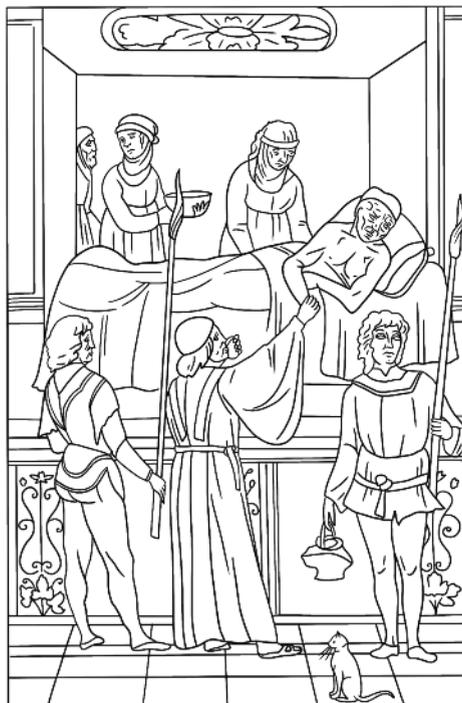


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
1.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» —
научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах
данных и информационно-справочных изданиях: **Ядро**
РИНЦ, **Web of Science (Current Contents Connect,**
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation
Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase,
CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

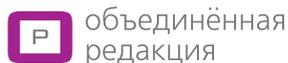
Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSIILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
j.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



По вопросам публикаций:
therarchive@hrmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 26.01.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена.
Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А, эт. 1, пом. III, ком. 88

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

1.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Поликлинические проблемы и организация медицинской помощи

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),

Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

С.А. Бойцов, О.М. Драккина

Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Н. Ларина, Е.В. Федорова, М.П. Михайлусова, М.Г. Головки

Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике

А.С. Родина, М.Э. Шубина, И.В. Курбатова, Л.В. Топчиева, О.П. Дуданова

Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени

Н.А. Дорошчук, В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.И. Хеймец, А.Д. Дорошчук, М.Д. Смирнова, И.Е. Чазова

Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца

Е.В. Акимова, М.Ю. Акимов, М.М. Каюмова, В.В. Гафаров

Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения среди мужчин зрелого возраста (эпидемиологическое исследование)

М.В. Ионов, О.В. Жукова, Н.Э. Звартау, А.О. Конради

Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией

Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, В.Н. Максимов

Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением

Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, В.А. Александренко, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева, И.В. Максимов

Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, И.В. Зюбанова, Е.С. Ситкова, А.М. Гусакова, Т.Р. Рябова

Рефрактерная и резистентная артериальные гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции

А.Ю. Филатова, А.К. Осокина, А.В. Потехина, И.В. Ромасов, Т.И. Коткина, А.М. Щинова, Е.А. Ноева, Т.И. Арефьева, Е.А. Барабанова, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко, С.И. Проваторов

Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

EDITORIAL

4

S.A. Boytsov, O.M. Drapkina

Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases

ORIGINAL ARTICLES

7

V.N. Larina, E.V. Fedorova, M.P. Mikhailusova, M.G. Golovko

Problems of insufficient control of target blood pressure levels in the outpatient practice

15

A.S. Rodina, M.E. Shubina, I.V. Kurbatova, L.V. Topchieva, O.P. Dudanova

Hepatocellular damage and inflammation in various forms of alcoholic liver disease

20

N.A. Doroshchuk, V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, G.I. Kheimets, A.D. Doroshchuk, M.D. Smirnova, I.E. Chazova

Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease

25

E.V. Akimova, M.Ju. Akimov, M.M. Kayumova, V.V. Gafarov

Prevalence of ischemic heart disease depending on factors of psychoemotional stress among men of mature age (epidemiological study)

30

M.V. Ionov, O.V. Zhukova, N.E. Zvartau, A.O. Konradi

Blood pressure telemonitoring and remote counseling in uncontrolled hypertension

41

L.D. Hidirova, D.A. Yakhontov, V.N. Maksimov

Features of genetic manifestations in patients with abdominal obesity during atrial fibrillation in combination with arterial hypertension

44

T.Yu. Rebrova, E.F. Muslimova, V.A. Aleksandrenko, S.A. Afanasiev, A.A. Garganeeva, I.V. Maksimov

Dynamics of adrenergic activity after transfer of myocardial infarction: annual observation

49

A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy, T.M. Ripp, M.A. Manukyan, V.A. Lichikaki, I.V. Zyubanova, E.S. Sitkova, A.M. Gusakova, T.R. Ryabova

Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function

59

A.Yu. Filatova, A.K. Osokina, A.V. Potekhina, I.V. Romasov, T.I. Kotkina, A.M. Shchinova, E.A. Noeva, T.I. Arefieva, E.A. Barabanova, E.V. Merkulov, A.N. Samko, S.I. Provatorov

Analysis of the causes of repeat stenosis of the coronary arteries after elective stenting in patients with stable angina pectoris

ОБЗОРЫ

REVIEWS

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке?

