGF) и плацентарного (PlGF) факторов роста, растворимого рецептора-1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) при беременности, осложненной преэклампсией. **Материалы и методы.** Проведено исследование 105 беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. В основную группу вошли 17 (16,2%) женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией умеренной степени тяжести. Контрольную группу составили 88 (83,8%) беременных женщин с неосложненным течением беременности. Уровни VEGF определялись методом иммуноферментного анализа, уровни PlGF и sVEGF-R1 — методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** Концентрация PlGF контрольной группы — $942,4 \pm 241,3$ пг/мл, концентрация основной группы — $134,9 \pm 73,18$ пг/мл ($p < 0,01$). Уровень VEGF у беременных контрольной группы был выше по сравнению с уровнем сосудистого фактора роста основной группы: $5,3 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Концентрация sVEGF-1 у беременных контрольной группы составила $2068,3 \pm 323,5$ пг/мл, в основной группе — $9314,3 \pm 1381,0$ пг/мл ($p < 0,001$). Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными. При беременности, осложненной преэклампсией, отмечено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов. **Заключение.** В результате проведенного исследования установлены различия между уровнями факторов в сыворотке крови беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными. При беременности, осложненной преэклампсией, установлено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов. Полученные нами данные демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение

биологически активных веществ на ранних сроках беременности, с целью поиска ранних предикторов развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарный фактор роста, сосудистый фактор роста, антиангиогенный фактор роста, ангиогенный фактор роста, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.

Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia

N.Yu. Yakovleva, E.L. Khazova,
E.Yu. Vasil'eva, I.E. Zazerskaya

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natal'ya Yu. Yakovleva,
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702–68–54.
E-mail: Natalis.1986@mail.ru

Received 8 August 2016;
accepted 3 September 2016.

Abstract

Background. Today preeclampsia remains one of the most serious complications of pregnancy, taking third place in the structure of maternal and perinatal mortality. The basis of the pathogenesis of preeclampsia is endothelial dysfunction. The underlying causes are widely discussed in the scientific literature. **Objective.** To evaluate levels of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, a soluble receptor-1 of a vascular endothelial growth factor in pregnancy complicated by preeclampsia. **Design and methods.** We enrolled 105 pregnant women at gestation 32–34 weeks. The main group consisted of 17 (16,2%) women with moderate preeclampsia. Control group included 88 (83,8%) pregnant women with uncomplicated pregnancy. VEGF was defined by the enzyme-linked immunosorbent assay, PlGF and sVEGF-R1 — by the electro-chemiluminescence immunoassay. **Results.** PlGF level was $942,4 \pm 241,3$ pg/ml in the control group, and $134,9 \pm 73,18$ pg/ml in the main group ($p < 0,01$). VEGF level was significantly higher in study group compared the control group: $5,3 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 0,8$ pg/ml, respectively ($p < 0,05$). sVEGF-1 in the control group was $2068,3 \pm 323,5$ pg/ml, in the main group — $9314,3 \pm 1381,0$ pg/ml ($p < 0,001$). Normal pregnancy was characterized by the predominance of angiogenic over antiangiogenic factors. In pregnancy complicated by preeclampsia, there was a significant increase in antiangiogenic factors and decrease in angiogenic factors. **Conclusions.** The serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors differ in pregnant women with and without preeclampsia at 32–34 weeks gestation. Predominance of angiogenic over antiangiogenic factors is found in normal pregnancy, while women with preeclampsia demonstrate significant increase in antiangiogenic factors and decrease in angiogenic factors. Further investigation of biologically active substances in early pregnancy is required in order to find an early predictor of preeclampsia.

Key words: eclampsia, placental growth factor, vascular growth factor, antiangiogenic factor, angiogenic growth factors, endothelial dysfunction

For citation: Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arteri'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.

Введение

На сегодняшний день преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, занимая третье место в структуре материнской и перинатальной смертности [1]. Частота преэклампсии колеблется от 1,4 до 23,2% среди всех беременных, из них тяжелые формы развиваются у 8–10% пациенток [2]. У большинства женщин с преэклампсией в анамнезе формируется патология почек, часто приводящая к хронической почечной недостаточности, хронической артериальной гипертензии, эндокринным нарушениям [3, 4].

При физиологической беременности в конце третьей недели гестации происходит формирование первых фетальных капилляров путем васкулогенеза, образуется примитивная сосудистая сеть. В дальнейшем происходит образование новых и ремоделирование существующих сосудов, в основном за счет процессов ангиогенеза и апоптоза [3]. Инвазия трофобласта происходит глубоко под материнские спиральные артерии, которые полностью разрушаются. Плацентарный лабиринт представляет собой открытые окончания спиральных артерий, образуется межворсинчатое пространство плаценты, которое обеспечивает полноценное функционирование плаценты на протяжении гестационного периода. Вышеуказанные процессы происходят под контролем биологически активных веществ, синтезируемых клетками трофобласта, плацентарными макрофагами, эндотелиальными клетками. К ним относятся ангиогенные и антиангиогенные факторы, цитокины, хемокины, протеолитические ферменты, которых на сегодняшний день выделено более 50. Наиболее значимыми из ангиогенных факторов являются белки группы сосудисто-эндотелиальных факторов, в частности сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) — vascular endothelial growth factor (VEGF) и плацентарный фактор роста (ПФР) — placental growth factor (PlGF). Активность ангиогенных факторов регулируется антиангиогенным фактором — растворимым рецептором 1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) [3, 4]. При нарушении продукции биологических факторов происходит неполная инвазия эндovasкулярного трофобласта в спиральные маточные артерии, что приводит к изменению строения плаценты, воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, которая определяет патологическую жесткость сосудов и клиническую симптоматику преэклампсии [5–8].

Несвоевременная диагностика, недооценка глубины эндотелиальной дисфункции, несовпадения клинической картины и степени патофизиологических изменений в организме матери и плода

приводят к тому, что частота развития тяжелых форм преэклампсии не имеет тенденции к снижению. Трудность верификации диагноза определяет необходимость исследований в этом направлении с целью поиска общедоступных методов ранней диагностики.

Цель исследования — определение концентрации СЭФР и ПФР, растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста при беременности, осложненной преэклампсией.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в отделении патологии беременности, родовом отделении ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2013 по 2015 годы.

Обследовано 105 беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Оценивались возраст, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, течение настоящей беременности. Беременным осуществлялось комплексное клинко-лабораторное обследование. Проводилась оценка течения родов, послеродового периода, показателей здоровья новорожденного. Диагноз преэклампсия формировался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10). Критерии тяжести преэклампсии оценивались согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности Всероссийского общества кардиологов (ВНОК)» 2011 года. В соответствии с данными рекомендациями индекс тяжести преэклампсии: до 11 баллов — преэклампсия умеренной степени, 12 баллов и более — преэклампсия тяжелой степени [9].

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–40 лет, срок гестации 32–34 недели, подписание информированного согласия на участие в исследовании, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Критериями исключения из исследования являлись: многоплодная беременность, применение следующих лекарственных препаратов: глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов прогестерона.

На базе центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России проводилось измерение уровней биохимических факторов. Полученные пробы крови из периферической вены центрифугировали со скоростью 2500 об/мин в течение 12 минут. Сепариро-

ванные образцы сыворотки хранили в пластиковых пробирках типа «Эппендорф» до тестирования при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не более 6 месяцев.

Уровни сосудистого фактора роста определялись методом иммуноферментного анализа ручной планшетной методикой с помощью набора Human VEGF (Quantikine® ELISA, R&D Systems®). Уровни плацентарного фактора и растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста — методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа с помощью наборов PlGF, sFlt-1 (Cobas® RocheDiagnostics) с использованием анализатора Cobas E 411 Roche.

Полученные результаты обрабатывались с использованием программного пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.).

В основную группу вошли 17 (16,2%) женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией умеренной степени тяжести (8–11 баллов). Контрольную группу составили 88 (83,8%) беременных женщин с неосложненным течением беременности.

Средний возраст беременных основной группы составил $30,6 \pm 0,2$ года. В группу вошли 10 (58,8%) первобеременных женщин и 7 (41,2%) повторнобеременных повторнородящих женщин, у 1 из которых течение предыдущей беременности осложнилось преэклампсией умеренной степени. Все беременные не отмечали повышения артериального давления (АД) до беременности. В момент настоящей беременности величина систолического АД колебалась от 135 до 150 мм рт. ст., в среднем оно составило $142 \pm 1,5$ мм рт. ст., диастолическое АД от 90 до 109 мм рт. ст., в среднем — $99 \pm 0,7$ мм рт. ст. У 10 (58,8%) женщин впервые зарегистрировано повышение АД при сроке гестации 31 неделя. В 7 случаях (41,2%) первое повышение АД зафиксировано с 35-й недели. Для этой группы характерна неравномерная прибавка массы тела, общая прибавка составила $14,8 \pm 0,9$ кг. Показатели белка в суточной пробе мочи варьировали от 0,3 до 3,5 г/л (в среднем $1,8 \pm 0,9$ г/л). Отеки конечностей, брюшной стенки, лица осложняли течение беременности у 100% женщин. Роды произошли в $37,2 \pm 1,8$ недели. Через естественные родовые пути родоразрешены 12 женщин (70,6%). Путем операции кесарева сечения родоразрешены 5 беременных (29,4%) в связи с первичной слабостью родовой деятельности. Преждевременные роды произошли у 3 (17,6%) женщин. Средняя продолжительность родов составила $12,0 \pm 1,3$ часа, безводный промежуток — $12,4 \pm 2,3$ часа. Кровопотеря в родах составила $321,1 \pm 28,3$ мл. С первых суток послеродового периода у 6 (55%) женщин показатели

систолического АД снизились до $110,2 \pm 7,3$ мм рт. ст., диастолического АД — до $70,2 \pm 3,2$ мм рт. ст. У 7 родильниц в первые четверо суток уровни АД потребовали назначения антигипертензивной терапии. Средняя масса тела новорожденных составила $3126,3 \pm 32,5$ г, длина тела — $50,1 \pm 0,2$ см, оценка по шкале Апгар — $7,5 \pm 0,1$ баллов. У всех детей наблюдалось физиологическое течение периода новорожденности.

В контрольную группу ($n = 85$) вошли беременные женщины, средний возраст которых составил $29,8 \pm 3,9$ года. Из них 54 (61,4%) первобеременные и 34 (38,6%) — повторнобеременные повторнородящие. У повторнородящих женщин при предыдущих родах осложнений не наблюдалось. При анализе течения беременности установлено, что уровень систолического АД составил $115,2 \pm 7,3$ мм рт. ст., диастолического АД — $75,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. Общая прибавка массы тела за беременность составила $11,3 \pm 0,4$ кг и носила равномерный характер. Анемия легкой степени наблюдалась у 35 беременных (39,7%), средний уровень гемоглобина $103 \pm 5,2$ г/л. На протяжении беременности у всех женщин показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи были в пределах референсных значений. Роды произошли в срок гестации $39,2 \pm 1,4$ недели, у 85 (96,6%) в головном и у 3 (3,4%) — в тазовом предлежании плода. Родоразрешены через естественные родовые пути 83 женщины (94,3%). Путем операции кесарева сечения родоразрешены 5 беременных (5,7%): в связи с начавшейся гипоксией плода — 3 пациентки, в связи с вторичной слабостью родовой деятельности — 2 пациентки. Средняя продолжительность родов составила $9,1 \pm 2,2$ часа, безводный промежуток — $9,3 \pm 1,3$ часа. Кровопотеря в родах была физиологическая $235,0 \pm 31,3$ мл (до 0,5% массы тела). Послеродовый период протекал без осложнений. Средняя масса тела новорожденных составила $3372,3 \pm 56,5$ г, длина тела — $51,5 \pm 0,3$ см, оценка по шкале Апгар — $7,8 \pm 0,1$ баллов. У всех детей наблюдалось физиологическое течение периода новорожденности.

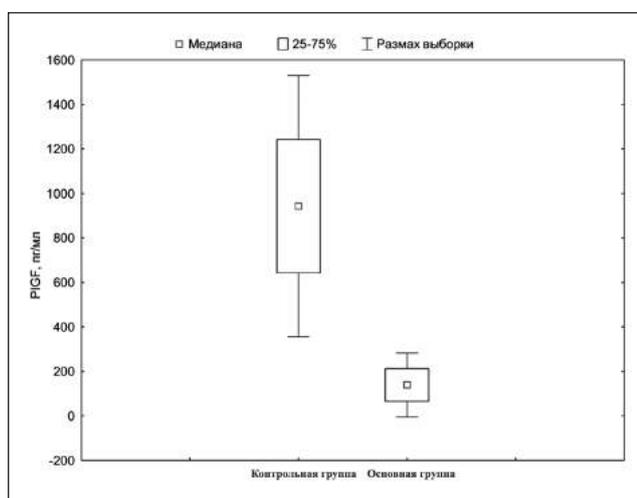
Результаты

При анализе биохимических факторов в группах исследования получены следующие результаты. При оценке уровня плацентарного фактора роста в сыворотке крови обследуемых беременных выявлены значимые отличия между группами. Концентрация PlGF контрольной группы составила $942,4 \pm 241,3$ пг/мл и была выше по сравнению с концентрацией PlGF основной группы, которая была в пределах $134,9 \pm 73,18$ пг/мл ($p < 0,01$)

(рис. 1). Таким образом, значения PlGF у беременных контрольной группы оказались больше основной в 6,9 раза.

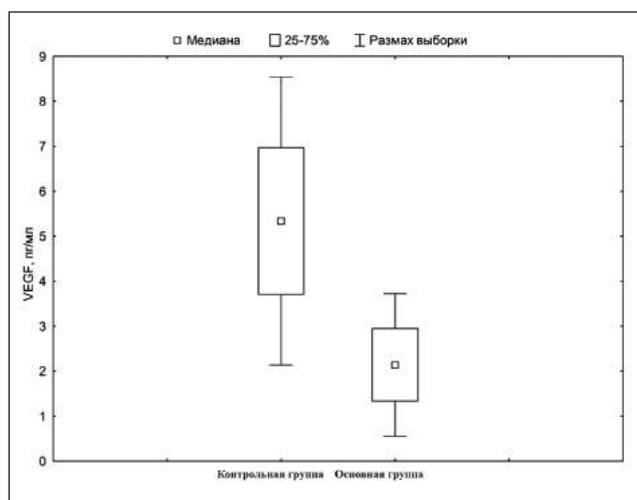
При анализе содержания в сыворотке крови сосудистого фактора роста в группах наблюдения также выявлены существенные различия. Уровень VEGF у беременных контрольной группы был выше по сравнению со средним уровнем сосудистого фактора роста у беременных основной группы: $5,3 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Концентрация VEGF у беременных контрольной группы была в 2,5 раза выше по сравнению с основной группой.

Рисунок 1. Концентрация плацентарного фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,01$)



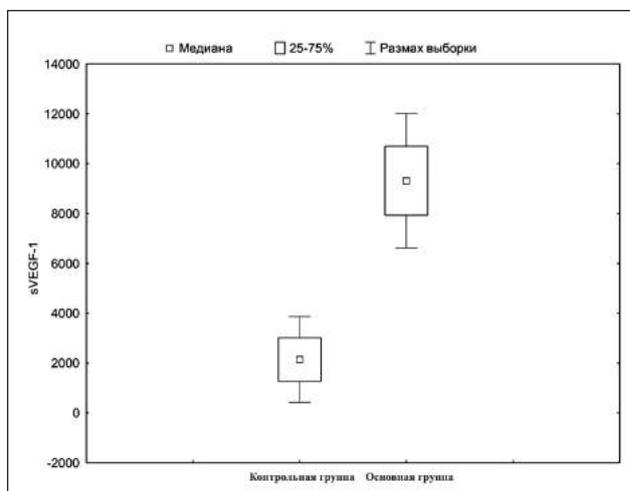
Примечание: PlGF (placental growth factor) — плацентарный фактор роста.

Рисунок 2. Концентрация сосудистого фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,05$)



Примечание: VEGF (vascular endothelial growth factor) — сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

Рисунок 3. Концентрация растворимого рецептора 1 васкуло-эндотелиального фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,001$)



Примечание: sVEGF-R1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) — растворимый рецептор 1 васкуло-эндотелиального фактора роста.

При оценке концентрации растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста были выявлены значимые различия в обследованных группах. Концентрация sVEGF-1 у беременных контрольной группы составила $2068,3 \pm 323,5$ пг/мл, что существенно отличалось от средних значений в основной группе: $9314,3 \pm 1381,0$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3). Таким образом, уровень sVEGF-1 у беременных контрольной группы был в 4,5 раза ниже по сравнению с основной группой.