О.М. Драпкина, И.В. Самородская, В.Н. Ларина

Бессимптомная микрогематурия в практике врача-терапевта

Н.Б. Лебедева, В.В. Гофман

Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино

Кальцификация и атеросклероз коронарных артерий

В.А. Вернер, М.В. Мельник, С.А. Князева

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа

Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко, Т.И. Дубровская, Е.А. Нестерова, Е.Ю. Шупенина

Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами

Е.В. Онучина

Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению

О.В. Калюжин, Т.М. Андропова, А.В. Караулов

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19

С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, Д.С. Гайдай, К.Л. Крышень

Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа

66

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century?

71

O.M. Drapkina, I.V. Samorodskaya, V.N. Larina

The asymptomatic microhematuria in the physician's practice

79

N.B. Lebedeva, V.V. Hoffman

Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases

84

E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, Yu.I. Ragino

Calcification and atherosclerosis of the coronary arteries

87

V.A. Verner, M.V. Mel'nik, S.A. Knjazeva

Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes

94

Yu.A. Vasyuk, T.V. Dovzhenko, T.I. Dubrovskaya, E.A. Nesterova, E.Yu. Shupenina

Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders

100

E.V. Onuchina

Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment

108

O.V. Kalyuzhin, T.M. Andronova, A.V. Karaulov

BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic

114

S.K. Zyryanov, O.I. Butranova, D.S. Gaidai, K.L. Kryshen

Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities

Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

С.А. Бойцов^{1,2}, О.М. Драпкина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье изложено современное содержание стратегии высокого риска, которая наряду с популяционной стратегией входит в основу комплекса мер по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска осуществляется на индивидуальном уровне в амбулаторных структурах в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также реализуется в стационарах при выполнении плановых оперативных, в том числе высокотехнологичных вмешательств. Совершенствование данной стратегии в рамках первичного звена здравоохранения предполагает развитие системы кабинетов высокого риска, телемедицинского консультирования, дистанционного мониторинга физиологических параметров на базе создания региональной медицинской информационной системы, а в перспективе – на базе единой вертикально интегрированной медицинской информационной системы. Развитие стратегии высокого риска в рамках стационарной практики происходит посредством дальнейшего тиражирования высоких технологий и внедрения их новых видов.

Ключевые слова: популяционная стратегия, стратегия высокого риска, кабинеты высокого риска, дистанционный мониторинг, телемедицинские консультации

Для цитирования: Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 4–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543

Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases

S.A. Boytsov^{1,2}, O.M. Drapkina³

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article describes the modern content of the high-risk strategy, which, along with the population strategy, forms the basis of a set of measures to reduce mortality from cardiovascular diseases. The high cardiovascular risk strategy is carried out at the individual level in outpatient structures as a part of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, and is also implemented in hospitals when performing elective surgical procedures, including high-tech interventions. Improving this strategy within the framework of primary health care involves the development of a system of high-risk offices, telemedicine consulting, remote monitoring of physiological parameters on the basis of a regional medical information system, and in the future, on the basis of a uniform vertically integrated medical information system. The development of the high-risk strategy as a part of inpatient practice occurs through the further replication of high technologies and the implementation of new types of them.

Key words: population strategy, high-risk strategy, high-risk offices, remote monitoring, telemedicine consulting

For citation: Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 4–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
АССЗ – ССЗ, связанные с атеросклерозом

Современное содержание стратегии высокого сердечно-сосудистого риска

Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска, так же как и популяционная стратегия, сформулированы G. Rose в 1985 г. [1] и являются основой современных подходов к профилактике и лечению неинфекционных, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее эффективной, наименее затратной, но требующей достаточно длительного

времени для достижения результата является популяционная стратегия. Суть этой стратегии заключается в формировании здорового образа жизни населения, что требует необходимого уровня мотивации и обеспечения соответствующих условий. Теоретическое обоснование популяционной стратегии сделано G. Rose, и оно заключается в том, что «среди большого числа людей, подверженных невысокому риску, может возникнуть значительно большее число случаев болезни, чем среди небольшого числа людей, подверженных высокому риску».

Следует подчеркнуть, что популяционная стратегия направлена на все население, в том числе на ту ее часть, которая имеет низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск. К этой категории без учета лиц, имеющих доказанные ССЗ, связанные с атеросклерозом (АССЗ), ориентировочно относятся около 80% взрослого населения в возрасте до 65 лет. С учетом лиц, имеющих доказанные АССЗ, к категории низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска может относиться от 50 до 60% взрослого населения. Планирование и координация мероприятий популяционной стратегии осуществляется структурами общественного здоровья с привлечением различных секторов экономики, всех слоев общества и всех ветвей власти. Эффективность обеих стратегий доказана на опыте большого числа стран [2].

Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска осуществляется на индивидуальном уровне в структурах системы здравоохранения в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Данная стратегия гораздо более затратна, но при правильной организации может дать значительно более быстрый эффект.

Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики заключается в выявлении лиц с высоким риском АССЗ и направлена на предотвращение первых для данного человека случаев АССЗ, таких как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, ишемия нижних конечностей, внезапная сердечная смерть, посредством коррекции их факторов риска. Выделяют четыре степени суммарного риска (низкий, умеренный, высокий и очень высокий), которые в нашей стране, как и во всех европейских странах, рассчитываются по системе SCORE, на основе комбинации таких факторов риска, как пол, возраст, уровень систолического артериального давления, уровень общего холестерина и курение. Точность определения риска составляет около 65%. Быстрое развитие прогностических систем на основе больших баз данных (машинное обучение, искусственный интеллект) в ближайшее время позволит существенно повысить предсказательные способности систем стратификации риска [3].

Выявление факторов риска, расчет степени суммарного сердечно-сосудистого риска и профилактическое консультирование, направленное на их коррекцию, в нашей стране осуществляются в кабинетах медицинской профилактики и участкового терапевта, а с 2012 г. – также в центрах здоровья и в рамках диспансеризации и профилактических осмотров.

Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска в рамках вторичной профилактики в первичном звене здравоохранения заключается в предотвращении или торможении прогрессирования АССЗ, включая профилактику их осложнений – первичных или повторных острых сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), а также аритмии и сердечной недостаточности. Мероприятия вторичной профилактики осуществляются в процессе диспансерного наблюдения в кабинетах участкового терапевта, кардиолога и невролога поликлиники.

К категории лиц, подлежащих мероприятиям вторичной профилактики АССЗ в рамках диспансерного наблюдения, относятся лица с зарегистрированными ССЗ, такими как артериальная гипертензия с поражением органов-мишеней, хронические формы ишемической болезни сердца, перене-

сенные инфаркт миокарда и ишемический инсульт, перенесенные чрескожные или кардиохирургические вмешательства, атеросклеротическое поражение периферических артерий, наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации, сахарный диабет, а также хроническая болезнь почек. Диспансерное наблюдение как реализация стратегия высокого сердечно-сосудистого риска в рамках вторичной профилактики регулируется приказом Минздрава России от 29.03.2019 №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Стратегия высокого сердечно-сосудистого риска в рамках вторичной профилактики осуществляется и в стационарах, в том числе при выполнении плановых оперативных, в том числе высокотехнологичных, вмешательств. Понятия «высокотехнологичные операции» и «высокотехнологичная помощь» в нашей стране сформировались в самом начале первого десятилетия этого столетия. Принадлежность оперативного вмешательства к категории высоких технологий определялась сложностью и высокой стоимостью, и выполнялись такие вмешательства далеко не во всех крупных медицинских организациях. «Первая волна» высоких технологий в сердечно-сосудистой хирургии включала в себя коронарное шунтирование, коронарное стентирование, протезирование клапанов сердца, вмешательства на периферических артериях, операции при нарушениях сердечного ритма, а также имплантацию электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов. К настоящему времени количество выполняемых оперативных вмешательств по некоторым видам высокотехнологичной помощи существенно возросло за счет широкого внедрения этих технологий в практику большого числа медицинских организаций страны. Например, количество операций стентирования коронарных артерий в России увеличилось в 12,5 раза, и данная технология уже выполняется в рамках программы обязательного медицинского страхования. Одновременно появились новые высокие технологии («вторая волна»), такие как эндоваскулярное протезирование аортального клапана (расчетная годовая потребность до 20 тыс. операций) и аорты (расчетная годовая потребность до 7 тыс. операций). На подходе эндоваскулярные операции по коррекции недостаточности митрального и трикуспидального клапанов. Во всех случаях важной составляющей вторичной профилактики является коррекция традиционных факторов риска ССЗ.

Предложения по совершенствованию стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в первичном звене здравоохранения

Выполнение мероприятий популяционной стратегии и стратегии высокого риска в рамках первичной и вторичной профилактики обеспечило не менее 2/3 успеха в снижении смертности от ССЗ на 32% в период с 2008 по 2018 г. Вместе с тем для выполнения задачи по достижению целевых показателей Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» требуется увеличение темпа снижения смертности от ССЗ. Сложность выполнения этой

Контактная информация:

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)414-61-07; e-mail: prof-boytsov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6998-8406

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-6581-4521

задачи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции усугубляется приостановкой диспансеризации и существенным уменьшением количества посещений в рамках диспансерного наблюдения по причинам снижения посещаемости пациентами поликлиник из-за боязни заражения, а также заболеваемости сотрудников поликлиник в условиях не устраненного к настоящему времени кадрового дефицита участковых врачей, кардиологов поликлиник и среднего медицинского персонала.

В условиях обычной практики участкового терапевта в рамках диспансерного наблюдения с активным вызовом пациента в течение рабочей смены он успевает принять в среднем до 5, или до 110 человек в месяц. При численности прикрепленного населения не более 1700 человек этого может быть вполне достаточно, чтобы обеспечить плановое диспансерное наблюдение больных с высоким сердечно-сосудистым риском, требующих вторичной профилактики, которых на участке в среднем насчитывается около 250 человек. В условиях увеличенной нагрузки по причине кадрового дефицита участковых терапевтов и среднего медицинского персонала плановое диспансерное наблюдение существенно страдает. Кардиолог поликлиники не может увеличить число принимаемых пациентов по причине полной загрузки и, главное, выраженного кадрового дефицита.