Обсуждение

Важным элементом развития плаценты является формирование полноценной сосудистой системы, обуславливающее физиологическое течение беременности и развитие плода. Вышеуказанные процессы начинаются с первых недель гестации под контролем биологических факторов сначала путем васкулогенеза, а затем ангиогенеза. После имплантации трофобласт подвергается активному росту, мигрирует в децидуальную оболочку. Прлиферация клеток цитотрофобласта формирует первичные ворсины. На 12–13-е сутки происходит инвазия внезародышевых мезенхимальных клеток в первичные ворсины, что приводит к формированию вторичных ворсин. В мезенхиме вторичных ворсин появляются мезенхимальные макрофаги (клетки Кашенко–Гофбауэра). Последние секретируют ангиогенные факторы роста и их рецепторы, обеспечивая регуляцию васкулогенеза и ангиогенеза [2, 4]. Васкулогенез начинается на 21-е сутки после оплодотворения, в результате которого образуются третичные ворсины хориона [12]. Процесс ангиогенеза

неза начинается с 32 суток после оплодотворения и разделяется на два периода. Первый период начинается с 32-го дня после оплодотворения, включает в себя формирование капиллярных сетей путем разветвляющегося ангиогенеза. Второй этап ангиогенеза начинается с 24-й недели гестации, продолжается до конца беременности. Характеризуется сменой разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся, в результате чего формируется и функционирует зрелая сеть из сосудов разного размера [12].

Вышеперечисленные этапы развития сосудистой сети плаценты происходят в результате действия исследуемых нами ростовых факторов, роль которых различна. К основным функциям сосудисто-эндотелиального фактора роста относится участие в пролиферации, дифференцировке, миграции, выживаемости эндотелиальных клеток [13]. Научные данные свидетельствуют о ключевой роли PlGF в регуляции эффектов VEGF, стимуляции роста эндотелиальных клеток [12], расширении кровеносных сосудов и стимуляции коллатерального роста сосудов [13]. Биологическая роль sVEGF-1 заключается в регуляции биодоступности ангиогенных факторов в сыворотке крови путем их связывания [12].

При физиологическом течении гестационного периода ангиогенные и антиангиогенные факторы находятся в состоянии равновесия, что подтверждается данными настоящего исследования, и обеспечивают полноценную имплантацию, плацентацию, «адекватное» функционирование маточно-плацентарного комплекса [10, 11, 12].

Изменение соотношения биологических факторов на начальных этапах гестационного периода может способствовать неполноценной инвазии эндovasкулярного трофобласта в спиральные маточные артерии и привести к нарушению строения плаценты, что в свою очередь обуславливает инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в плацентарной ткани, которые клинически проявляются симптомами преэклампсии [13].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены существенные различия между уровнями факторов в сыворотке крови беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными, что соответствует полноценному функционированию плацентарной ткани. При беременности, осложненной преэклампсией, установлено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов, что свидетельствует

о нарушении компенсаторно-приспособительных функций плаценты и может являться пусковым патологическим звеном в развитии клинической симптоматики преэклампсии.

Данное исследование демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение биологически активных веществ на ранних сроках беременности, с целью поиска ранних предикторов развития преэклампсии.

Финансирование исследования / Financial support

Исследование выполнено в рамках государственного задания 2012–2014 годов — поиск новых терапевтических мишеней для лечения и профилактики преэклампсии. / The study was carried out as a part of the Government programme 2012–2014 “The search of the novel targets for treatment and prevention of preeclampsia”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

В исследовании, описанном в данной статье, использовалось финансирование в рамках государственного задания, сторонние фирмы, либо люди, их представляющие, в исследование не привлекались и не могли повлиять на его исход и интерпретацию результатов.

Список литературы / References

1. Айламазян Э. К., Репина М. А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». Журн. акушерства и женских болезней. 2012; XLI(5):3–9. [Aylamazyan EK, Repina MA. Comments to the clinical protocol “Hypertension during pregnancy, preeclampsia, eclampsia”. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney = Journal of Obstetrics and Female Diseases. 2012; XLI(5):3–9. In Russian].
2. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с. [Aylamazyan EK, Mozgovaya EV. Gestosis: theory and practice. Moscow: Medical press inform, 2008. 272 p. In Russian].
3. Соколов Д. И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;56(3):129–133. [Sokolov DI. Angiogenesis and vasculogenesis in development of the placenta. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney = Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases. 2007;56(3):129–133. In Russian].
4. Ходжаева З. С., Мусиенко Е. В., Сухих Г. Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. Проблемы репродукции. 2011;2:30–34. [Khodjaeva ZS, Musienko EV, Suhih GT. Features secretion of pro- and antiangiogenic factors in the I trimester of pregnancy in women with recurrent miscarriage history. Problemy Reproduktsii = Problems of Reproduction. 2011;2:30–34. In Russian].

5. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update*. 2012;18(4):436–457.

6. Никитина Л. А., Демидова Е. И., Радзинский В. Е., Демидов Б. С., Самоходская Л. М. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология*. 2007;3:5–10. [Nikitina LA, Demidova EI, Radzinsky VE, Demidov BS, Samokhodskaya LM. Role of matrix proteins, cytokines and angiogenic factors uteroplacental complex regulation of implantation and placentation. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2007;3:5–10. In Russian].

7. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol of Reprod*. 1998;59(6):1540–8.

8. Рябokonь Н. Р., Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Казанцева Т. И., Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):614–622. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622. [Ryabokon' NR, Kuznetsova LV, Zazerskaya IE, Kazantseva TI, Shelepova ES, Yakovleva NY. Arterial stiffness during pregnancy and after delivery. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):614–622. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622

9. Клинические протоколы ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология». Ч. 1 / под ред. И. Е. Зазерской. СПб.: Эко-вектор, 2016. 240 с. [Clinical protocols in obstetrics and gynecology. Part I. Ed. by I. E. Zazerskaya. St Petersburg: Eco-vector, 2016. 240 p. In Russian].

10. Lian IA, Toft JH, Olsen GD, Langaas M, Børge L, Eide IP et al. Matrix metalloproteinase 1 in pre-eclampsia and fetal growth restriction: reduced gene expression in decidua and protein expression in extravillous trophoblasts. *Placenta*. 2010;31(7):615–620.

11. Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knockout mice. *Development*. 1999;126(13):3015–25.

12. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005;8(2):157–67.

13. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Molecular regulation. *Placenta*. 2004;5(2–3):103–13.

Информация об авторах

Яковлева Наталья Юрьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии беременности и родов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хазова Елена Леонидовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natal'ya Yu. Yakovleva, MD, Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Pregnancy and Delivery, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena L. Khazova, MD, Researcher, Research Laboratory of Reproduction and Women Health, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasil'eva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSc, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.7-002

Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом

И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, Э. В. Хондкарян,
А. В. Апаркина, О. А. Лебединская

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Саратов, Россия

Контактная информация:

Гайдукова Инна Зурабиевна,
ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумов-
ского» Минздрава России,
ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов,
Россия, 410012.
E-mail: ubp1976@list.ru

*Статья поступила в редакцию
01.08.16 и принята к печати 24.08.16.*

Резюме

Цель настоящей работы — оценка встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и частоты новых случаев ее появления у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА). **Материалы и методы.** Выполнен анализ данных одномоментного опроса пациентов с АС (n = 159) и ПсА (n = 85). Другой частью работы явился анализ данных 10-летнего проспективного наблюдения за пациентами с АС (n = 278) и ПсА (n = 109). Данные пациентов сравнивались с результатами обследования здоровых лиц (n = 150). Выполнялось сопоставление лиц трех групп по факторам сердечно-сосудистого риска. **Результаты.** По данным одномоментного анализа встречаемость АГ при АС и ПсА составила 48,7 и 67,5% соответственно (p = 0,03). Относительный риск (RR) появления АГ у больных АС по сравнению со здоровыми лицами составил 2,22 (95% ДИ 1,59–3,1), отношение шансов (OR) — 3,34 (95% ДИ 2,1–5,3). Риск развития АГ у больных ПсА по сравнению с лицами без спондилоартритов (RR) составил 3,08 (95% ДИ 2,19–4,03). **Выводы.** Риск развития АГ у больных АС и ПсА превосходит риск появления АГ у здоровых лиц. Встречаемость АГ и частота появления новых ее случаев при ПсА выше, чем при АС. Число новых случаев АГ увеличивается со временем таким образом, что через 10 лет от постановки диагноза у каждого второго пациента АС/ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний есть риск появления АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, псориатический артрит

Для цитирования: Гайдукова И. З., Ребров А. П., Хондкарян Э. В., Апаркина А. В., Лебединская О. А. Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):495–504. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-495-504.

Arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) and psoriatic arthritis

I. Z. Gaydukova, A. P. Rebrov, E. V. Kchondkaryan, A. V. Aparkina, O. A. Lebedinskaya

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Corresponding author:

Inna Z. Gaydukova,
Saratov State Medical University
named author V. I. Razumovskiy,
112 Bol'shaya Kazach'ya street, Saratov,
410012 Russia.
E-mail: ubp1976@list.ru

Received 1 August 2016;
accepted 24 August 2016.

Abstract

Objective. The purpose of this work is evaluation of the occurrence of arterial hypertension (HTN) in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA). **Design and methods.** We enrolled 159 patients with AS and 85 with PsA in a cross-sectional study. Another aim was the analysis of the results of a 10-year prospective study with evaluation of new-onset HTN in patients with AS ($n = 278$) and PsA ($n = 109$). Control group was formed by 150 healthy volunteers. All the results were adjusted by cardiovascular risk factors. **Results.** HTN occurred in 48,7% of AS and 67,5% PsA patients, respectively ($p = 0.03$). The relative risk (RR) of HTN occurrence in patients with AS compared with healthy individuals was 2.22 (95% CI 1.59–3.1), the odds ratio (OR) was 3.34 (95% CI 2.1–5.3). The HTN risk in patients with PsA compared to individuals without spondyloarthritis (RR) was 3.08 (95% CI 2.19–4.03). HTN occurrence differed significantly in PsA and AS patients ($p < 0.0001$). **Conclusions.** The risk of new onset HTN in patients with AS and PsA is higher compared to the healthy individuals. The HTN incidence in PsA patients is higher than in the AS group. The number of new cases of HTN increases with time, and 10 years after diagnosis was verified, half of AS/PsA patients without cardiovascular disease are at risk of HTN.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, ankylosing spondylitis, Bechterev's disease, psoriatic arthritis

For citation: Gaydukova IZ, Rebrov AP, Kchondkaryan EV, Aparkina AV, Lebedinskaya OA. Arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) and psoriatic arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5): 495–504. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-495-504.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных с наиболее распространенными спондилоартритами — анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) [1–4]. Несмотря на появление в 2015 году Европейских рекомендаций по мониторингу сердечно-сосудистых заболеваний при активном АС [5], многие вопросы, касающиеся патологии сердечно-сосудистой системы при спон-

дилоартритах, нуждаются в дальнейшей разработке. В частности, до настоящего времени недостаточно изучена структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных АС и ПсА. Имеющиеся данные противоречивы и не содержат ответа на вопрос, существуют ли закономерности развития поражения сердечно-сосудистой системы при спондилоартритах, отличающие их от общей популяции. Если такие закономерности существуют, то неясно, являются они общими для всей группы

спондилоартритов или каждая нозологическая форма в пределах группы обладает индивидуальными особенностями. Противоречия имеющихся данных демонстрирует исследование S. Vroghy и соавторов (2012) [6], показавшее отсутствие увеличения частоты фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инфарктов мозга у больных АС и противоречащее данным S. Nap и соавторов (2006) и С. Haroon и соавторов (2015), показавших увеличение риска сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных, при АС [2, 3]. Наше собственное исследование (И. З. Гайдукова и др., 2015) не показало повышения сердечно-сосудистой смертности при АС и продемонстрировало ее повышение у больных ПсА [7]. Аналогично мало изучена встречаемость факторов сердечно-сосудистого риска при разных спондилоартритах. Ряд работ демонстрирует отсутствие увеличения числа случаев артериальной гипертензии (АГ) при АС по сравнению с популяцией (например, работа В. Sundström и др., 2014) [8], часть авторов, напротив, установила повышение заболеваемости АГ при болезни Бехтерева [2, 4, 5, 9, 10]. Таким образом, изучение закономерностей возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах остается актуальной проблемой. Оценка встречаемости АГ и частоты новых случаев ее появления у больных АС и ПсА явилась **целью** настоящей работы.

Материалы и методы

Дизайн работы

Настоящая работа состояла из двух частей, одной из которых являлся одномоментный (cross-sectional) анализ данных опроса пациентов и данных медицинской документации, другой частью работы был анализ результатов 10-летнего проспективного

наблюдения за пациентами со спондилоартритами (рис. 1).

Данные одномоментного анализа опроса пациентов АС и ПсА и их медицинской документации использовали для изучения встречаемости АГ в данной популяции. Опрос пациентов и лиц группы контроля проводили с применением опросника Self-Administered Co-Morbidity Questionnaire/F6V1 (русскоязычная версия) [11].

Целью проспективного наблюдения явился анализ частоты появления новых случаев АГ у лиц со спондилоартритами без сердечно-сосудистых заболеваний на момент вступления в исследование. В 2004 году на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) было инициировано проспективное когортное одноцентровое исследование по изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая сердечно-сосудистую заболеваемость) пациентов со спондилоартритами, в последующем зарегистрированное как «ПРОГрамма монитОринга активности и функционального статуса пациЕнтов со Спондилоартритами в Саратовской области (ПРОГРЕСС) — проспективное когортное одноцентровое исследование» (регистрация на сайте www.citis.ru № 01201376830 от 09.12.2013 г.). В период с 2004 по 2015 годы в исследование было включено 676 пациентов со спондилоартритами, госпитализированных или консультировавшихся амбулаторно на базе ревматологического отделения без манифестной сердечно-сосудистой патологии на момент включения в исследование, за исключением АГ I–II стадии. За 10 лет наблюдения 313 пациентов выбыли из исследования в связи с потерей контакта или по другим причинам, у 363 пациентов коллекционировали данные через 1, 4 и 10 лет после

Рисунок 1. Дизайн исследования с целью изучения частоты артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит.

включения в исследование, из них у 209 пациентов — ежегодно.

По материалам исследования создана открытая база данных (свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных № 2014620990 от 10 июля 2014 г.), на основании которой выполнены расчеты, представленные в настоящей работе.

Обследуемая популяция

В исследование включили пациентов с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС [12], и пациентов с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR для ПсА (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) [13]. Добровольцы без АС, ПсА и сердечно-сосудистых заболеваний составили группу сравнения.

В одномоментном анализе исследовали 442 случая — 200 историй болезни (100 пациентов с АС и 100 пациентов с ПсА), опросили 242 пациентов (156 пациентов с АС и 85 пациентов с ПсА).

Из 676 пациентов исследования ПРОГРЕСС, включенных исходно, 363 пациента наблюдались в центре в течение 10 лет, из них 238 пациентов с диагнозом АС, 109 — с диагнозом ПсА. 16 пациентов одновременно соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС (1984) [12] и критериям ПсА CASPAR (2006) [13], поэтому их данные анализировались отдельно и в настоящей работе не представлены.

Средний возраст пациентов с АС, предоставивших информацию для одномоментного анализа

(n = 156), составил 42,57 ± 12,14 года, длительность заболевания — 13,38 ± 9,77 года, 70 (44,8 %) женщин/86 (55,2 %) мужчин. Средний возраст пациентов с ПсА, включенных в одномоментный анализ (n = 85), составил 43,47 ± 11,1 года, длительность заболевания — 10,6 ± 7,23 года, 52 (61,1 %) женщины/33 (38,9 %) мужчины.

Клиническая характеристика пациентов со спондилоартритами и здоровых лиц, включенных в анализ 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости, представлена в таблице 1. Все пациенты с АС и ПсА за 10-летний период наблюдения принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), индекс приема НПВП ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для указанного периода интереса составил 40 [20; 80] %, то есть в среднем пациенты за 10 лет приняли 40 % от максимально возможной для данного периода суммарной дозы. 35 (14,1 %) больных АС принимали метотрексат в дозе 7,5–25 мг в неделю, 124 (52,1 %) — сульфасалазин в дозе 2,0–3,0 г/сутки, 5 (2,1 %) — лефлуномид 20 мг/сутки, 5 (2,1 %) — комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином, 54 (22,8 %) — глюкокортикоиды внутрь в дозе 7,5–10 мг/сутки в преднизолоновом эквиваленте. 35 (32,1 %) больных ПсА принимали глюкокортикоиды внутрь по 7,5–10 мг/сутки, 75 (68,8 %) — метотрексат в дозе 7,5–25 мг в неделю, 24 (22 %) — сульфасалазин по 2,0–3,0 г/сутки, 6 (5,5 %) — лефлуномид по 20 мг/сутки, 5 (4,58 %) — комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином (всего 109 человек). Ингибиторы

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И ЛИЦ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ, ВКЛЮЧЕННЫХ В АНАЛИЗ 10-ЛЕТНЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (ДАННЫЕ НА МОМЕНТ НАЧАЛА НАБЛЮДЕНИЯ)

Признак	СпА, n = 363	АС, n = 238	ПсА, n = 109	Контроль, n = 150
Возраст, годы (M ± SD)	40,1 ± 14,1	40,0 ± 11,4	40,55 ± 10,6	39,0 ± 11,2
Пол (мужчины), n (%)	253 (69,7) ^{#@}	212 (76,3) ^{#@}	41 (48,2)	84 (56,0)
Длительность заболевания, годы (M ± SD)	13,9 ± 11,2	13,7 ± 10,03	14,8 ± 14,4	–
Возраст начала заболевания, годы (M ± SD)	27,1 ± 11,0	26,33 ± 10,1	29,5 ± 13,1	–
Возраст постановки диагноза, годы (M ± SD)	33,9 ± 11,5	34,8 ± 10,8	33,4 ± 13,6	–
АГ, n (%)	56 (15,4)	32 (11,5) [@]	24 (28,2) [#]	22 (14,7)
Курение, n (%)	181 (49,8) [#]	151 (54,3) ^{#@}	30 (35,2)	40 (26,7)

Примечание: СпА — спондилоартриты; АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; АГ — артериальная гипертензия; # — различия при сравнении с распределением лиц группы сравнения (точный критерий Фишера) значимы, p < 0,001; @ — различия при сравнении составом больных псориатическим артритом значимы, p < 0,001. По возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания, возрасту постановки диагноза показатели всех групп сопоставимы, p > 0,05 для всех показателей.