Для решения задачи предлагается создание в поликлиниках кабинетов высокого сердечно-сосудистого риска, в которых должно осуществляться плановое диспансерное наблюдение наиболее тяжелых больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией, выраженной гиперлипидемией, хронической сердечной недостаточностью, клинически значимыми нарушениями сердечного ритма и больных, требующих контроля международного нормализованного отношения при приеме варфарина, а также пациентов, перенесших чрескожные и кардиохирургические вмешательства. Это могут быть лица главным образом с терапевтических участков, на которых отсутствуют штатные участковые терапевты. В данных кабинетах могут работать опытные участковые терапевты, прошедшие дополнительное тематическое усовершенствование по кардиологии в объеме 72 или 144 ч. Подобная практика с успехом апробирована на базе одной из городских поликлиник Москвы.

Кабинеты высокого риска могут иметь специализированные задачи, такие как диспансерное наблюдение больных

с хронической сердечной недостаточностью [4], в том числе с функцией патронажа на дому силами сестринского персонала. Практика патронажа на дому получает распространение в поликлиниках Москвы.

Значимым резервом повышения эффективности диспансерного наблюдения за пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском является технология дистанционного мониторинга физиологических параметров, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, электрокардиограмма, масса тела, частота дыхательных движений, уровень глюкозы в крови, международное нормализованное отношение. Особую актуальность технологии дистанционного мониторинга и телемедицинских консультаций пациентов на дому (в системе «медицинский работник – пациент») приобретают в условиях эпидемии инфекционных заболеваний.

Методическое сопровождение и телемедицинское консультирование работы кабинетов высокого сердечно-сосудистого риска поликлиник (в режиме «медицинский работник – медицинский работник») должно осуществляться силами кардиологических диспансеров и консультативно-диагностических центров регионов (при их наличии) или кардиологов областных поликлиник. Методическое сопровождение процесса диспансеризации, в том числе работы кабинетов медицинской профилактики, центров здоровья и участковых терапевтов в данной части их функций, осуществляется центрами медицинской профилактики.

При наличии в медицинской информационной системе региона единой электронной медицинской карты поликлиник и стационаров с единой аналитической системой, интегрированной с региональными и федеральными регистрами по отдельным нозологиям, а также при наличии системы поддержки принятия решений все указанные процессы могут быть скоординированы силами центра управления сердечно-сосудистыми рисками [5]. Данный центр может создаваться на базе кардиологических диспансеров или областных больниц, в том числе на первых порах на функциональной основе. Методическое сопровождение работы центров управления сердечно-сосудистыми рисками в соответствующих зонах ответственности должно осуществляться со стороны НМИЦ кардиологии, в перспективе – посредством единой вертикально интегрированной медицинской информационной системы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-8. doi: 10.1093/ije/14.1.32
- Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. *Профилактическая медицина*. 2013;5:9-19 [Boyctsov SA. Mechanisms for reducing mortality from coronary heart disease in different countries of the world. *Preventive medicine*. 2013;5:9-19 (In Russ.)].
- Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., и др. Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Рос. кардиол. журн.* [Nevzorova VA, Plekhova NG, Priseko LG, et al. Machine learning methods in predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases in patients with arterial hypertension (based on the materials of ESSE-RF in the Primorsky Territory). *Russian Journal of Cardiology* (In Russ.)].
- Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020; 60(4):91-100 [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Cardiology*. 2020;60(4):91-100 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1014
- Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Рос. кардиол. журн.* 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

Поступила 19.10.2020

Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике

В.Н. Ларина, Е.В. Федорова, М.П. Михайлузова, М.Г. Головко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить частоту достижения целевого уровня артериального давления (АД) и факторов, на него влияющих, у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Открытое одномоментное сравнительное исследование с участием 64 пациентов с АГ и 47 без АГ в возрасте от 40 до 59 лет. Всем пациентам проводился физикальный осмотр, оценка сердечно-сосудистого риска, суточное мониторирование АД, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Результаты. Пациенты с АГ и группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, табакокурению, перенесенному инфаркту миокарда в анамнезе. 1-я степень АГ имела у 26,6%, 2-я – у 40,6%, 3-я – у 12,5% пациентов. Ожирение выявлено у 24,3% пациентов, и все пациенты с ожирением имели АГ. Балл по шкале SCORE у лиц с АГ составил $4,9 \pm 4,5$, в группе сравнения – $2,3 \pm 2,6$ ($p < 0,001$). Нестенозирующий атеросклероз имелся у 54,8 и 88%, $p = 0,020$, атеросклеротическая бляшка в просвете сосудов – у 45,3 и 12% пациентов с АГ и без АГ соответственно ($p < 0,001$). Постоянно лечились 68,8% пациентов, целевое АД достигнуто у 31,3% пациентов с АГ. Мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,68; 95% доверительный интервал – ДИ 1,68–28,49; $p = 0,007$), ожирение (ОШ 4,78; 95% ДИ 1,14–20,29; $p = 0,033$), сопутствующая патология (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,02–9,37; $p = 0,046$) оказались факторами, негативно влияющими на достижение целевого уровня АД.

Заключение. Целевой уровень АД достигнут у 31,3% амбулаторных пациентов с АГ, в основном у женщин. Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали мужчины, лица с высоким сердечно-сосудистым риском и ожирением. Сопутствующая патология и ожирение негативно, а дислипидемия – позитивно ассоциировались с достижением целевого уровня АД, что необходимо принимать во внимание при разработке мер по профилактике и лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, целевой уровень, пациенты

Для цитирования: Ларина В.Н., Федорова Е.В., Михайлузова М.П., Головко М.Г. Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 7–14. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200586

Problems of insufficient control of target blood pressure levels in the outpatient practice

V.N. Larina, E.V. Fedorova, M.P. Mikhailusova, M.G. Golovko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. Assessment of the frequency of reaching the target level of blood pressure (BP) and the factors affecting it in outpatients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. An open, one-stage, comparative study involving 64 patients with hypertension and 47 without hypertension at the age of 40 to 59 years. All patients underwent physical examination, assessment of cardiovascular risk (CVR), 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography (ECHO), color duplex scanning of brachiocephalic arteries.

Results. Patients with hypertension and comparison groups were comparable in age, sex, smoking, history of myocardial infarction. 1st degree of hypertension was present in 26.6%, 2nd – in 40.6%, 3rd – in 12.5% of patients. Obesity was detected in 24.3% of patients and all patients with obesity had AH. The SCORE score in individuals with hypertension was 4.9 ± 4.5 ; in the comparison group, 2.3 ± 2.6 ($p < 0.001$). Non-stenosing atherosclerosis was present in 54.8% and 88%, $p = 0.020$, and atherosclerotic plaque in the vascular lumen was present in 45.3% and 12% of patients with and without hypertension, respectively ($p < 0.001$). 68.8% were constantly treated, and the target BP was reached in 31.3% of patients with hypertension. Male gender (OR 1.68; 95% CI 1.68–28.49; $p = 0.007$), obesity (OR 4.78; 95% CI 1.14–20.29; $p = 0.033$), concomitant pathology (OR 3.09; 95% CI 1.02–9.37; $p = 0.046$) were negative, and dyslipidemia (OR 0.10; 95% CI 0.01–0.84; $p = 0.033$) was positive, affecting the achievement of the target level of blood pressure.

Conclusion. The target level of blood pressure was achieved in 31.3% of outpatients with hypertension, mainly in women. Among patients who did not reach the target level of blood pressure, men, individuals with high SSR and obesity predominated. Concomitant pathology and obesity are negative, and dyslipidemia was positively associated with the achievement of the target level of blood pressure, which must be taken into account when developing measures for prevention and treatment.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, target level, patients

For citation: Larina V.N., Fedorova E.V., Mikhailusova M.P., Golovko M.G. Problems of insufficient control of target blood pressure levels in the outpatient practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 7–14. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200586

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВУП – величина утреннего подъема

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое АД

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

САД – систолическое АД

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

Введение

Из 7,1 млрд человек, живущих в настоящее время в мире, ежегодно умирают 0,8% человек, от ишемической болезни сердца (ИБС) умирают 7,4 млн человек, от инсульта – 6,7 млн человек. Предположительно из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до 2030 г. ожидается возникновение 23,6 млн смертей ежегодно. ИБС и инсульт не только являются ведущими причинами смерти в мире, но и приводят к ежегодной потере 132 млн лет жизни с поправкой на годы инвалидности [1].

Большинство пациентов (78,5%) имеют более 3 факторов риска ССЗ, сахарный диабет (СД), вовлеченность в патологический процесс органов-мишеней. В условиях глобального старения населения эти данные вызывают тревогу и требуют от мирового медицинского сообщества согласованных усилий для снижения этого бремени. Артериальная гипертензия (АГ) является серьезной медико-социальной проблемой и одним из основных факторов риска развития ССЗ. На сегодняшний день более 1 млрд человек в мире страдают этим недугом, и к 2025 г. ожидается нарастание этой цифры до 1,5 млрд [2].

Эффективность профилактики ССЗ, в том числе и АГ, зависит от своевременной идентификации лиц, имеющих высокий риск развития осложнений или комплекс факторов, которые будут осложнять адекватный контроль артериального давления (АД). Поэтому с учетом этих данных следует уделять внимание тем факторам риска (курение, нездоровое питание, малоподвижный образ жизни), на которые может влиять или изменять их непосредственно сам человек.

За период с 2014 по 2019 г. повысилась осведомленность мужчин и женщин о наличии у них АГ, но, несмотря на появление современных эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов, лечение и достижение целевых значений АГ сохраняется на низком уровне и практически не меняется со временем [3, 4].

Высокая распространенность АГ и ее осложнений, недостаточно адекватный контроль уровня АД у большинства пациентов, особенно наблюдающихся на догоспитальном этапе, требуют дальнейшего изучения факторов, влияющих на достижение целевого уровня АД.