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ
С КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
НА МОМЕНТ ВСТУПЛЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ (N = 56)**

Препараты	Число пациентов, получающих препарат, n	%
Диуретики	16	28,6
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	31	55,3
β -блокаторы	22	39,3
Блокаторы кальциевых каналов	6	10,7
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторы	11	19,6
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов	8	14,2
Диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	26	46,4

фактора некроза опухоли α (иФНО α) получали 39 (16,4%) больных АС и 11 (10,9%) больных ПсА. Лекарственная терапия АГ указана в таблице 2.

182 здоровых добровольца были включены в исследование ПРОГРЕСС в качестве лиц группы контроля; с 32 из них был потерян контакт, 150 человек продолжили наблюдение в течение 10 лет.

Определение артериальной гипертензии, оценка активности спондилоартритов и факторов сердечно-сосудистого риска

АГ считали случаи повышения систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. и/или повышение диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст., зафиксированные в покое после 5-минутного отдыха в положении сидя при комнатной температуре не менее трех раз. Отдельно отмечали случаи дестабилизации ранее существовавшей АГ (появление необходимости в усилении антигипертензивной терапии).

10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений оценивали с применением индекса SCORE. Учитывали наличие факторов сердечно-сосудистого риска: возраст (55 лет и старше для мужчин и 60 лет и старше для женщин), мужской пол, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, наличие курения в настоящий момент и в анамнезе. Определяли и учитывали уровень общего холестерина сыворотки крови, уровень липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Рассчитывался индекс массы тела как отношение массы тела в килограммах к возведенному в квадрат росту в метрах.

Для оценки активности болезни рассчитывали индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [14], ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [15], DAS 4 (Disease Activity Score) [16], скорость осе-

дания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (С-РБ) (высокочувствительным методом, аппарат Hitachi).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17 и Statistica GraphPadPrism. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), парный t -тест для зависимых групп. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Уилкоксона, критерий знаков. Сравнение частоты появления АГ изучали с применением метода Мантеля–Кокса (log-rank Mantel–Cox test). Рассчитывали относительный риск развития АГ и отношение шансов для АГ для разных групп пациентов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$ [17].

Одобрение этического комитета

Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

**ЧИСЛО НОВЫХ СЛУЧАЕВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У БОЛЬНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ БЕЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

	АС, n = 278	ПсА, n = 85	Контроль, n = 150
Событие	1	4	10
АГ, n (%)	94,0 (33,8)	95,0 (34,1)	139,0 (50,0)*

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; АГ — артериальная гипертензия; * — $p < 0,0001$ для различий с показателем группы контроля.

Результаты

Согласно выпискам из медицинской документации, АГ диагностирована у 42 (42%) пациентов с АС (n = 100) и у 44 (56%) больных ПсА (n = 100), $p = 0,02$.

По данным самостоятельно заполненного вопросника по изучению сопутствующих заболеваний (Self-Administered Co-Morbidity Questionnaire/F6V1) повышение артериального давления отметили у себя 76 (48,7%) пациентов с АС (n = 156) и 54 (63,5%) больных с ПсА (n = 85), $p = 0,03$. Данные, полученные из медицинской документации и путем опроса пациентов относительно встречаемости АГ при АС и ПсА, не различались ($p > 0,05$).

Относительная частота АГ у лиц с АС и ПсА по данным исследования ПРОГРЕСС представлена на рисунке 2.

Частота появления новых случаев АГ у больных АС и ПсА представлена в таблице 3, ее динамика — на рисунках 2, 3. Сравнение частоты появления АГ с применением метода Мантеля–Кокса (log-rank Mantel–Cox test) показало наличие значимых различий между показателями больных АС, ПсА и лиц без спондилоартритов ($p < 0,0001$). Относи-

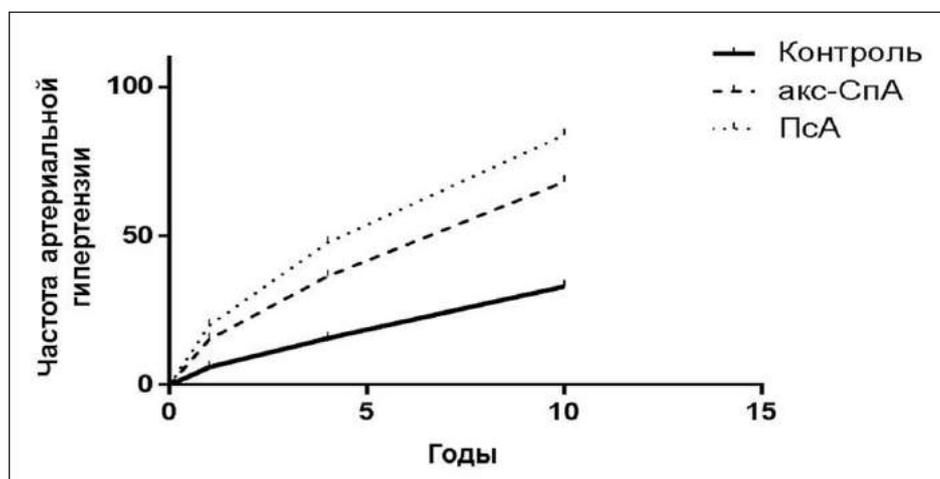
тельный риск (RR) появления АГ у больных АС по сравнению со здоровыми лицами составил 2,22 (95% ДИ 1,59–3,1), отношение шансов (OR) — 3,34 (95% ДИ 2,1–5,3). Относительный риск развития АГ у больных ПсА по сравнению с лицами без спондилоартритов (RR) составил 3,08 (95% ДИ 2,19–4,03) (рис. 4).

При построении кривых выживаемости для АГ при спондилоартритах (рис. 2) установили, что 8 лет с момента появления симптомов ПсА (10 лет от момента постановки диагноза) и 23 года с момента появления первых симптомов АС (10 лет от постановки диагноза) являются медианой выживаемости признака, то есть через 10 лет от момента постановки диагноза у каждого второго пациента с АС или ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе будет регистрироваться АГ.

Обсуждение

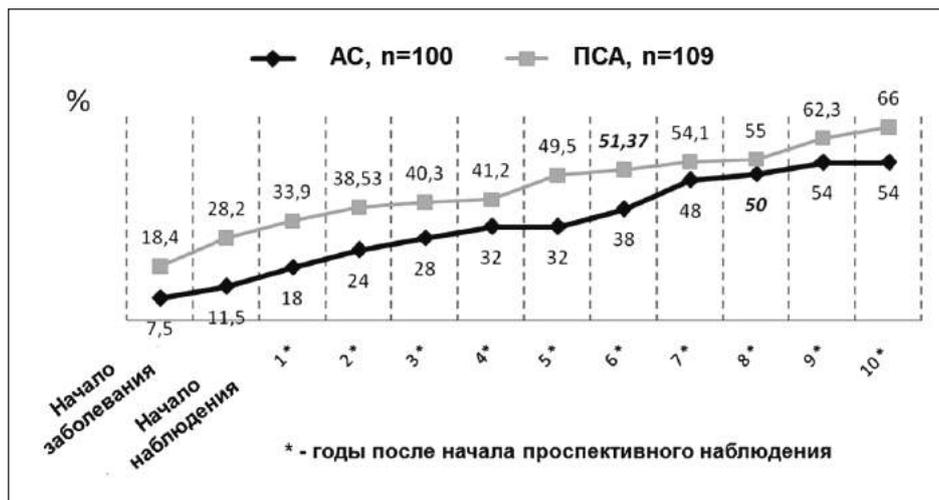
Нарушение регуляции артериального давления является независимым фактором риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий как в общей популяции, так и при отдельных нозологических формах, ассоциированных с повышенным

Рисунок 2. Частота появления артериальной гипертензии у пациентов со спондилоартритами (n = 278), псориатическим артритом (n = 85) и лиц без спондилоартритов (n = 150) и без сердечно-сосудистых заболеваний на момент вступления в исследование (кривые Каплана–Мейера)



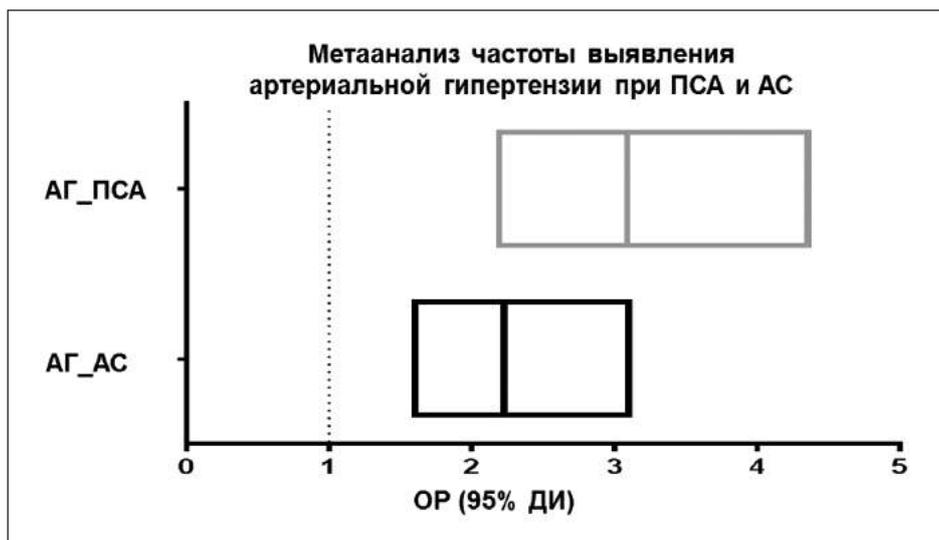
Примечание: акс-СпА — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит.

Рисунок 3. Изменение в течение времени относительного числа пациентов с артериальной гипертензией



Примечание: Число пациентов с артериальной гипертензией на момент начала заболевания оценено ретроспективно на основании опроса пациентов. Различия между числом больных с артериальной гипертензией при анкилозирующем спондилите (АС) и псориатическом артрите (ПСА) значимы на момент появления симптомов (disease onset), начала наблюдения (beginning of follow-up), через 5, 6 и 10 лет наблюдения.

Рисунок 4. Относительный риск (RR) развития артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом



Примечание: АГ_ПСА — артериальная гипертензия при псориатическом артрите; АГ_АС — артериальная гипертензия при анкилозирующем спондилите.

риском сердечно-сосудистой патологии [2–4, 18]. В ряде исследований было показано, что среди пациентов с АС отмечается бóльшая встречаемость АГ, чем в общей популяции [2–5, 7, 9–11]. В других исследованиях подобные закономерности не выявлены [6, 8]. Данные по сердечно-сосудистой патологии при ПСА более однородны, факт повышения встречаемости АГ при нем не опровергался ни в одной из известных нам работ. Разноречивые данные по поводу выраженности сердечно-сосудистой патологии при АС затрудняют понимание того, следу-

ет ли относиться к наличию спондилоартритов как к дополнительному фактору развития АГ и фактору сердечно-сосудистого риска. Нам представляется, что имеющиеся противоречия определяются в том числе и особенностями проанализированных выборок пациентов. Интересно, что в работах, показавших повышение встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска при АС, примерно у 10% пациентов были диагностированы болезнь Крона, язвенный колит или псориаз, которые признаны факторами, независимо ассоциированными

с АГ и метаболическим синдромом [2, 3]. В случае, когда наличие псориаза не учитывается, возможны недооценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в изучаемой популяции и получение ложноположительных результатов. В нашем ранее опубликованном исследовании мы показали наличие различий во встречаемости сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АС с наличием псориаза и без него [7]. Достоинством настоящей работы явилось исключение «перекрестов» между АС и ПсА, что позволило выделить особенности появления АГ при этих заболеваниях, основной из которых стало выявление преобладания АГ при ПсА с ранней дестабилизацией артериального давления у большинства пациентов. Таким образом, при оценке риска развития АГ небезразлично, с какой нозологической формой спондилоартрита пациент обратился к врачу. Этот постулат косвенно подтверждают данные настоящей работы, показавшие, что у пациентов с ПсА АГ встречается чаще, чем у лиц с АС. Причем различия между встречаемостью АГ при спондилоартритах сохраняются в течение длительного времени (не менее 10 лет, согласно нашим данным). Бóльший риск развития АГ при ПсА, чем при АС, согласуется с данными о бóльшем риске метаболического синдрома при ПсА и наличии дисфункции эндотелия при ПсА, выраженность которой взаимосвязана с активностью артрита [2, 7, 18–20]. Данные о меньшем риске АГ при АС хорошо согласуются с результатами работ, показавших отсутствие увеличения показателей жесткости сосудистой стенки при АС. И если в работе A. Arida и соавторов (2015) установили отсутствие увеличения жесткости сосудистой стенки только у больных с низкой активностью АС [22], то в нашей работе (И. З. Гайдукова, А. Л. Маслянский и др.) от 2015 года одновременно в двух независимых центрах Российской Федерации установили отсутствие повышения жесткости сосудов у больных с высокой активностью АС [23]. В другой работе петербургских авторов не было показано изменения функции эндотелия у больных активным АС [24], в то время как у больных ПсА наличие дисфункции эндотелия показано во многих исследованиях, что согласуется с результатами настоящей работы [20, 21, 25]. Другим достоинством настоящей работы явился длительный период наблюдения за больными, который позволил показать изменение числа больных АГ при спондилоартритах в динамике и рассчитать срок достижения медианы встречаемости АГ при спондилоартритах (рис. 2). Интересно, что расчетные временные рамки достижения признаком медианы (10 лет от постановки диагноза) несколько отставали от реальных сроков ее достижения (рис. 3). Это

может быть связано, в том числе, с особенностями лечения обследованных пациентов. Показано, что все пациенты со спондилоартритами получали НПВП, а часть больных — глюкокортикоиды, лекарственные средства, прием которых ассоциирован с повышением артериального давления. Вместе с тем современные исследования показывают, что уменьшение хронического воспаления и боли может положительно влиять на уровень артериального давления и сердечно-сосудистые исходы у лиц с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [27, 28].

Нельзя не обсудить особенности антигипертензивной терапии у обследованных больных. Установлено, что пациентам, принимающим НПВП, в качестве антигипертензивных средств назначаются преимущественно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, что, как известно, приводит к взаимному уменьшению эффективности антигипертензивной и противовоспалительной терапии. В то же время известно, что адекватная антигипертензивная терапия (например, применение блокаторов кальциевых каналов) позволяет корректировать артериальное давление у больных, принимающих НПВП, предотвратив отмену противовоспалительной терапии и развитие нежелательных явлений [28]. Как влияют и-ФНОα на АГ, до настоящего времени неизвестно, так как исследования, выполненные в этом направлении, малочисленны, а данные их противоречивы [29].

Выводы

1. Риск развития АГ у больных АС и ПсА превосходит риск появления АГ у здоровых лиц.
2. Встречаемость АГ и частота появления новых ее случаев при ПсА выше, чем при АС.
3. Число новых случаев АГ при АС и ПсА увеличивается со временем так, что через 10 лет от постановки диагноза у каждого второго пациента с указанными спондилоартритами без сердечно-сосудистых заболеваний будет регистрироваться АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Фоломеева О. М., Галушко Е. А., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;4:4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the United States. Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology. 2008;4:4–13. In Russian].

2. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–2172.
3. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):409–416.
4. Ребров А. П., Гайдукова И. З., Поддубный Д. А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;2:100–105. [Rebrov AP, Gaidulova IZ, Poddubnyi DA. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2012;2:100–105. In Russian].
5. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:80.
6. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, Zhou SM, Husain MJ, Macey S et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis—a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(2):140–145.
7. Гайдукова И. З., Ребров А. П., Лебединская О. А., Акулова А. И., Апаркина А. В. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите — результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения. *Практическая медицина*. 2015;2(88):123–129. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA Akulova AI, Aparkina AV. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis — the results of a single-site four-year follow-up. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2015;2(88):123–129. In Russian].
8. Sundström B, Johansson G, Johansson I, Wällberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):111–7. doi: 10.1007/s10067-013-2410-4
9. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK, Hisdal J, Olsen IC et al. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):309–313.
10. Поддубный Д. А., Ребров А. П. Традиционные и новые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева). *Тер. арх*. 2007;79(5):20–24. [Poddubnyi DA, Rebrov AP. Traditional and new risk factors for cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis (ankylosing spondylitis). *Ter Arch*. 2007;79(5):20–24. In Russian].
11. Brooks WB, Jordan JS, Divine GW, Smith KS, Neelon FA. The impact of psychologic factors on measurement of functional status. Assessment of the sickness impact profile. *Med Care*. 1990;28(9):793–804.
12. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–368.
13. Taylor WI, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–2673.
14. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286–2291.
15. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J et al. Assessment of Spondyloarthritis international Society. Development of an ASAS endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18–24.
16. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):954–960. doi: 10.1136/ard.2007.084459
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиасфера, 2002. 312 с. [Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. The application package Statistica applications. Moscow: Social Sphere, 2002. P. 312. In Russian].
18. Heredia E, Zhu B, Lefevre C, Wang M, Barrett A, Bushe CJ et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *Edson J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):955–963.
19. Favarato MH, Mease P, Gonçalves CR, Gonçalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):182–187.
20. Ребров А. П., Гайдукова И. З. Повреждение эндотелия и жесткость сосудистой стенки у больных псориатическим артритом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(4):544–548. [Rebrov AP, Gaydukova IZ. Endothelium damage and arterial rigidity in patients with psoriatic arthritis. *Saratovskiy Nauchno-meditsinckij Zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal*. 2009;5(4):544–48. In Russian].
21. Ребров А. П., Никитина Н. М., Гайдукова И. З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом и ревматоидном артрите. *Тер. арх*. 2011;83(5):20–24. [Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. Cardiovascular risk factors in psoriatic and rheumatoid arthritis *Ter Arch*. 2011;83(5):20–24. In Russian].
22. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitis GD et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: new data and metaanalysis of published studies. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2098–2105.
23. Гайдукова И. З., Маслянский А. Л., Полянская О. Л., Колесова Е. П., Ребров А. П., Конради А. О. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования). *Клиницист*. 2015;9(3):28–33. [Gaydukova IZ, Maslyansky AL, Polyanskaya OL, Kolesova EP, Rebrov AP, Konradi AO Vascular wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter study. *Clinitist = The Clinician*. 2015;9(3):28–33. In Russian].
24. Маслянский А. Л., Звартан Н. Э., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(2):168–180. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Vasilieva E, Mazurov VI, Konradi AO. Evaluation of endothelial function in patients with rheumatic diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):168–180. In Russian].
25. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1830–1835.
26. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Wettermark B, Boström KB, Hasselström J et al. 7b.02: the association between

non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in hypertensive patients and the relation to gender. *J Hypertens.* 2015;33 Suppl 1: e92.

27. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One.* 2015;10(5): e0126347.

28. Гайдукова И. З., Ребров А. П., Хондкьян Э. В., Апаркина А. В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуасила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования Корона Фарматека. 2016;7:53–58. [Gaidukova OF, Rebrov AP, Khondkaryan EV, Aparkina AV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: final results of Korona study. *Farmateka.* 2016;7:53–58. In Russian].

29. Maslyanskiy AL, Lapin SV, Kolesova EP, Penin IN, Cheshuina MD, Feist E et al. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):228.

Информация об авторах

Гайдукова Инна Зурабиевна — кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: ubp1976@list.ru;

Ребров Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru;

Хондкьян Эрсилла Валодиевна — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: ersilasolnce@mail.ru;

Апаркина Алена Васильевна — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: alena437539@yandex.ru;

Лебединская Ольга Александровна — аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «СГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: lebedcard@rambler.ru

Author information

Inna Z. Gaydukova, MD, PhD, Doctoral Student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: ubp1976@list.ru;

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru;

Ersila V. Kchondkarian, MD, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: ersilasolnce@mail.ru;

Alyona V. Aparkina, MD, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: alena437539@yandex.ru;

Olga A. Lebedinskaya, MD, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: lebedcard@rambler.ru

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.8-008.64:615.2

Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии

В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

Контактная информация:

Скибицкий Виталий Викентьевич,
ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России,
ул. Рашилевская, д. 71, Краснодар,
Россия, 350000.
E-mail: vvsdoctor@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.08.16 и принята к печати 04.09.16.*

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии с использованием антидепрессанта у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (НКАГ) и депрессивными расстройствами (ДР). **Материалы и методы.** Обследовано 160 пациентов с НКАГ и ДР, которым назначена комбинированная терапия, включавшая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сут и диуретик индапамид SR (арифон-ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки. Больные рандомизировались на 2 группы: в 1-й группе к проводимой антигипертензивной терапии добавлялся антидепрессант эсциталопрам (селектра, Abbott, США) 10 мг/сут; во 2-й группе — антагонист кальция (АК) амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter, Германия) 5–10 мг/сутки. Исходно и через 24 недели всем включенным в исследование пациентам проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс ООО «Пётр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность артериального давления (АД), индекс времени артериальной гипертензии, величину и скорость утреннего подъема АД, суточный индекс, пульсовое АД. Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}, м/с), приведенные к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин значения (RWTT пр, мс и PWV_{ao} пр, м/с), индекс аугментации; рассчитывались основные параметры центрального аортального давления (ЦАД): САД, ДАД, среднее давление в аорте, индекс аугментации в аорте; проводилось анкетирование пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии HADS, самооценки депрессии Цунга, тревоги Спилбергера, вегетативных изменений Вейна и опросника качества жизни SF-36. **Результаты.** Комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая эсциталопрам, обеспечивала снижение АД до целевых значений у половины больных уже через 4 недели, в то время как в контрольной группе 75,6% пациентов для достижения целевого

уровня (ЦУ) АД потребовалось увеличение дозы амлодипина до 10 мг в сутки. Сравнительный анализ динамики СМАД через 24 недели показал, что в 1-й группе отмечалось более выраженное по сравнению с контрольной группой улучшение основных показателей СМАД, а также нормализацию суточного профиля АД у большего числа больных, чем при использовании АК. Вместе с тем использование антидепрессанта обеспечило сопоставимый с комбинированной терапией с использованием АК регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Через 24 недели терапии позитивная динамика ДР отмечалась в группе пациентов, получавших эсциталопрам, тогда как во 2-й группе по абсолютному большинству показателей уровень депрессии сохранялся на исходно высоком уровне. Использование антидепрессанта в составе комбинированной терапии привело к значимому уменьшению тревожных расстройств и вегетативных нарушений, в то время как у пациентов, получавших «традиционную» антигипертензивную терапию, наблюдалось увеличение уровня тревоги и сохранялись исходные вегетативные расстройства. В 1-й группе больных, принимавших антидепрессант, отмечалось более выраженное в сравнении с контрольной группой улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36. **Выводы.** Применение эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало быстрое достижение ЦУ АД, более значимое улучшение основных показателей СМАД, нормализацию суточного профиля АД, выраженное улучшение психоэмоционального и вегетативного статуса пациентов, уменьшение симптомов депрессии и тревоги, улучшение показателей качества жизни, чем терапия без антидепрессанта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, депрессия, антидепрессант, суточный профиль артериального давления, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление

Для цитирования: Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(5):505–518. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518.

Arterial hypertension and depressive disorders: combination treatment with antihypertensive and psychotropic therapy

V. V. Skibitskii, A. V. Skibitskii, A. V. Fendrikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Vitalii V. Skibitskii,
Kuban State Medical University,
71 Rashpilevskaya street, Krasnodar,
Russia 350000.
E-mail: vvsdoctor@mail.ru

*Received 1 August 2016;
accepted 4 September 2016.*

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of combination treatment with antihypertensive drugs and antidepressant in patients with uncontrolled hypertension (UHTN) and depressive disorders (DD). **Design and methods.** The study involved 160 patients with UHTN and DD and prescribed a combination therapy including an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (perindopril 10 mg/day) and a thiazide-like diuretic (indapamide SR, 1,5 mg/day). Patients were randomized into 2 groups: 1st group received antihypertensive treatment with an antidepressant (selective serotonin reuptake inhibitors, escitalopram 10 mg/day); 2nd group received calcium channel blocker (CCBs, amlodipine 5–10 mg/day). At baseline and after 24 weeks all patients underwent clinical

examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (“Petr Telegin”, BPLab Vasotens, Russia) with 25-minute intervals between the measurements during the day and 50-minute intervals at night. We assessed the average 24-hour, daytime and nighttime systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), variability of blood pressure (BP), hypertension time index, the size and speed of morning rise in BP, daily index, pulse pressure. In addition, we evaluated arterial stiffness: the propagation time of the reflected wave (RWTT, ms), the estimated PWV in the aorta (PWVao, m/s) adjusted to systolic BP 100 mm Hg and heart rate 60 beats/min (RWTT ms, PWVao m/s), augmentation index. We also assessed central aortic pressure: systolic aortic pressure, aortic diastolic pressure, mean pressure in the aorta, aortic augmentation index. All the patients filled in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Tsung depression scale, Spielberger’s scale of the anxiety, Wayne questionnaire and the SF-36 questionnaire for the assessment of quality of life. **Results.** Combined antihypertensive therapy with escitalopram provided the target BP achievement in half of patients after 4 weeks, while in the control group an increase in the amlodipine dose to 10 mg per day was required to achieve target BP in 75.6% of patients. After 24 weeks, group 1 showed better ABPM parameters compared to the control group. In addition, daily BP profile was normalized in a larger number of patients than in control group. Antidepressants led to a comparable to the calcium antagonist therapy regression of the indicators of arterial stiffness and the central aortic pressure. After 24 weeks, a positive change in DD was registered in the group treated with escitalopram, while in the group 2 depression indicators remained at a high level. The use of antidepressant resulted in a significant decrease in anxiety disorders and autonomic disturbances, whereas in patients treated with “traditional” antihypertensive therapy, an increase of anxiety level and baseline autonomic dysfunction remained unchanged. Also, the group of antidepressant showed greater improvement of the quality of life assessed by the SF-36 questionnaire. **Conclusions.** The use of escitalopram in combination therapy provided a rapid achievement of target BP and more significant improvement in the main ABPM indicators, normalization of daily BP profile, a significant improvement in the emotional status and autonomic function, reduction of the depression and anxiety symptoms, improvement in quality of life compared to the treatment without antidepressant.

Key words: arterial hypertension, depression, antidepressant, ambulatory blood pressure monitoring, arterial stiffness, central aortic pressure

For citation: Skibitskii VV, Skibitskii AV, Fendrikova AV. Arterial hypertension and depressive disorders: combination treatment with antihypertensive and psychotropic therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):505–518. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518.

Введение

В последние годы проблема депрессивных расстройств выдвигается в разряд первостепенно значимых. Хотя депрессия и не представляет собой патологию, несовместимую с жизнью, показатели инвалидизации, нетрудоспособности и ухудшения качества жизни при этом заболевании не уступают таковым при социально значимых соматических заболеваниях [1, 2, 3].

Вместе с тем на сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что между повышением артериального давления (АД) и депрессивными расстройствами (ДР) существует сложная патофизиологическая взаимосвязь, которая может вносить весомый вклад в формирование неконтролируемой артериальной гипертензии (НКАГ) и создавать серьезные трудности в ее лечении [4, 5].

В то же время не является очевидным то, что устранение депрессивных расстройств при использовании антидепрессанта на фоне антигипертензивной терапии будет сопровождаться дополнительным снижением АД и улучшением контроля НКАГ. С другой стороны, небезосновательно можно допустить, что использование антидепресс-

санта позволит преодолеть устойчивость НКАГ к антигипертензивной терапии [5]. Предпосылкой ожидаемого усиления эффекта комбинированной антигипертензивной терапии при включении в нее антидепрессанта являются установленные некоторые содружественные патофизиологические и биохимические механизмы повышения АД и формирования депрессии [6, 7].

Согласно результатам ряда исследований установлено, что препаратами выбора в терапии депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые обладают не только выраженным антидепрессивным эффектом, но также практически лишены серьезных побочных эффектов, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы, и не влияют на эффективность лекарственных средств, применяемых в кардиологической практике [8, 9]. Одним из наиболее эффективных антидепрессантов этой группы является препарат эсциталопрам.

Вместе с тем возможность применения эсциталопрама в комплексной терапии у пациентов

с НКАГ для достижения целевого уровня (ЦУ) АД исследована недостаточно. Не изучена также эффективность влияния такой терапии на суточный профиль АД и его ключевые показатели, определяющие прогноз (вариабельность, адекватное ночное снижение и утренний подъем АД), жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление (ЦАД) и другое.

Не исключено, что исследование этих аспектов будет способствовать улучшению контроля НКАГ, оптимизации выбора и проведения с учетом наличия депрессивных расстройств комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, включающей антидепрессант у пациентов с неконтролируемой НКАГ и депрессивными расстройствами.

В связи с этим **целью** настоящего **исследования** стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии с использованием антидепрессанта у пациентов с НКАГ и ДР.

Материалы и методы

На первом этапе исследования нами обследовано 398 пациентов с НКАГ, которым проводилось тестирование с использованием шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), опросника Цунга, шкалы тревоги Спилбергера и консультации психиатра для выявления тревожно-депрессивных расстройств [10]. НКАГ диагностировалась при отсутствии ЦУ АД (< 140/90 мм рт. ст.) на фоне применения комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включавшей два препарата и более. В результате скрининга было отобрано 160 больных (79 мужчин и 81 женщина) с сочетанием ДР и НКАГ, медиана возраста которых составила 58 лет (53–64 года). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичная артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК, тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов кальция (АК), диуретиков. Вторичный генез НКАГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический

анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенографии и другое).

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация в группах лечения проводилась методом «конвертов».

Для сравнительной оценки эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии пациенты с НКАГ и ДР были рандомизированы на группы:

- группа 1 (n = 78) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сутки, диуретика индапамида SR (арифон ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки и антидепрессанта эсциталопрама (селектра, Abbott, США) 10 мг/сутки;

- группа 2 (контрольная) (n = 82) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сутки, диуретика индапамида SR (арифон ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки и дигидропиридинового АК амлодипина (нормодипин, Gedeon Richter, Германия) в стартовой дозе 5 мг/сутки.

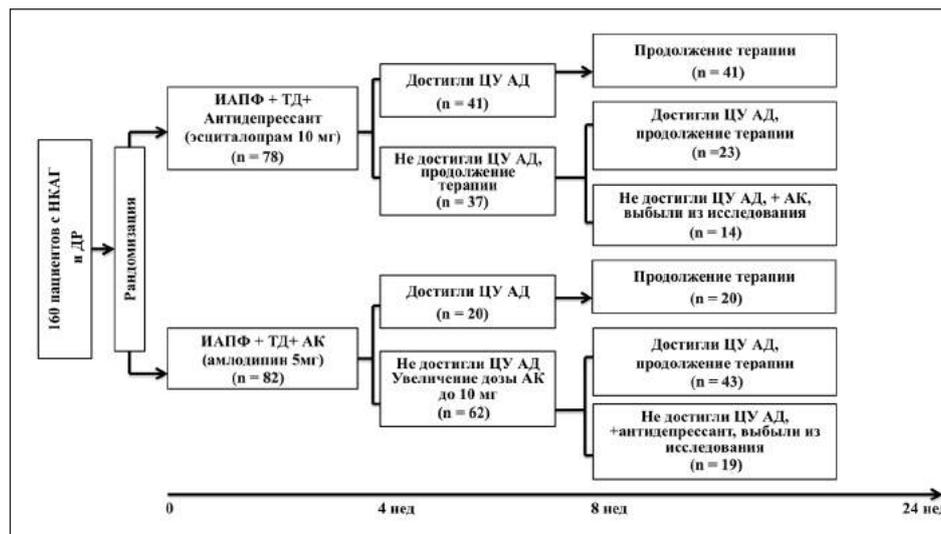
Через 4 недели наблюдения в обеих группах оценивалась частота достижения ЦУ АД на основании регистрации офисного АД. При отсутствии эффективного контроля АД у пациентов 1-й группы комбинированная терапия с использованием антидепрессанта продолжалась без изменений еще 4 недели, а во 2-й группе доза АК увеличивалась до 10 мг/сутки. Через 8 недель лечения в обеих группах у больных, не достигших ЦУ АД, проводилась коррекция терапии и они исключались из дальнейшего анализа антигипертензивного эффекта.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 24 недели терапии проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс ООО «Пётр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность (Var) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) АД, суточный индекс, пульсовое АД.

Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочная скорость распространения

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия; ДР — депрессивные расстройства; ТД — тиазидоподобный диуретик; АК — антагонист кальция; ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}, м/с), приведенные к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин значения (RWTT пр, мс и PWV_{ao} пр, м/с), индекс аугментации (AI_x, %); рассчитывались основные параметры ЦАД: систолическое аортальное давление (САДао, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАДао, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АДаоср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AI_{хао}, %).

Все больные были проконсультированы психиатром. Исходно и через 24 недели проводилось анкетирование пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии HADS, самооценки депрессии Цунга, тревоги Спилбергера, вегетативных изменений Вейна и опросника качества жизни SF-36.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию χ^2 с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Частота достижения целевого уровня АД при использовании максимальных доз иАПФ периндоприла (10 мг/сутки), тиазидного диуретика (ТД) индапамида SR (1,5 мг/сутки) в комбинации со стандартной амбулаторной дозой эсциталопрама (10 мг/сутки) или с АК амлодипином (5 мг/сутки)

у пациентов с АГ и депрессией первоначально оценивалась через 4 недели лечения.