Цель исследования – оценить частоту достижения целевого уровня АД и факторов, на него влияющих, у пациентов с АГ, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Открытое одномоментное сравнительное исследование.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте от 40 до 59 лет, наличие АГ, добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: вторичная АГ; острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес до включения в исследование; постоянная форма фибрилляции предсердий; стадия декомпенсации заболевания с тяжелым течением; беременность и период лактации; неприверженность пациента графику визитов, проводимой терапии и процедурам исследования.

Сведения об авторах:

Федорова Екатерина Владимировна – аспирант, ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-7623-7376

Михайлузова Марина Петровна – доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0003-0271-6726

Головки Милада Геннадиевна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0003-2196-6739

Материалы и методы

В исследование выборочно включены 64 амбулаторных пациента с АГ в возрасте от 40 до 59 ($51,6 \pm 5,2$) лет, среди которых 30 (46,9%) мужчин и 34 (53,1%) женщины ($p=0,569$).

Группу сравнения составили 47 пациентов без АГ [10 (21,7%) мужчин и 37 (78,7%) женщин] в возрасте от 40 до 59 ($51,1 \pm 3,8$) лет. Пациентам проводился сбор жалоб, оценка анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД по методу Короткова. АГ верифицировали при офисном уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и при домашнем измерении АД ($\geq 135/95$ мм рт. ст.) не менее чем при трехкратном измерении на двух руках. АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. подтверждалось не менее чем при двукратном обращении к врачу [5, 6].

Отягощенный семейный анамнез расценивался в случае выявления ССЗ (инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт) у родственников 1-й линии – у женщин моложе 65 лет, у мужчин моложе 55 лет. К регулярно курящим относили лиц, выкуривающих не менее 1 сигареты в день или отказавшихся от курения менее 1 года назад. Индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более рассматривался в качестве критерия ожирения [7]. Физическая активность оценивалась с помощью опросника International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ (www.ipaq.ki.se).

Дислипидемия определялась при превышении значений общего холестерина $>4,9$ ммоль/л, и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л, и/или липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $1,7$ ммоль/л, а также при наличии в анамнезе приема гиполипидемических препаратов.

На основании полученных данных о возрасте, поле, курении, уровне АД и общего холестерина определялся риск ССЗ по шкале Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) [8].

Критерии хронической болезни почек (ХБП): снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [9, 10].

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [11]. Суточная микроальбуминурия (МАУ) диагностировалась при значениях $30\text{--}300$ мг/л.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили по стандартному протоколу с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы, у пациентов с умеренной и тяжелой формами АГ, а также плохой переносимостью данного исследования – с периодичностью измерений 30 и 60 мин соответственно, на приборе Shiller BR-102 plus [12].

Эхокардиографическое исследование проводилось в покое, в стандартных позициях по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986 г.) на аппарате General Electric Vivid 3 согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографистов. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали с последующим учетом веса и индексацией на площадь поверхности тела для определения ИММЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ для женщин [13].

Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось на приборе TOSHIBA Nemio XG SSA-

Контактная информация:

Ларина Вера Николаевна – д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та. Тел.: +7(910)473-35-66; e-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ и группы сравнения

Показатели	Пациенты с АГ (n=64)	Пациенты без АГ (n=47)	p
Возраст, лет	51,6±5,2	51,1±3,8	0,166
Мужской пол, n (%)	30 (46,9)	10 (21,7)	0,195
Женский пол, n (%)	34 (53,1)	37 (78,7)	0,298
Табакокурение, n (%)	14 (21,9)	5 (10,6)	0,365
Отягощенная наследственность, n (%)	41 (64,1)	20 (42,6)	0,027
ИМТ, кг/м ²	30,5±5,4	24,8±2,9	<0,001
Избыточная масса тела, n (%)	26 (40,6)	21 (44,7)	0,816
Ожирение, n (%)	27 (42,2)	0 (0)	<0,001
Ожирение 1-й степени, n (%)	13 (48,1)	0	0,003
Ожирение 2-й степени, n (%)	11 (40,7)	0	0,003
Ожирение 3-й степени, n (%)	3 (11,1)	0	0,362
ИБС, стенокардия напряжения I функционального класса, n (%)	11 (17,2)	5 (10,6)	0,485
ПИК, n (%)	2 (3,1)	0 (0)	0,616
ОНМК/ТИА, n (%)	3 (4,7)	0 (0)	0,361
СД, n (%)	14 (21,9)	5 (10,6)	0,194
ХБП, n (%)	2 (3,1%)	1 (2,1%)	0,164
Дислипидемия, n (%)	50 (78,1)	32 (68,1)	0,332
Гиподинамия, n (%)	31 (48,4)	0 (0)	<0,001
САД, мм рт. ст.	146,6±16,7	121,96±10,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	94,5±9,4	79,5±5,7	<0,001
ЧСС, уд/мин	75,5±12,6	77,3±11,3	0,290

Примечание. ПИК – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

580А. Измерение толщины комплекса интима–медиа сонной артерии выполнялось в продольной плоскости по задней стенке сосуда (на протяжении 1 см в проксимальном направлении от начала синуса). Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях определялась как локальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% в сравнении с окружающими участками, или локальное утолщение стенки более чем на 1,5 мм, или с его протрузией в просвет артерии [14].