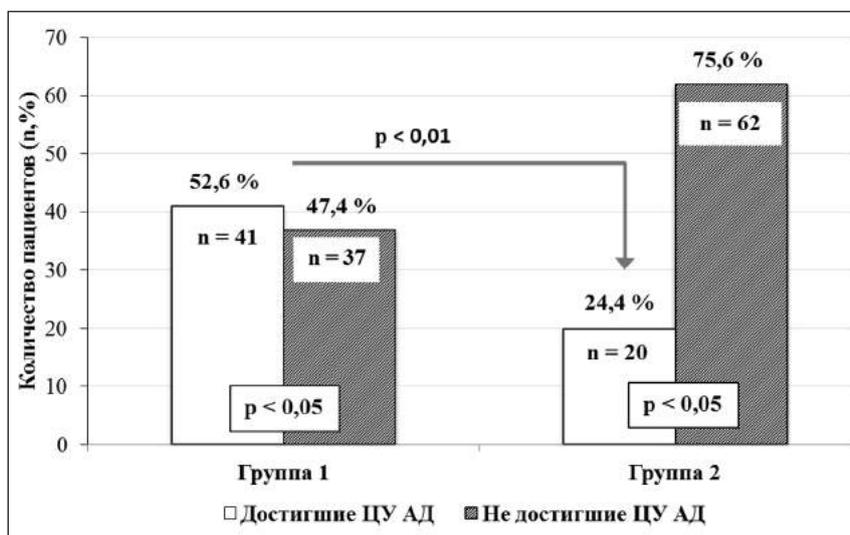
Как следует из полученных результатов, на 4-й неделе использования комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей антидепрессант (группа 1), у 41 (52,6%) пациента был зарегистрирован ЦУ АД (рис. 2). Во 2-й (контрольной) группе АД < 140/90 мм рт. ст. выявлено лишь у 20 (24,4%) больных. Следует отметить, что в 1-й группе количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД было значительно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,01$).

Согласно дизайну исследования, в 1-й группе проводимая комбинированная антигипертензивная терапия оставалась без изменений еще 4 недели, а во 2-й группе у пациентов, не достигавших ЦУ АД, суточная доза АК амлодипина была увеличена до 10 мг. В результате через 8 недель от начала лечения отмечалось снижение АД до ЦУ у 64 (82,1%) из 78 пациентов 1-й группы и у 63 (76,8%) из 82 больных 2-й группы (рис. 3). Таким образом, через 8 недель терапии количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД оказалось сопоставимым в обеих группах, но во 2-й группе для этого потребовалось удвоение суточной дозы АК. Пациентам, не достигшим целевых значений АД, проводилась коррекция терапии, и они исключались из последующего исследования и анализа.

К 24-й неделе лечения оба варианта фармакотерапии продемонстрировали практически одинаковую эффективность, позволив сохранить достижение ЦУ АД у 64 (82,1%) из 78 пациентов в 1-й группе и у 63 (76,8%) из 82 — во 2-й группе.

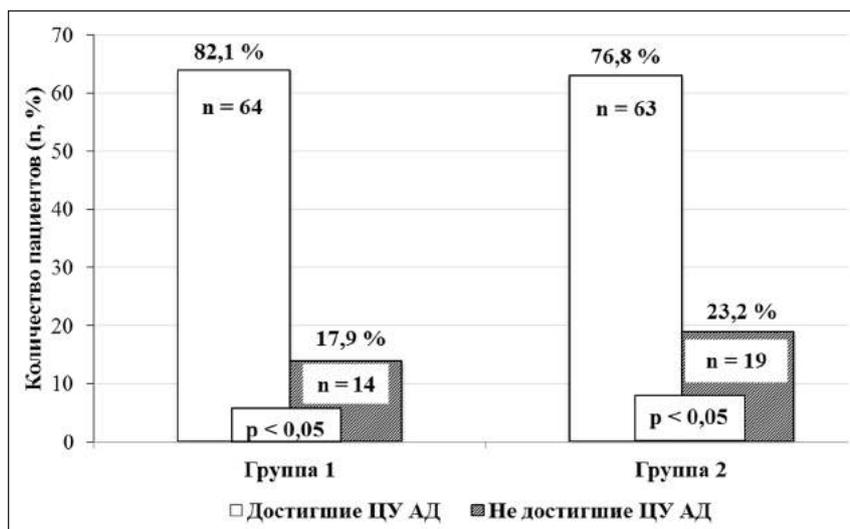
Степень изменения основных показателей СМАД на фоне двух вариантов 24-недельной

Рисунок 2. Достижение целевого уровня артериального давления через 4 недели использования различных вариантов комбинированной антигипертензивной фармакотерапии



Примечание: ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

Рисунок 3. Достижение целевого уровня артериального давления через 8 недель использования различных вариантов комбинированной фармакотерапии



Примечание: ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с НКАГ и депрессией представлена в таблице 1.

Оба варианта комбинированной антигипертензивной терапии обеспечивали сопоставимое снижение среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД. В то же время показатели, отражающие нагрузку давлением в соответствующие часы — ИВ САД и ИВ ДАД (днем и ночью), уменьшались в большей мере под влиянием комбинации, включавшей антидепрессант, чем АК. Так, если на фоне терапии периндоприлом, индапамидом SR с эсциталопрамом ИВ САД и ИВ ДАД в дневные часы снижались соответственно на 52,2% и 53%,

а ИВ САД — на 44,4% ночью, то при использовании амлодипина с иАПФ и диуретиком степень уменьшения этих показателей оказалась меньшей и составляла соответственно -46,6%, -44,4% и -39,4% (табл. 1).

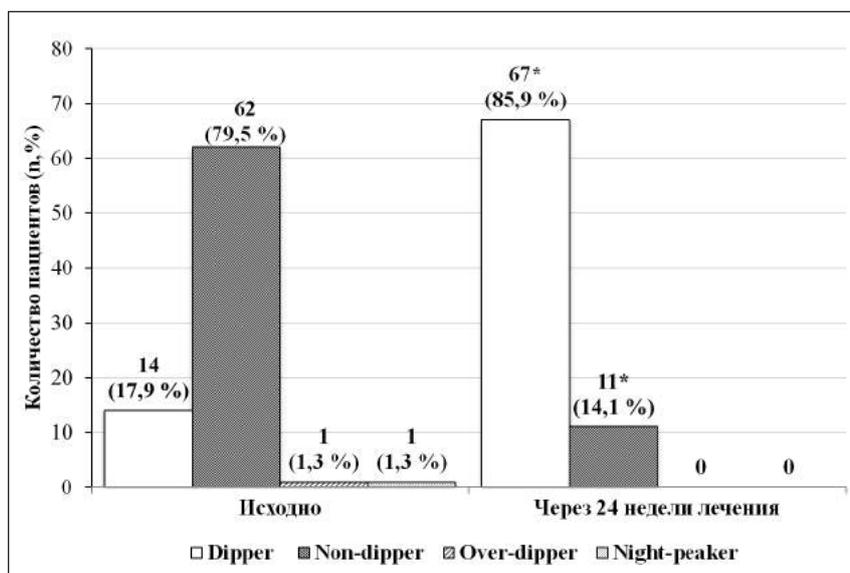
Кроме того, обращало на себя внимание, что вариабельность САД и ДАД в течение суток снижалась в гораздо большей степени на фоне использования в составе антигипертензивной терапии антидепрессанта, чем амлодипина. Так, применение комбинации, включавшей эсциталопрам, сопровождалось уменьшением дневных ВарСАД и ВарДАД соответственно на 40,8% и 43,7%, ночных ВарСАД и ВарДАД — на 33,9% и 43,9%, тогда

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТИДЕПРЕССАНТ (ГРУППА 1)
И АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ (ГРУППА 2)**

Показатель	Группа 1 (n = 64)		Δ_1 %	Группа 2 (n = 63)		Δ_2 %	p_{Δ_1, Δ_2}
	До лечения	Через 24 недели лечения		До лечения	Через 24 недели лечения		
САД ₂₄ , мм рт. ст.	157,4 (154,8–162,4)	127,5 (124,5–129,3)*	-19,9	155,7 (150,3–160,9)	124,8 (119,1–131,5)*	-19,4	нз
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	97,5 (94,7–101,4)	79,1 (78,5–79,5)*	-19,3	94,9 (91,1–100,2)	77,6 (74,5–80,1)*	-18,9	нз
САД _д , мм рт. ст.	158,3 (154,4–163,8)	130,7 (126,5–132,6)*	-18,4	156,3 (152,2–161,2)	129,5 (123,3–134,6)*	-17,9	нз
ДАД _д , мм рт. ст.	99,9 (94,9–102,7)	83,1 (80,2–84,9)*	-16,2	96,7 (93,2–102,1)	81,2 (77,4–75,2)*	-16,0	нз
ИВ САД _д , %	92,9 (90,4–96,6)	44,6 (42,2–46,1)*	-52,2	86,9 (84,3–92,8)	46,7 (40,8–51,3)*	-46,6	< 0,05
ИВ ДАД _д , %	87,4 (85,2–89,3)	40,8 (39,4–42,7)*	-53,0	82,2 (77,2–86,4)	45,0 (42,6–48,9)*	-44,4	< 0,05
VarСАД _д , мм рт. ст.	20,1 (19,3–21,0)	11,7 (11,1–12,5)*	-40,8	20,1 (18,5–21,1)	13,5 (12,1–15,5)*	-28,9	< 0,05
VarДАД _д , мм рт. ст.	18,9 (18,1–19,8)	10,2 (9,6–11,5)*	-43,7	18,9 (17,3–19,9)	11,8 (10,3–13,7)*	-33,9	< 0,05
САД _н , мм рт. ст.	147,2 (142,6–150,1)	113,1 (110,9–116,0)*	-22,5	145,2 (139,3–150,3)	111,4 (108,3–113,5)*	-23,3	нз
ДАД _н , мм рт. ст.	94,9 (91,3–96,8)	73,3 (71,2–75,3)*	-22,0	92,6 (89,1–97,8)	72,4 (71,3–73,5)*	-21,2	нз
ИВ САД _н , %	82,5 (78,8–86,7)	45,9 (42,7–49,5)*	-44,4	79,9 (75,1–85,0)	43,3 (39,6–48,2)*	-39,4	< 0,05
ИВ ДАД _н , %	79,6 (75,8–83,3)	37,9 (35,7–40,4)*	-51,4	75,0 (71,2–83,3)	36,7 (32,9–40,9)*	-50,1	нз
VarСАД _н , мм рт. ст.	19,3 (18,1–20,4)	12,6 (11,7–13,4)*	-33,9	19,3 (18,2–20,5)	14,6 (12,8–16,6)*	-23,0	< 0,05
VarДАД _н , мм рт. ст.	18,1 (17,6–19,2)	9,9 (9,2–11,0)*	-43,9	18,2 (16,8–19,3)	11,8 (10,1–12,9)*	-35,0	< 0,05
ВУП САД, мм рт. ст.	47,1 (45,7–50,1)	33,1 (31,7–35,6)*	-30,4	49,2 (45,8–52,2)	37,9 (35,8–42,7)*	-17,7	< 0,05
ВУП ДАД, мм рт. ст.	35,7 (32,7–37,3)	24,9 (23,3–27,8)*	-26,4	35,1 (32,2–38,8)	27,2 (25,3–30,6)*	-18,4	< 0,05
СУП САД, мм рт. ст./ч	13,1 (12,5–13,7)	9,0 (8,4–9,9)*	-30,3	13,1 (12,4–13,8)	10,8 (10,2–11,6)*	-17,9	< 0,05
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	12,6 (12,1–13,5)	9,4 (8,9–9,8)*	-25,3	12,6 (11,9–13,7)	11,2 (10,6–12,0)*	-10,9	< 0,05
ПАД, мм рт. ст./ч	60,6 (57,8–62,2)	48,2 (45,8–49,9)*	-20,6	61,2 (57,4–62,1)	50,5 (47,3–52,8)*	-15,5	< 0,05

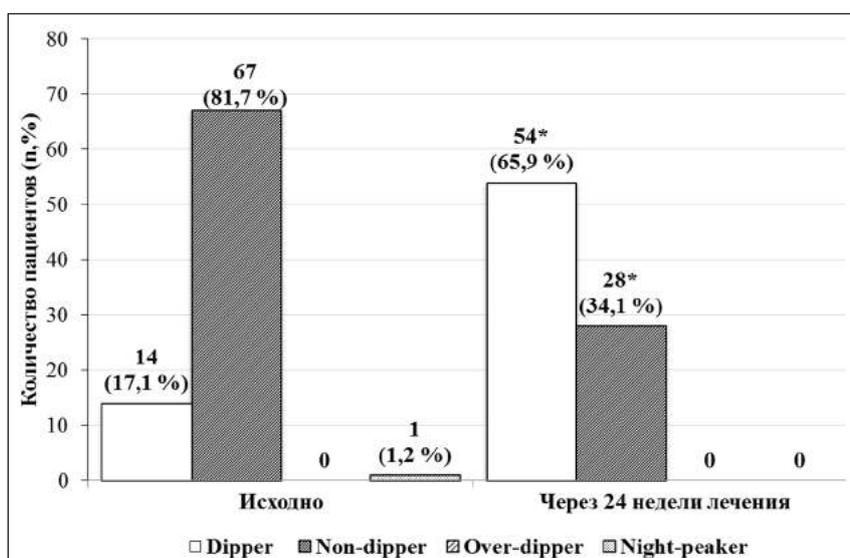
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД₂₄ — среднесуточное значение САД; ДАД₂₄ — среднесуточное значение ДАД; САД_д — среднедневное значение САД; ДАД_д — среднедневное значение ДАД; САД_н — средненочное значение САД; ДАД_н — средненочное значение ДАД; ИВ — индекс времени; Var — варибельность; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; ПАД — пульсовое артериальное давление; * — $p < 0,05$ — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения в каждой группе; Δ_1 % и Δ_2 % — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группах; p_{Δ_1, Δ_2} — значимость различий значений Δ % между группами 1 и 2; нз — различия статистически незначимы.

Рисунок 4. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов в 1-й группе до и через 24 недели лечения



Примечание: * — $p < 0,05$ — значимость различий показателей до и через 24 недели лечения.

Рисунок 5. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов во 2-й группе до и через 24 недели лечения



Примечание: * — $p < 0,05$ — значимость различий показателей до и через 24 недели лечения.

как на фоне терапии амлодипином с иАПФ и диуретиком указанные показатели снижались в меньшей мере, а именно — на 28,9%, 33,9%, 23,0% и 35,0% соответственно (табл. 1).

Важно и то, что при лечении антидепрессантом, иАПФ и ТД наблюдалось большее снижение исходно высокой величины и скорости утреннего подъема АД (ВУП САД — на 30,4% и ВУП ДАД — на 26,4%; СУП САД — на 30,3% и СУП ДАД — на 25,3%), по сравнению с пациентами, получавшими АК (табл. 1).

Через 24 недели у пациентов с НКАГ и ДР комбинированная терапия антидепрессантом,

иАПФ и ТД обеспечивала нормализацию суточного профиля артериального давления (СПАД) (профиль “dipper”) в большей мере, чем комбинация, включавшая АК (рис. 4, 5). Это сопровождалось также значительным уменьшением количества пациентов с патологическим СПАД, в частности “non-dipper”. При назначении эсциталопрама с иАПФ и диуретиком количество больных с типом “dipper” увеличивалось в 4,8 раза (с 14 до 67), а с “non-dipper” снижалось в 5,6 раза (с 62 до 11), тогда как среди пациентов, получавших амлодипин с иАПФ и диуретиком, эти изменения оказались менее выраженными и составляли

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТИДЕПРЕССАНТ

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + антидепрессант) (n = 64)		Δ%
	До лечения	Через 24 недели лечения	
RWTT, мс	131 (119–135)	138,7 (131–148)*	8,5
RWTT пр, мс	142 (127–152)	149,5 (138–159)*	7,8
PWVao, м/с	11,7 (10,8–12,6)	9,5 (8,6–10,4)*	–16,5
PWVao пр, м/с	9,8 (7,9–11,3)	7,4 (6,9–8,1)*	–14,9
AIx, %	4,5 (–30–19)	–22 (–37– (–8))*	–52,4
AIxao, %	35 (15–40)	16 (7–28)*	–58,8
САДао, мм рт. ст.	131 (127–143)	109 (108–117)*	–16,5
ДАДао, мм рт. ст.	87,5 (83–93)	74,7 (71–76)*	–16,2
АДао ср, мм рт. ст.	104 (99–111)	91 (87–93)*	–13,8

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AIx — индекс аугментации; AIxao — индекс аугментации в аорте; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; АДао ср — среднее артериальное давление в аорте; * — $p < 0,05$ — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения; Δ% — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе. Значения приведены к систолическому артериальному давлению — 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

соответственно 3,8 раза (с 14 до 54) и 2,4 раза (с 67 до 28) (рис. 4, 5).

Следует отметить, что различия между группами по числу пациентов с профилем “dipper” и “non-dipper” через 24 недели наблюдения оказались значимыми: $p = 0,014$ и $p = 0,023$ соответственно.

Такие варианты СПАД, как “night-peaker” и “over-dipper”, исходно имели место у единичных больных в обеих группах и не регистрировались через 24 недели наблюдения.

Влияние комбинации эсциталопрама, периндоприла и индапамида SR на основные показатели ригидности сосудистой стенки и ЦАД изучено у 64 пациентов с НКАГ и депрессией.

Через 24 недели лечения наблюдалось увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT и RWTT пр) на 8,5% и 7,8% соответственно (табл. 2). Кроме того, исходно повышенные показатели скорости распространения пульсовой волны (PWVao и PWVao пр) снижались в среднем на 16,5% и 14,9%, индекс аугментации — на 52,4%, индекс аугментации в аорте — на 58,8% соответственно (табл. 2).

Вместе с выявленными признаками регресса жесткости сосудистой стенки комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая антиде-

прессант, сопровождалась снижением такого неблагоприятного в отношении сердечно-сосудистого риска фактора, как ЦАД, а именно снижением исходно повышенного САД в аорте в среднем на 16,5%, ДАД в аорте — на 16,2% и среднего АД в аорте — на 13,8%.

Влияние комбинации амлодипина, периндоприла и индапамида SR на показатели, характеризующие ригидность артерий, изучено у 63 пациентов с НКАГ и депрессией и представлено в таблице 3, из которой следует, что 24-недельное лечение приводило к повышению RWTT и RWTT пр в среднем на 8,8% и 9,4% соответственно. При этом исходно повышенные показатели PWVao, PWVao пр, AIx, AIxao снижались в среднем на 15,6%, 12,3%, 62,3%, 39,1% соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, использование амлодипина в комбинации с периндоприлом и индапамидом SR у больных НКАГ с депрессией способствовало существенному снижению исходно высокого САД в аорте в среднем на 15,2%, ДАД в аорте — на 15,7%, среднего АД в аорте — на 12,6%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности влияния комбинированной антигипертензивной терапии, включающей АК, на основные параметры, характеризующие ригидность сосудистой стенки и ЦАД.

Полученные нами результаты исследования указывают на то, что обе комбинации антигипертензивных препаратов, включавших иАПФ, диуретик и антидепрессант или АК, обеспечивали достаточно значимое вазопротективное действие. Вместе с тем представлялось важным сопоставить эффективность влияния исследованных комбинаций на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных НКАГ с ДР.

С этой целью был выполнен сравнительный анализ степени изменения изученных параметров артериальной ригидности и ЦАД при использовании двух вариантов комбинированной терапии (табл. 4).

Как нами было установлено и отмечено выше, через 24 недели лечения в обеих группах больных, достигавших целевых значений АД, регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей жесткости сосудистой стенки и снижение ЦАД. Однако важным является то, что степень позитивных изменений параметров жесткости сосу-

дистой стенки и ЦАД при использовании в составе комбинации эсциталопрама была сопоставимой с таковой при применении АК (табл. 4).

На основании результатов тестирования по шкалам HADS и Цунга исходно и через 24 недели применения антидепрессанта было выявлено не только уменьшение выраженности ДР, но и полный регресс симптомов депрессии у большинства больных по обеим шкалам при отсутствии серьезных побочных эффектов.

Кроме того, нами установлено, что пациенты с НКАГ обладали высоким уровнем тревоги и вегетативной дисфункции. На фоне комбинированной терапии с использованием антидепрессанта наблюдалось снижение общего балла тревоги по опроснику Спилбергера и по шкале Вейна, тогда как в контрольной группе тревога и вегетативная дисфункция сохранялись на высоком уровне.

Важным было и то, что в группе больных, получавших эсциталопрам, отмечалась положительная динамика качества жизни по всем шкалам опро-

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АК) (n = 63)		Δ%
	До лечения	Через 24 недели лечения	
RWTT, мс	126,5 (113,5–139,5)	130,5 (113–134)*	8,8
RWTT пр, мс	141,5 (123,5–151,9)	150,3 (141–161)*	9,4
PWV _{ao} , м/с	11,6 (11,2–12,3)	10 (9,1–10,6)*	–15,6
PWV _{ao} пр, м/с	9,6 (7,3–11,8)	7,8 (7,1–8,4)*	–12,3
AI _x , %	6,7 (–26,5–12,5)	–25 (–31–(–11))*	–62,3
AI _{xao} , %	26,6 (17,5–36)	16,5 (8–23,5)*	–39,1
СА _{Дао} , мм рт. ст.	132,2 (126,5–135,5)	113 (107–116)*	–15,2
ДА _{Дао} , мм рт. ст.	90 (87–97,5)	76 (75–80)*	–15,7
А _{Дао} ср, мм рт. ст.	106 (100–109,5)	92 (86–97)*	–12,6

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; АК — антагонисты кальция; RWTT — время распространения отраженной волны; PWV_{ao} — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AI_x — индекс аугментации; AI_{xao} — индекс аугментации в аорте; СА_{Дао} — систолическое артериальное давление в аорте; ДА_{Дао} — диастолическое артериальное давление в аорте; А_{Дао} ср — среднее артериальное давление в аорте; * — p < 0,05 — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения; Δ% — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе. Значения приведены к систолическому артериальному давлению (100 мм рт. ст.) и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

Таблица 4

СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ($\Delta\%$ ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ ЗА 100%) У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		
	Группа 1 (иАПФ + ТД + антидепрессант) (n = 64) Δ_1	Группа 2 (иАПФ + ТД + АК) (n = 63) Δ_2	$P_{\Delta 1-2}$
RWTT, мс	8,5	8,8	нз
RWTT пр, мс	7,8	9,4	нз
PWVao, м/с	-16,5	-15,6	нз
PWVao пр, м/с	-14,9	-12,3	нз
AIx, %	-52,4	-62,3	нз
AIxao, %	-58,8	-39,1	нз
САДао, мм рт. ст.	-16,5	-15,2	нз
ДАДао, мм рт. ст.	-16,2	-15,7	нз
АДао ср, мм рт. ст.	-13,8	-12,6	нз

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; АК — антагонисты кальция; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AIx — индекс аугментации; AIxao — индекс аугментации в аорте; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; АДао ср — среднее артериальное давление в аорте; * — $p < 0,05$ — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения; $\Delta\%$ — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе; $p_{\Delta 1-2}$ — значимость различий значений $\Delta\%$ между группами 1 и 2; нз — различия незначимы. Значения приведены к систолическому артериальному давлению — 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

сника SF-36. Положительная тенденция динамики показателей качества жизни регистрировалась и в контрольной группе, что, по-видимому, было связано с общим улучшением состояния на фоне проводимой антигипертензивной терапии, однако эти изменения оказались менее выраженными, чем при использовании антидепрессанта.

Таким образом, использование обеих комбинаций иАПФ с диуретиком у больных НКАГ с депрессией оказывало выраженное позитивное влияние на основные показатели СМАД. Вместе с тем назначение антидепрессанта в составе комбинированной антигипертензивной терапии у данной категории пациентов продемонстрировало некоторые преимущества перед АК, которые проявлялись более быстрым достижением ЦУ АД, более значимым улучшением предутренних и ночных параметров АД, и более частой нормализацией суточного профиля АД. Кроме того, использование эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало сопоставимый с комбинированной терапией, включающей АК, регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с НКАГ и ДР. Важным было и то, что использование

антидепрессанта способствовало улучшению психоэмоционального статуса и уменьшению тяжести ДР, чего не наблюдалось в контрольной группе.

Обсуждение

В результате проведенного сравнительного исследования двух вариантов комбинированной терапии выявлено, что обе комбинации оказывали выраженное антигипертензивное действие у пациентов с НКАГ и ДР. В то же время комбинация иАПФ с ТД и антидепрессантом имела ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ с ТД и АК, которые проявлялись в частоте и скорости достижения ЦУ АД, более выраженной динамике показателей СМАД и положительном изменении в перераспределении больных с различными типами СПАД. Вместе с тем к концу исследования в обеих группах больных регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей жесткости сосудистой стенки и снижение ЦАД. Использование антидепрессанта эсциталопрама в составе комбинированной антигипертензивной терапии обеспечило сопоставимые с АК амлодипином позитивные изменения таких показателей ригидности сосудистой стенки, как

время распространения отраженной волны, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации в аорте, САДао и ДАДао.

Различия в эффективности используемых комбинаций у пациентов с НКАГ и ДР можно, по-видимому, объяснить предполагаемой тесной взаимосвязью механизмов, ответственных за возникновение как ДР, так и АГ. Как известно, при наличии депрессии имеет место дефицит серотонина в межсинаптической щели нейронов отдельных структур головного мозга, что, в свою очередь, может способствовать возникновению гиперсимпатикотонии [11]. Кроме того, депрессивные расстройства достаточно часто ассоциированы с гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая усиливает серотониновую дисфункцию и также способствует чрезмерной активации симпатoadреналовой системы [12]. Можно предполагать, что данные механизмы вносят определенный вклад в поддержание высокого уровня АД у пациентов с НКАГ и ДР.

Данные литературы об антигипертензивных эффектах селективных ингибиторов обратного захвата серотонина немногочисленны и достаточно противоречивы [13,14]. Предполагается, что использование эсциталопрама может обеспечивать блокаду пресинаптических серотониновых рецепторов, увеличивать выделение и накопление серотонина в синаптической щели и, как результат, стабилизирует функционирование серотонинергической системы [11]. В результате нормализуется уровень норадреналина плазмы крови, что вносит определенный вклад в снижение АД [15].

Вместе с тем при депрессии достаточно часто встречаются нарушения сна, обычно в виде раннего пробуждения в 3–5 часов утра. Как доказано в ряде исследований, нарушения циркадного ритма сна способствуют значимому повышению ВУП и СУП АД и повышению вариабельности АД [16, 17]. Использование психокорректирующей терапии, включающей эсциталопрам, по-видимому, приводит к стабилизации физиологической нейрогуморальной регуляции, улучшению качества и длительности сна, исчезновению раннего пробуждения, что, в свою очередь, обеспечивает снижение ВУП и СУП АД и стабилизацию колебаний АД в ранние утренние часы.

Хорошо известна и изучена высокая эффективность комбинации препаратов, включающей АК, в достижении ЦУ АД и улучшении параметров СМАД [18]. Однако, по-видимому, влияние амлодипина на функционирование серотонинергической системы несопоставимо с влиянием на нее антидепрессанта, что вполне закономерно. Веро-

ятно, именно этим может быть отчасти объяснено преимущество использования антидепрессанта, по сравнению с АК, в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных НКАГ с ДР.

Вместе с тем, способность дигидропиридиновых АК обеспечивать существенный регресс показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и ЦАД, хорошо известна [19]. В нашем исследовании влияние на сосудистую жесткость и ЦАД антидепрессанта и АК оказалось сопоставимым. В то же время механизмы улучшения упруго-эластических свойств артерий на фоне применения СИОЗС, в частности эсциталопрама, практически не исследованы.

Важно и то что результаты некоторых клинических наблюдений свидетельствуют о тесной взаимосвязи депрессии, повышенной жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Так, в исследовании Т. Т. Van Sloten и соавторов (2015) установлена прямая связь между длительностью, тяжестью ДР и показателями артериальной ригидности [20]. Предполагается, что на фоне депрессии снижается выработка оксида азота, повышается синтез провоспалительных цитокинов, что способствует повышению жесткости сосудистой стенки [21]. Кроме того, одним из патогенетических механизмов развития атеросклероза при ДР является оксидативный стресс, который участвует в инициации воспаления в сосудистой стенке [22]. Известно, что одним из маркеров окислительного стресса является 3,4-метилendioксиамфетамин (SerumMDA). Согласно данным некоторых клинических исследований, использовавшийся в нашей работе СИОЗС эсциталопрам способствует значительному снижению SerumMDA у лиц с депрессией [23]. Кроме того, эсциталопрам индуцирует синтез таких ферментов, как супероксиддисмутаза-1, каталаза и глутатионпероксидаза, которые обладают выраженным антиоксидантным действием [24]. Вероятно, снижение окислительного стресса на фоне применения эсциталопрама отчасти способствует уменьшению жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Более того, антиоксидантный эффект селективных СИОЗС обусловлен и снижением выработки таких факторов транскрипции, как NF-κB и AP-1, которые, в свою очередь, участвуют в экспрессии молекул адгезии (VCAM-1) [24]. В свою очередь, VCAM1 (суперсемейство иммуноглобулинов) участвуют в миграции лейкоцитов и эндотелиальных клеток, увеличении уровня цитокинов и развитии воспаления в сосудистой стенке, что приводит к микро- и макрососудистому поражению и уменьшению упруго-эластических свойств артерий. Важно и то,

что СИОЗС способствуют синтезу оксида азота в эндотелиальных клетках, обеспечивая тем самым не только вазодилатацию, но и ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов. Не исключено, что эти эффекты антидепрессанта могут вносить определенный вклад в обеспечение регресса ригидности сосудистой стенки и снижение ЦАД. Следовательно, уменьшение показателей, характеризующих сосудистую жесткость и ЦАД на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии, включающей антидепрессант, отчасти может быть объяснено позитивным влиянием СИОЗС на функционирование эндотелия сосудов.

Таким образом, использование эсциталопрама в составе комбинированной терапии, включавшей иАПФ периндоприл и ТД индапамид SR, обеспечивало не только достаточно выраженный антигипертензивный эффект, но и сопоставимый с комбинированной терапией с использованием АК регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с НКАГ и ДР.

Заключение

Таким образом, применение эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало более быстрое достижение ЦУ АД, более значимое улучшение прогностически важных показателей СМАД и более частую нормализацию суточного профиля АД по сравнению с использованием трехкомпонентной комбинации без антидепрессанта. Кроме того, включение антидепрессанта в состав терапии способствовало улучшению показателей артериальной ригидности и снижению ЦАД, сопоставимому с назначением комбинации «иАПФ + ТД + дигидропиридиновый АК». Полученные результаты позволили определить возможный оптимальный вариант комбинированной антигипертензивной и кардиовазопротективной терапии пациентов с НКАГ и ДР. Важно и то, что назначение антидепрессанта способствовало улучшению психоэмоционального и вегетативного состояния, уменьшению симптомов депрессии и тревоги, стабилизации состояния вегетативной нервной системы. Совокупность антигипертензивного и психокорректирующего эффектов способствовала и значимому улучшению показателей качества жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry*. 2016;209(3):216–21. doi: 10.1192/bjp.bp.115.171975
2. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;193:203–7. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.067
3. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010. 256 с. [Smulevich AB. Depression in general medicine. Moscow: MIA, 2010. 256 p. In Russian].
4. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Ромасенко Л. В., Щуров Д. В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результат многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;3:28–37. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shal'nova SA, Romasenko LV, Deev AD. Clinical and epidemiological study of depression program in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease (KOORDINATA): results of a multicenter study. *Kardiologiya*. 2007;3:28–37. In Russian].
5. Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *J Am Med Assoc Intern Med*. 2014;174(5):818–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.115
6. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Психические расстройства в общей медицине. 2007;2(1):8–12. [Vasjuk JuA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL. Features pathogenetic relationships of the depression and cardiovascular diseases. *Mental Disorders in General Medicine*. 2007;2(1):8–12. In Russian].
7. Дроздецкий С. И., Кучин К. В., Макаров В. Н., Борjak А. М. Тревожно-депрессивные расстройства у больных артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2010;1(приложение):27–28. [Drozdeckij SI, Kuchin KV, Makarov VN, Borjak AM. Anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2010;1(annex):27–28. In Russian].
8. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):514–28. doi: 10.1016/j.pcad.2015.11.003
9. Тарловская Е. И., Козиолова Н. А., Чесникова А. И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал*. 2015;12(128):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-91-101. [Tarlovskaja EI, Koziołova NA, Chesnikova AI. The problem of drug interactions in cardiology practice: that the doctor must take into account? *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2015;12(128):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-91-101. In Russian].
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. 2013. <http://psychiatr.ru/>. [Federal guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent depressive disorder. 2013. URL: <http://psychiatr.ru/>. In Russian].
11. Serretti A, Olgiati P. Biochemistry of depressive disorders. Role of serotonin, amino acid neurotransmitters, substance P and neurosteroids. *Clinical Neuropsychiatry*. 2008;5(5):225–41.
12. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med*. 2005;67(1):29–33.

13. Bogner HR, de Vries HF. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6(4):295–301.

14. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence*. 2012;6:853.

15. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;13:116(6):976–90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604

16. Hildingh C, Baigi A. The association among hypertension and reduced psychological well-being, anxiety and sleep disturbances: a population study. *Scand J Caring Sci*. 2010;24(2):366–71. doi: 10.1111/j.1471-6712.2009.00730.x

17. Clark AJ, Salo P, Lange T, Jennum P, Virtanen M, Pentti J et al. Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study. *Sleep*. 2016;39(9):1709–18. doi: 10.5665/sleep.6098

18. Кукес В. Г., Остроумова О. Д., Стародубцев А. К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum*. 2006;8(11):113–117. [Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubcev AK. Calcium channel blockers: modern aspects of usage in cardiology. *Consilium medicum*. 2006;8(11):113–117. In Russian].

19. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–1225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496

20. Thomas van Sloten, Mitchell GF, Sigurdsson S. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. *J Psychiatry Neuroscience*. 2015;41(1):140334.

21. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033

22. Wang Y, Zhang H, Chai F, Liu X, Berk M. The effects of escitalopram on myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 during myocardial ischemia/reperfusion in a model of rats with depression. *BMC Psychiatry*. 2014;14:349. doi: 10.1186/s12888-014-0349-x

23. Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk HW. Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biol Psychiatry*. 2011;15;69(8):795–803. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.034.

24. Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol*. 2010;139(2):150–158. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.010

Информация об авторах

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Скибицкий Александр Витальевич — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Фендрикова Александра Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Author information

Vitalii V. Skibitskii, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University;

Alexander V. Skibitskii, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University;

Alexandra V. Fendrikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-06

Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава
России, Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
Тел.: +7(3532)77-49-66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
27.06.16 и принята к печати 08.08.16.*

Резюме

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению у больных артериальной гипертензией прогностического значения альбуминурии А2 (микроальбуминурии), легкой дисфункции почек (скорость клубочковой фильтрации — 60–74 мл/мин/1,73 м²), биомаркеров повреждения проксимальных канальцев. Также в статье обсуждаются данные, полученные при оценке нефропротективного действия антагониста кальциевых каналов 3-го поколения лерканидипина и β-адреноблокатора 3-го поколения карведилола в этой популяции больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, раннее повреждение почек, лерканидипин, карведилол

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5): 519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.

Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy

O. B. Kuz'min, V. V. Zhezha,
V. V. Belyanin, N. V. Buchneva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Oleg B. Kuz'min,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, Russia,
460000.

Phone: +7 (3532)77-49-66.

E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 27 June 2016;
accepted 8 August 2016.

Abstract

The review presents the results of clinical studies on the prognostic role of albuminuria A2 (microalbuminuria), mild renal dysfunction (estimated glomerular filtration rate — 60–74 ml/min/1,73 m²), biomarkers of proximal tubular damage in hypertensive patients. Moreover, we discuss the data on the nephroprotective effects antihypertensive drugs, including calcium channel antagonist 3rd generation lercanidipine and β -blocker 3rd generation carvedilol.

Key words: arterial hypertension, early renal damage, lercanidipine, carvedilol

For citation: Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527.

Введение

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15570 человек, хроническая болезнь почек (ХБП), оцениваемая по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула СКД-EPI), встречается у 36,6% лиц с артериальной гипертензией (АГ). Из них у 34,8% диагностирована С2 стадия ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) и у 1,8% — С3 а и более тяжелые стадии заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) [1]. Формирование гипертонической нефропатии у таких пациентов существенно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, связанный с ускорением развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний. Прежде всего, это касается лиц с С3 и более тяжелыми стадиями ХБП, выявление которых предполагает проведение у них не только антигипертензивной, но и адекватной нефропротективной терапии [2, 3]. Сейчас становится очевидным, что раннее повреждение

почек у больных АГ, особенно уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, также ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска и ухудшением прогноза их жизни. Об этом свидетельствуют результаты крупных клинических исследований, посвященных выяснению прогностической ценности альбуминурии А2 (микроальбуминурии) и легкой дисфункции почек для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у гипертонзивных больных, включая пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ) [4–6]. Для выявления раннего повреждения почек применяются также лабораторные тесты, основанные на определении в моче NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой), других белков-биомаркеров, которые наиболее адекватно отражают повреждение проксимальных почечных канальцев, имеющее неблагоприятное прогностическое значение у лиц с острым повреждением почек (ОПП) [7] и больных острой и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [8].

В обзоре представлены данные о прогностической ценности альбуминурии А2, легкой дисфункции почек, биомаркеров канальцевого повреждения у больных АГ и возможных подходах к нефропротективной терапии раннего повреждения почек в этой категории пациентов.

Признаки раннего повреждения почек у больных АГ и их прогностическое значение

Альбуминурия А2 (высокая альбуминурия) является наиболее известным показателем доклинического повреждения почек у больных АГ и другими заболеваниями, вызывающими ХБП. В последних версиях отечественных рекомендаций и рекомендаций K/IGO по диагностике и ведению больных ХБП этот показатель рассматривается как диагностический критерий, который позволяет не только выявлять раннее повреждение почек, но и оценивать комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при сочетании альбуминурии А2 с различными стадиями болезни почек [2, 10]. В ряде клинических исследований в качестве показателя легкой дисфункции почек, включая лиц с АГ, используются нижние значения величины СКФ, соответствующие 2 С стадии ХБП (СКФ < 60–70 мл/мин/1,73 м²) [6, 9]. В последнее время для диагностики раннего поражения почек при ОПП и других почечных заболеваниях применяются биомаркеры повреждения проксимальных почечных канальцев. Оценка тяжести нарушения функции почек у больных ХБП с помощью сывороточного креатинина в настоящее время не рекомендуется [2, 10].

Альбуминурия А2

Данные о распространенности альбуминурии А2 у больных АГ существенно варьируют, так как зависят от критериев отбора пациентов, методики определения альбуминурии и оценки ее конечных показателей. По данным, полученным в группе из 734 пациентов с АГ без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частота ее выявления составляет 7,1% [11], возрастая до 21,4–22,7% в больших популяциях гипертензивных больных без диабетического повреждения почек [12, 13]. В крупном исследовании, включившем 5311 лиц с АГ, у большей части которых была избыточная масса тела и ожирение, частота выявления альбуминурии А2 достигала 59,9% [14].

Существование тесной связи между альбуминурией А2, выявляемой у больных АГ, и повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности установлено во многих крупных клинических исследованиях.

В одном из них проведен ретроспективный анализ результатов исследования Third Copenhagen Heart Study, из которого были выделены 1734 пациента с АГ без первоначальных признаков ишемического повреждения сердца и клинически выраженного нарушения функции почек. У 30% больных была выявлена альбуминурия А2. Мультивариантный анализ, выполненный спустя 5 лет наблюдения, показал, что в этой группе пациентов риск развития ИБС и связанных с ней осложнений, адаптированный к возрасту, полу, сахарному диабету, факторам риска развития атеросклероза, выше в 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с лицами с «нормоальбуминурией». Аналогичный показатель для общей смертности составил 1,9 раза ($p < 0,001$) [15]. Похожие данные были получены и в исследовании MAGIC, включавшем 917 недиабетических больных АГ с сохраненной функцией почек, из которых у 7,5% исходно диагностирована альбуминурия А2 на уровне 53,9 мг/г креатинина. Длительность наблюдения составила 11,2 года. В результате было установлено, что выявление высокой альбуминурии в этой популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (фатальные и нефатальные сердечные и цереброваскулярные события) в 2,11 раза ($p = 0,028$), а риск развития С2 стадии ХБП (СКФ 68 ± 5 мл/мин/1,73 м²) возрастает в 7,61 раза ($p < 0,0001$) [16].

Еще более неблагоприятное влияние альбуминурии А2 оказывает на сердечно-сосудистые исходы у гипертензивных больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Согласно данным, полученным во фрагменте исследования LIFE, включавшем 971 пациента с АГ и ГЛЖ, каждый 10-кратный прирост отношения альбумин/креатинин мочи в пределах от 0,26 до $\geq 12,22$ мг/ммоль креатинина сопровождается приростом риска общей, сердечно-сосудистой смертности, мозговых инсультов и инфаркта миокарда соответственно на 66,4%, 84,5%, 49,3% и 41% ($p < 0,001$) [17]. Значение альбуминурии А2 как маркера повышенного риска повторных сердечно-сосудистых событий у больных ЭГ с уже имеющейся ИБС или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждено недавно в исследовании, включившем 1024 больных, находившихся под наблюдением в течение 3 лет. К концу наблюдения риск повторных сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с выявленной альбуминурией А2 ($n = 281$) оказался в 2,18 раза выше ($p = 0,031$), чем в группе лиц ($n = 523$) без сопутствующего повышенного выделения альбуминов с мочой [5].

В последнее время появились основания полагать, что альбуминурия А2 у больных АГ является

не только прогностическим критерием повышенного сердечно-сосудистого риска, но может быть также промежуточной целью антигипертензивной терапии, включая лиц с С2 и более тяжелыми стадиями ХБП. Согласно данным, полученным у 616 пациентов с ЭГ (СКФ 77 мл/мин/1,73 м²) без предшествующей ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний, количество сердечно-сосудистых осложнений в период антигипертензивной терапии ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) коррелирует с динамикой альбуминурии А2 в течение 4,7 года наблюдения. Количество больных с сердечно-сосудистыми осложнениями в группах лиц с сохранившейся высокой альбуминурией, регрессировавшей до уровня «нормоальбуминурии» и исходной «нормоальбуминурией» составило к концу наблюдения соответственно 18%, 11% и 8% ($p < 0,001$) [4].

Становится также все более очевидным, что порог альбуминурии, при котором у больных АГ с клинически выраженной ХБП выявляется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, находится на уровне < 30 (10–29) мг/г креатинина (альбуминурия А1, незначительно повышенная альбуминурия) [2, 10]. С учетом этого последние рекомендации KDIGO индивидуализируют выбор целевого артериального давления (АД) у таких пациентов в зависимости от уровня исходной альбуминурии: в случае выявления альбуминурии А1 рекомендуется целевое АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., а при уровне А2 и выше — $\leq 130/80$ мм рт. ст. [3]. Может ли быть альбуминурия А1 ранним прогностическим маркером повышенного сердечно-сосудистого риска у больных ЭГ с ГЛЖ и/или ИБС, имеющих относительно сохранную функцию почек или 2 С стадию ХБП, остается неясным. Для выяснения этого вопроса нужны дополнительные клинические исследования.

Легкая дисфункция почек

К легкой дисфункции почек относят незначительное снижение СКФ, соответствующее 2 С стадии ХБП (60–90 мл/мин/1,73 м²). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ такое нарушение функции почек выявляется у 34,8% больных АГ [1]. В клинических исследованиях в качестве показателей легкой дисфункции почек используют значения расчетной СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м² [6, 9] или близкие к ним 60–74 мл/мин/1,73 м² [18], которые более адекватно отражают легкое нарушение почечной функции.

Для легкой дисфункции почек у пациентов с АГ также характерна тесная связь с ранними признаками повреждения сердечно-сосудистой системы,

развитием ГЛЖ и ускорением прогрессирования ИБС.

В исследовании, включавшем 934 нелеченных больных ЭГ со средним уровнем СКФ 82,0 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле MDRD, изучалась связь легкой дисфункции почек (СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м²) с ГЛЖ, атеросклерозом каротидных артерий и сосудистой ретинопатией. С этой целью была выделена группа из 340 пациентов с ультразвуковым исследованием органов-мишеней, среди которых у 18% была выявлена легкая дисфункция почек, а у 49% и 26% — соответственно ГЛЖ и утолщение интимы-медии сонных артерий. Лица с СКФ < 60 –70 мл/мин/1,73 м² отличались значительно более высоким индексом массы левого желудочка ($p = 0,04$), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($p < 0,0001$) и выраженностью ретинопатии ($p = 0,02$). Расчеты подтвердили, что у таких лиц снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождается приростом риска повреждения органов-мишеней в среднем на 20% [6]. Установлено также, что у гипертензивных больных с легкой дисфункцией почек (60–90 мл/мин/1,73 м²) не только повышен риск кальцификации коронарных артерий в 2,2 раза ($p < 0,001$) [19], но и увеличены соответственно в 2,26 раза ($p = 0,031$) и 3,1 раза ($p = 0,02$) риск развития острого коронарного синдрома и связанный с ним риск общей смертности [20].

Раннее повреждение проксимальных канальцев почек

В последнее время для выявления раннего повреждения почек широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев в ответ на различные повреждающие стимулы, поступают в просвет нефрона и выделяются с мочой. Наиболее чувствительными из них оказались NGAL, KIM-1 (молекула повреждения почки-1), L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и NAG (N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза). При остром ишемическом, воспалительном и других повреждениях почечной ткани гены этих белков быстро экспрессируются в поврежденных клетках почечных канальцев и в течение ближайших 6–12 часов вызывают резкий прирост их синтеза с многократным увеличением выделения с мочой еще до повышения уровня креатинина в крови. Недавно рабочая группа ADQI включила NGAL, KIM-1, L-FABP и IL-18 (интерлейкин-18) в перечень биомаркеров, выявление которых в моче рекомендуется в дополнение к критериям RIFLE/AKIN для

улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП, еще не имеющих клинических проявлений нарушения функции почек [7]. Определение в моче NGAL, KIM-1, NAG и других биомаркеров, отражающих повреждение проксимального сегмента нефрона, используется также в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев у пациентов с ХБП разной степени тяжести, включая лиц с диабетической нефропатией и ХСН [8, 21].

К настоящему времени выполнен ряд исследований, в которых для ранней диагностики повреждения почек у больных АГ использовался NAG, представляющий собой лизосомальный фермент клеток проксимальных канальцев, выделение которого с мочой возрастает при ОПП и других почечных заболеваниях. Одной из первых стала работа, в которую были включены 30 лиц контрольной группы и 80 нелеченых пациентов с ЭГ, не имеющих признаков заболевания почек. Исходная активность NAG мочи составила в среднем соответственно 29 и 65 нмоль/час/мг креатинина ($p < 0,01$). Антигипертензивная терапия не влияла на активность фермента в моче через 3 месяца лечения, но сопровождалась ее снижением до 45 нмоль/час/мг креатинина ($p < 0,01$) спустя 1 год наблюдения на фоне достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. [22]. Похожие результаты были получены в небольшой группе больных ЭГ, характеризовавшихся исходной альбуминурией на уровне 12,1 мг/24 ч. Средняя экскреция NAG с мочой составила 157,3 против 37,9 мг/24 ч в контрольной группе ($p = 0,003$). Между выделением фермента и величиной альбуминурии была выявлена тесная связь ($r = 0,410$, $p = 0,034$) [23]. Данные, подтверждающие диагностическую ценность этого биомаркера для раннего выявления повреждения почек, были получены и в исследовании на 120 пожилых пациентах с ЭГ, разделенных на 2 группы с СКФ $>$ и < 80 мл/мин/1,73 м². Лабораторный анализ выявил существенные различия в активности NAG мочи среди пожилых лиц контрольной группы, больных АГ с относительно сохраненным уровнем СКФ и СКФ < 80 мл/мин/1,73 м². Активность фермента в моче составила при этом соответственно в среднем для каждой группы 0,71, 1,28 ($p < 0,01$) и 1,60 U/моль креатинина ($p < 0,01$) [24]. Более подробный анализ активности NAG мочи у 102 больных ЭГ с разными стадиями ХБП также показал наличие существенных различий в активности фермента не только между группой лиц с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и пациентами с выраженной ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), но и с группой пациентов с легкой дисфункцией почек с СКФ на уровне

60–75 мл/мин/1,73 м². В последнем случае активность NAG мочи в контрольной группе и группе сравнения составила в среднем соответственно 34,4 и 46,4 мкмоль/час/ммоль креатинина мочи ($p = 0,0038$). Динамика активности NAG в моче больных ЭГ коррелировала с величиной СКФ, рассчитанной по формуле MDRD ($r = 0,28$, $p = 0,0038$) [25].

Результаты этих исследований дают основание рассматривать NAG как биомаркер, определение которого в моче позволяет выявлять лиц с ранним повреждением проксимальных канальцев среди пациентов с ЭГ, еще не имеющих явных клинических признаков поражения почек.

Подходы к нефропротективной терапии больных АГ с ранним повреждением почек

Выявление у гипертензивных больных альбуминурии А2, которая сейчас рассматривается как диагностический признак ХБП [2, 10], а тем более ее сочетание с легкой дисфункцией почек предполагает проведение у таких лиц не только антигипертензивной, но и нефропротективной терапии, направленной на профилактику прогрессирования ХБП и снижение умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и заменяющие их блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным действием. При необходимости достижения целевого АД к этим препаратам обычно добавляют дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) L-типа (чаще всего амлодипин), диуретики и/или β-адреноблокаторы (β-АБ) 2-го поколения. В последнее время в клиническую практику внедрены БКК и β-АБ 3-го поколения, которые отличаются от своих предшественников дополнительными нефропротективными свойствами.

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Амлодипин и другие дигидропиридиновые антагонисты L-Ca²⁺-каналов оказывают неблагоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, которое связано с преимущественной дилатацией афферентных артериол клубочков и увеличением гломерулярного давления, ускоряющим формирование гипертонической нефропатии. Благодаря этому монотерапия амлодипином больных АГ, несмотря на достаточно выраженный антигипертензивный эффект, может ухудшать течение ХБП, способ-

ствуя увеличению потери альбуминов с мочой. Об этом говорят результаты многих клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности этого препарата у гипертензивных больных с диабетической и недиабетической нефропатией [26–28]. В связи с этим амлодипин и другие дигидропиридиновые БКК рекомендуется назначать больным ХБП для достижения целевого уровня АД только на фоне лекарственной терапии иАПФ/БРА [3].

В последнее время в клинической практике применяется дигидропиридиновый БКК 3-го поколения лерканидипин, который отличается от амлодипина дополнительными нефропротективными свойствами.

Результаты доклинических испытаний показывают, что лерканидипин, в отличие от других классических дигидропиридиновых БКК, расширяет у SHR-крыс с моделью гиперрениновой АГ не только афферентные, но и эфферентные артериолы клубочков, препятствуя повреждению клубочков, сужению постгломерулярных сосудов и дегенерации почечных канальцев [29, 30]. Более того, этот препарат обладает, в отличие от амлодипина, выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием, сравнимым по силе с диклофенаком натрия [31–33]. Лерканидипин по сравнению с другими дигидропиридиновыми БКК оказывает также более благоприятное влияние на нейрогормональный статус пациентов с ЭГ и гипертензивных больных с ожирением, препятствуя увеличению у них содержания норадреналина в плазме крови [34, 35] и повышению активности симпатических мышечных нервов [35].