Все исследования, включая СМАД, проводились на фоне терапии, которую пациенты уже получали на момент включения в исследование.

Лечение АГ и других заболеваний (ИБС, дислипидемия, СД), осуществлялось согласно современным рекомендациям и не изменялось в течение 1 мес до момента включения в исследование.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 10. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее ± стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределением – медиану и межквартильный размах (25 и 75-й перцентили). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна–Уитни, сравнение качественных признаков – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния признака применялся логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с АГ и группы сравнения представлена в **табл. 1**.

Пациенты с АГ и группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, табакокурению, перенесенному в анамнезе ИМ, острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). I стадию гипертонической болезни имели 12 (18,8%), II – 26 (40,6%), III – 26 (40,6%) пациентов; 1-ю степень АГ – 17 (26,6%), 2-ю степень – 26 (40,6%) и 3-ю степень – 8 (12,5%) пациентов. Длительность АГ составила 4,4±6,8 года.

Среди лиц с АГ высшее образование имели 47 (73,4%), без АГ – 32 (68,1%) пациентов. Менопауза имела у 27 (79,4%) женщин с АГ и у 22 (59,4%) без АГ.

Ожирение выявлено у 24,3% пациентов. Среди пациентов с АГ у каждого второго было ожирение 1 и 2-й степени, у 11% – 3-й степени. Избыточная масса тела имела практически у каждого второго пациента. Все пациенты с ожирением имели АГ: 9 (33,3%) женщин и 18 (66,7%) мужчин. Уровень систолического АД (САД) при наличии ожирения составил 156,11±15,3 мм рт. ст., без ожирения – 139,6±14,2 мм рт. ст., $p < 0,001$, диастолическое АД (ДАД) – 99,0±6,9 и 94,5±9,3 мм рт. ст. соответственно, $p = 0,001$.

Уровень САД (141,7±18,2 мм рт. ст.) и ДАД (89,6±10,1 мм рт. ст.) выше у пациентов с АГ и сопутствующей патологией, чем без сопутствующей патологии (125,4±14,9 мм рт. ст., $p = 0,001$ и 84,9±11,8 мм рт. ст., $p = 0,019$) соответственно.

При оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) средний бал по шкале SCORE у лиц с АГ составил 4,9±4,5, в группе сравнения – 2,3±2,6 ($p < 0,001$). Низкий ССР имелся у 2 (3,1%) пациентов с АГ и у 5 (10,6%) пациентов группы

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Пациенты с АГ (n=64)	Пациенты без АГ (n=47)	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±0,7	4,8±0,7	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,8±1,2	0,9±0,4	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,95	3,4±0,5	0,072
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,6±0,3	0,061
Глюкоза, ммоль/л	5,5±2,1	5,3±0,9	0,585
Гликированный гемоглобин, %	5,9±1,4	5,6±0,6	0,141
Мочевая кислота, мкмоль/л	350,5±114,4	240,8±45,7	<0,001
МАУ, мг/сут	34,3±91,9	11,6±9,5	0,385

Таблица 3. Показатели СМАД у пациентов с АГ и без АГ

Показатели	Пациенты с АГ (n=64)	Пациенты без АГ (n=47)	p
Суточный индекс САД	7,9±5,9	16,1±6,4	<0,001
Dipper, n (%)	21 (32,8)	22 (46,8)	0,194
Non-dipper, n (%)	32 (50)	15 (31,9)	0,087
Over-dipper, n (%)	4 (6,3)	10 (21,3)	0,038
Night-peaker, n (%)	9 (14,1)	0 (0)	0,019
Суточный индекс ДАД	12,9±8,3	20,9±6,5	<0,001
Dipper, n (%)	32 (50)	25 (53,2)	0,889
Non-dipper, n (%)	15 (23,4)	1 (2,1)	0,004
Over-dipper, n (%)	11 (17,2)	21 (44,7)	0,003
Night-peaker, n (%)	6 (9,4)	0 (0)	0,083
ВУП САД, мм рт. ст.	30,8±17,3	24,3±9,3	0,077
ВУП ДАД, мм рт. ст.	23,9±12,1	23,8±12,1	0,468
СУП САД, мм рт. ст.	14,9±11,5	13,8±6,3	0,589
СУП ДАД, мм рт. ст.	10,8±8,3	9,9±4,0	0,879

Примечание. СУП – скорость утреннего подъема.

сравнения ($p=0,225$), умеренный – у 33 (51,6%) и 37 (78,7%), $p=0,006$, высокий – у 17 (26,6%) и 5 (10,9%), $p=0,066$ соответственно, очень высокий – у 7 (10,9%) пациентов с АГ и ни у одного пациента без АГ ($p=0,052$). Пациенты с АГ имели более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты (табл. 2).