Первоначальные сведения о нефропротективной активности этого препарата в клинических условиях были получены в исследовании DIAL, посвященном сравнительной оценке влияния лерканидипина и иАПФ эналаприла на динамику альбуминурии у 277 гипертензивных больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Спустя 12 месяцев лечения на фоне одинакового антигипертензивного эффекта в группе больных, принимавших эналаприл, было отмечено изменение скорости потери альбуминов с мочой в среднем на $-19,7$ мкг/мин ($p < 0,05$), в то время как аналогичный показатель в группе лерканидипина составил $-17,4$ мкг/мин ($p < 0,05$) [36]. В исследовании ZAFRA, включавшем 203 гипертензивных больных с С3 стадией ХБП, изучалось влияние добавления лерканидипина к иАПФ/БРА у лиц, не достигших целевого АД $\leq 135/85$ мм рт. ст., на динамику СКФ в течение 6 месяцев лечения. В результате включения лерканидипина в лекарственную терапию у 58,1 % пациентов был достигнут целевой

уровень АД, а исходный средний уровень клиренса креатинина 41,8 мл/мин, рассчитанный по формуле Cockcroft–Gault, возрос к концу наблюдения до 45,8 мл/мин ($p = 0,019$) [37]. Благоприятное влияние лерканидипина на альбуминурию выявлено и в небольшой группе из 68 больных АГ с выраженной ХБП, получавших ранее иАПФ/БРА, но не достигших рекомендованного уровня АД $< 130/80$ мм рт. ст. Добавление этого препарата к ингибиторам РАС спустя 6 месяцев терапии сопровождалось не только дополнительным антигипертензивным эффектом, но и снижением потери альбуминов с мочой с исходных 1,63 г/24 часа до 1,09 г/24 часа ($p < 0,001$) [38].

Результаты этих исследований предполагают, что лерканидипин, в отличие от амлодипина и других классических дигидропиридиновых БКК, обладает дополнительным нефропротективным действием и может рассматриваться как препарат выбора для включения в антигипертензивную терапию иАПФ/БРА больных АГ с микроальбуминурией, легкой дисфункцией почек и более тяжелыми проявлениями ХБП.

Еще более выраженные нефропротективные свойства характерны для двойных антагонистов L/N-Ca²⁺-каналов цилнидипина и L/T-Ca²⁺-каналов азелнидипина [39,40], но эти БКК пока не включены в реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в России.

Нефропротективные β -адреноблокаторы третьего поколения

Современные рекомендации по диагностике и лечению больных АГ с ХБП рассматривают β -АБ как лекарственные средства, которые добавляются к иАПФ/БРА, диуретикам и/или дигидропиридиновым БКК для дополнительного контроля целевого АД [2, 3]. Это касается, прежде всего, метопролола и других селективных β_1 -АБ 2-го поколения, антигипертензивный эффект которых связан в основном с выраженным кардиодепрессивным действием, повышающим риск нарушения почечной гемодинамики и функции почек. В последнее время широкое распространение получили β -АБ 3-го поколения карведилол и небиволол, которые отличаются от своих предшественников не только сосудорасширяющими, но и выраженными нефропротективными свойствами [41].

В этой группе препаратов нефропротективные свойства наиболее полно изучены у карведилола, который представляет собой неселективный антагонист β_1 -, β_2 -и α_1 -адренорецепторов с сосудорасширяющим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. В экспериментальных условиях

установлено, что карведилол эффективно защищает почки SHRSP-крыс с протеинурической нефропатией [42], гипертензивных крыс с субтотальной нефрэктомией, уступая по нефропротективной активности иАПФ каптоприлу [43], а также обладает нефропротективным эффектом у животных со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета [44]. Анализ этих данных позволяет считать, что нефропротективное действие этого препарата обусловлено не только его антигипертензивным эффектом, но и прямым подавлением в почках оксидативного стресса и связанного с ним воспалительного повреждения почечной ткани.

Клиническая оценка нефропротективных свойств карведилола в контролируемых клинических исследованиях подтвердила его способность эффективно устранять альбуминурию А2 у гипертензивных больных ЭГ и СД 2-го типа.

Одно из них было посвящено сравнительной оценке влияния краткосрочной терапии карведилолом и β_1 -АБ 2-го поколения атенололом на динамику альбуминурии А2 у 140 больных ЭГ. К концу 2 месяцев наблюдения целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст. был достигнут у 88% больных в группе карведилола и у 82% пациентов в группе атенолола. При этом в группе лиц, лечившихся карведилолом, потеря альбуминов с мочой нормализовалась у 25% и возросла у 2% больных, в то время как аналогичные показатели в группе пациентов, принимавших атенолол, составили соответственно 13% и 12% [45].

В другом исследовании, включившем 876 больных первичной АГ, изучалось влияние карведилола на динамику альбуминурии А2 в течение 3 месяцев наблюдения. С этой целью из 245 пациентов с исходно высокой альбуминурией были сформированы группы больных, получавших разные дозировки препарата. В результате выраженный антиальбуминурический эффект был выявлен у 54–60% лиц, принимавших карведилол, а у 48–55% из них была отмечена полная нормализация потери альбуминов с мочой. Снижение альбуминурии А2 не коррелировало с динамикой АД, что подтверждает отсутствие прямой связи между нефропротективным эффектом карведилола у больных ЭГ и его антигипертензивным действием [46].

В одном из фрагментов исследования GEMINI проведен сравнительный анализ способности карведилола и метопролола устранять альбуминурию у больных СД 2-го типа при добавлении к лекарственной терапии, включающей иАПФ/БРА. С этой целью из 1235 участников исследования были выделены группы карведилола (n = 338) и метопролола (n = 542), в которых, несмотря на назначение инги-

биторов РАС, сохранялась альбуминурия А2 или выявлялась альбуминурия, превышавшая 300 мг/г креатинина. Спустя 5 месяцев лечения в группе больных, принимавших карведилол, потеря альбуминов с мочой сократилась в среднем на 16,2% (p = 0,003), в то время как у 6,6% лиц с исходной альбуминурией < 30 мг/г креатинина (альбуминурия А1) к концу наблюдения была выявлена альбуминурия А2. Добавление метопролола к иАПФ/БРА практически не оказывало влияния у больных на исходно повышенный уровень альбуминурии и менее эффективно препятствовало переходу альбуминурии А1 в альбуминурию А2. В группе метопролола альбуминурия А2 в конце наблюдения была выявлена у 11,1% таких пациентов. Расчеты показали, что у гипертензивных больных СД 2-го типа при добавлении карведилола к иАПФ/БРА риск прогрессирования альбуминурии А1 в альбуминурию А2 снижается по сравнению с группой назначения метопролола на 47% (p = 0,03) [47].

Таким образом, карведилол значительно превосходит атенолол у больных ЭГ и метопролол при комбинации с иАПФ/БРА у гипертензивных лиц с СД 2-го типа по способности устранять альбуминурию А2 и препятствовать дальнейшему прогрессированию потере альбуминов с мочой. В связи с этим имеются основания рассматривать его как препарат выбора при назначении β -АБ больным АГ с исходно выявленной альбуминурией А2.

В заключение отметим, что выявление у больных АГ альбуминурии А2, легкой дисфункции почек и особенно сочетания этих диагностических признаков ассоциировано с умеренным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Для антигипертензивной терапии таких пациентов в комбинацию с иАПФ/БРА предпочтительнее включать БКК 3-го поколения лерканидипин и/или β -АБ 3-го поколения карведилол, которые обладают выраженным нефропротективным действием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chasova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;12(3):9–24. In Russian].

2. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):4–27. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villeva' de SV et al. National guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardio-renal protection. *Klinicheskaya Farmacologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(3):4–27. In Russian].
3. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490–96. doi: 10.1093/ndt/gft321
4. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garsia-Escrich M, Gonzalles C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014;64(6):1228–34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04273
5. Meccariello A, Buono F, Verrengia E, Orefice G, Grieco F, Romeo F et al. Microalbuminuria predicts the recurrence of cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(4):646–53. doi: 10.1097/HJH.0000000000000846
6. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 (Suppl 1):S88–S90. doi: 10.1097/01.ASN.0000093245.78097.CD
7. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Diagnosis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13–29. doi: 10.1159/000349963
8. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Диагностическая и прогностическая ценность новых биомаркеров повреждения почек у больных острой и хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2015;16(1):57–64. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Diagnostic and prognostic value of novel biomarkers of renal damage in acute chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost' = Heart Failure*. 2015;16(1):57–64. In Russian].
9. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Чуб С. В. Легкая дисфункция почек у больных эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. Нефрология. 2004;8(3):15–21. [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Chub SV. Mild renal dysfunction in patients with essential hypertension: clinical signs and drug therapy. *Nefrologiya = Nephrology*. 2004;8(3):15–21. In Russian].
10. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3 (Suppl 1):1–150.
11. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных с артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. Кардиология. 2010;50(4):12–17. [Kobalava ZhD, Villeva' de SV, Efremovtseva MA. Independent diagnostic value of microalbuminuria and calculated glomerular filtration rate in patients with arterial hypertension for detection of subclinical renal involvement. *Kardiologiya*. 2010;50(4):12–17. In Russian].
12. Ceralosa G, Mule G, Cottone S, Nardi T, Cusimano P. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. *J Nephrol*. 2008;21(3):368–373.
13. de la Sierra A, Egocheaga MI, Aqilera MT. Prevalence and clinical characteristics of albuminuria in the Spanish hypertensive population. *Med Clin*. 2008;130(6):201–205. doi: 10.1157/13116170
14. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Амбатьелло Л. Г. Значение микроальбуминурии у больных артериальной гипертензией и возможности ее лечения. Системные гипертензии. 2011;8(2):17–21. [Chazova IE, Ratova LG, Ambat'ello LG. The value of microalbuminuria in hypertensive patients and the possibility of treatment. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2011;8(2):17–21. In Russian].
15. Klausen KP, Scharing H, Jensen O, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with coronary heart disease. *Hypertension*. 2005;46(1):33–37. doi: 10.1161/01.HYP.0000169153.78459.50
16. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M et al. Microalbuminuria as a predictor chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension. *CJASN*. 2010;5(6):1099–1106. doi: 10.2215/CJN.07271009
17. Ibsen H, Watchell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen C et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl*. 2004;92: S56–58. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1523–1755.2004.09214.x
18. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. Журнал Сердечная недостаточность. 2014;15(2):126–131. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Mild renal dysfunction in patients with heart failure: preclinical signs and their prognostic value. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Journal Heart Failure*. 2014;15(2):126–131. In Russian].
19. Roy SK, Cespedes A, Li D, Choi TV, Budoff VJ. Mild and moderate predialysis chronic kidney disease is associated with increased coronary artery calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:19–24. doi: http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S24536
20. Zhang JH, Xu Y, Chen XH, Wu MZ, Cheng ZP, Chen B. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(12):1033–1036.
21. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4647685. doi: 10.1155/2016/4647685
22. Alderman MH, Meicher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Engl J Med*. 1983;309(20):1213–7. doi: 10.1056/NEJM198311173092004
23. Maldonado-Martin A, Rueda-Illescas D, Extremere B, Soriano-Corracosa L, Alonso-Morales F, Garsia-Perez F et al. Endothelins and markers of renal damage in recently diagnosed hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(5):346–354. doi: 10.1111/j.1524–6175.2002.00489.x
24. Xu X, Fang Y, Ji J. Value of urinary kidney biomarkers for estimation of renal impairment in elderly Chinese with essential hypertension. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(1):86–90. doi: 10.1002/jcla.20220
25. Lisowska-Myiak B, Krych A, Kolodziejczyk A, Pacheko J, Gaciong Z. Urinary proteins, N-acetyl-β-D-glucosaminidase and estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(4):403–9. doi: 10.1111/j.1440–1797.2011.01444.x

26. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991–2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00620.x>
27. Nakamura T, Inone T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertension Res.* 2008;31(5):841–850. doi: 10.1291/hypres.31.841
28. Hayashi M, Ushida S, Kawamura T, Kawahara M, Nangaku M, Iino Y et al. Prospective randomized study of tolerability and efficacy of combination therapy for hypertensive chronic kidney disease: results of the PROTECT-CKD study. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):925–32. doi: 10.1007/s10157-015-1091-5
29. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaoli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;35(3):775–79. doi: 10.1161/01.HYP.35.3.775
30. Sabbatini M, Vitaoli L, Baldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;294(3):948–954.
31. Cominacini L, Fratta-Pasini A, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;302(4):679–684. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00158-X
32. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(4):238–242. doi: 10.4103/0976-500X.119707
33. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, Chen JJ, Liou SF. Lercanidipine and labedipinediol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon- γ -induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells through inhibition HMGB1 release and MMP-2,9 activities. *Atherosclerosis.* 2013;226(2):364–372. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.005
34. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Rinaldi A, Derosa G et al. Differential effect of lercanidipine and nifedipine GTTS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(7):596–99. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00901-4
35. Seravalle J, Brambilla J, Pizzalla DP, Casati A, Riva M, Cuspidi C et al. Differential effects of enalapril-felodipine versus enalapril-lercanidipine combination drug treatment on sympathetic nerve traffic and metabolic profile in obesity-related hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(3):244–251. doi: 10.1016/j.jash.2016.01.006
36. Dalla-Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapollo A, Fioretto P et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipine). *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):259–266.
37. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, Manjon M, Pastor L, Herrera J et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail.* 2005;27(1):73–80. doi: 10.1081/JDI-42801
38. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sanchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail.* 2010;32(2):192–97. doi: 10.3109/08860220903541135
39. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Ландарь Л. Н. Нефропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca²⁺-каналов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010;8(1):6–12. [Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar LN. Renoprotective properties of dihydropyridine Ca²⁺-channel blockers. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2010;8(1):6–12. In Russian].
40. Tamcharoen N, Susantitaphong P, Wongrakpanich S, Chongsathidkiet P, Tantrachoti P, Pitukweerakul S et al. Effect of N- and T-type calcium channel blockers on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2015;38(12):847–855. doi: 10.1038/hr.2015.69
41. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Жежа В. В. Нефропротекторные свойства бета-адреноблокаторов третьего поколения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014;77(3):40–43. [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Renoprotective properties of beta-blockers of third generation. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmacologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2014;77(3):40–43. In Russian].
42. Gao G, Llambi HG, Ottaviano G, Muller A, Milei J. Carvedilol protects the peritubular capillaries and kidney structure in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol.* 2015;181:415–16. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.049
43. Brooks DP, Short BJ, Cyronak MJ, Contino LC, DiCristo M, Wang YX et al. Comparison between carvedilol and captopril in rats with partial ablation-induced chronic renal failure. *Br J Pharmacol.* 1993;109(2):581–86.
44. Mory MA, Ibrahim SA, Hassan MK. Carvedilol ameliorates early diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:105214. doi: 10.1155/2014/105214
45. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicentre randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther.* 1995;12(4):212–21.
46. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction of microalbuminuria: a multicentre randomized study. *Int J Clin Practic.* 1999;53(7):519–22.
47. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerti F, Phillips RA et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension.* 2005;46(6):1309–15. doi: 10.1161/01.HYP.0000190585.54734.48

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Oleg B. Kuz'min, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Nataliya V. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University.

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ
ЧИТАТЕЛИ!**

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2017 год на персональный адрес
или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ											
	АБОНЕМЕНТ на _____ журнал										36876	
	«Артериальная гипертензия»										Индекс издания	
	(наименование издания)										Количество комплектов	
	на 201__ год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда											
	(почтовый индекс)						(адрес)					
	Кому											
	(фамилия, инициалы)											
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА												
ПВ	место	СП	тер.	на _____ журнал						36876		
										Индекс издания		
«Артериальная гипертензия»												
(наименование издания)												
стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество					
	переадресовки		руб.		коп.		комплектов					
на 201__ год по месяцам												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда												
(почтовый индекс)						(адрес)						
Кому												
(фамилия, инициалы)												

Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,
зарегистрированный в России*



Лерканидипин -
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2,3}

*Даты госрегистрации: Леркамен 10 от 07.09.2009 и Леркамен 20 от 01.09.2008 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>)



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

RU_Lerc_6_2016_Print Одобрено 09.2016



ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва,
Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

По лицензии Recordati

1. Barrios V et al., Blood pressure. 2002; 11: 95-100.
2. Barrios V. et al., Int J Clin Pract. 2006; 60(11):1364-1370.
3. Barrios V. et al., The British Journal of Cardiol. 2006; 13:434-44.

www.takeda.ru

Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. № ЛП-000318.

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЁЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



Приём 1 раз в сутки*
Единственный торасемид
замедленного высвобождения

- **Высокая степень эффективности за счёт снижения риска «эффекта рикошета»^{1, 4}**
- **Надёжный контроль АД в течение суток при однократном приёме⁵**
- **Высокая степень безопасности для почек^{1, 4}**

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отёчный синдром различного генеза, в т. ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрёстная аллергия на торасемид; анурия; печёночная кома и прекома; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения опона мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синоатриальная и АВ блокада II-III степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповалемия; нарушения опона мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипокалиемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приёма внутрь, независимо от приёма пищи, не разжёвывая. Отёчный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10-20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отёчный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет 5-10 мг внутрь 1 раз в день. Вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4-6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не даёт требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222–227.
2. Жиров И. В. и соавт. РМЖ Фармакотерапия 2014; 6: 436–9.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОГ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
4. Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В. Клиническая нефрология 2013; 5: 8–12.
5. Roca-Cusachs A., Aradi-Villar J., Calvo-Go'mez C., et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100. Ноябрь 2016 г.



000 «Танеда Фармасьютикалс»:
119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625,
www.takeda.ru