Лабораторные показатели сопоставимы в двух исследуемых группах, однако у пациентов с АГ наблюдались выше уровни общего холестерина, ТГ и мочевой кислоты.

Данные СМАД представлены в табл. 3.

ИММЛЖ у лиц с АГ составил $108,8 \pm 22,6$ г/м², без АГ – $92,2 \pm 11,7$ г/м², $p < 0,001$. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у 33 (51,6%) пациентов с АГ и у 10 (21,7%) без АГ ($p=0,002$). Нестенозирующий атеросклероз имелся у 34 (54,8%) и 36 (88%) пациентов ($p=0,020$), атеросклеротическая бляшка в просвете сосудов – у 29 (45,3%) и 5 (12%) пациентов с АГ и без АГ соответственно ($p < 0,001$).

Постоянно терапию принимали 44 (68,8%) пациента с АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 18 (40,9%), блокаторы рецепторов ангиотензина II – 15 (34,1%), блокаторы медленных кальциевых каналов – 11 (25%), диуретики – 16 (36,4%), β -адреноблокаторы – 29 (65,9%), фиксированные комбинации препаратов – 8 (38,1%), статины – 2 (9,5%) пациента. Сахароснижающую терапию применяли 14 (21,9%) пациентов с СД и АГ и 5 (10,6%) пациентов с СД без АГ. Другие лекарственные препараты пациенты без АГ не применяли.

Целевого АД по данным офисного измерения достигли 20 (31,3%) пациентов независимо от лечения (табл. 5).

Моно- и комбинированную терапию принимали 33,3 и 66,7% человек, достигших целевого уровня АД, 4 (11,8%), и 10 (29,4%) – не достигших целевого уровня АД соответственно. Всего 20 (58,8%) пациентов не принимали антигипертензивные препараты.

Показатели СМАД у пациентов с АГ, достигших и не достигших целевого значения АД, представлены в табл. 6.

Две группы сопоставимы по суточному индексу САД и ДАД, хотя среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали лица с профилем «Non-dipper» как по САД, так и по ДАД, в то время как среди пациентов, достигших целевого уровня АД, – с профилем «Dipper». У пациентов, достигших целевого уровня АД, величина утреннего подъема (ВУП) АД была больше, чем у не достигших целевого уровня АД, но показатели были в пределах нормы.

Установлена положительная корреляционная связь между недостижением целевого уровня АД и мужским полом ($p < 0,001$, $r=0,44$), наличием у женщин менопаузы ($p=0,044$, $r=0,113$), ожирением ($p=0,002$, $r=0,38$), фактом наличия сопутствующих заболеваний ($p=0,043$, $r=0,25$), степенью АГ ($p < 0,001$, $r=0,49$) и отрицательная – с дислипидемией ($p=0,012$, $r=-0,31$).

Отмечена корреляционная связь между ожирением и мужским полом ($p=0,006$, $r=0,34$), длительностью АГ ($p=0,028$, $r=0,27$), степенью АГ ($p=0,019$, $r=0,33$), офисным значением САД ($p < 0,001$, $r=0,49$) и ДАД ($p < 0,001$, $r=0,45$). Такие факторы, как мужской пол (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,45–11,98; $p=0,008$), длительность АГ (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,0–1,16; $p=0,041$) и степень АГ (ОШ 2,82; 95% ДИ

Таблица 5. Характеристика пациентов с АГ в зависимости от достижения целевого уровня АД

Показатели	Достигли целевого АД (n=20)	Не достигли целевого АД (n=44)	p
Возраст, лет	51±4,99	52,3±5,2	0,277
Мужской пол, n (%)	3 (15)	27 (61,4)	0,002
Женский пол, n (%)	17 (85)	17 (38,6)	0,002
Табакокурение, n (%)	2 (10)	12 (27,3)	0,221
ИМТ, кг/м ²	26,5±4,7	32,3±4,8	<0,001
Ожирение, n (%)	3 (15)	24 (54,5)	0,007
Сопутствующие заболевания, n (%)	10 (50)	34 (77,3)	0,059
ИБС, n (%)	1 (5)	10 (22,7)	0,166
ПИК, n (%)	0 (0)	2 (4,5)	0,846
ОНМК/ТИА, n (%)	0 (0)	3 (6,8)	0,577
СД, n (%)	1 (5)	13 (29,5)	0,061
ХБП, n (%)	1 (5)	1 (2,7)	0,796
Гиподинамия, n (%)	9 (45)	22 (50)	0,919
Дислипидемия	16 (80)	32 (72,7)	0,622
САД, мм рт. ст.	128±7,1	155,0±12,4	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	84,8±4,9	98,9±7,3	<0,001
ЧСС, уд/мин	72,7±11,2	76,8±13,1	0,473
Общий холестерин, ммоль/л	5,98±1,04	7,5±11,5	0,622
ТГ, ммоль/л	1,6±1,2	1,7±1,2	0,911
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,3±0,4	0,239
ЛПНП, ммоль/л	3,96±1,0	3,7±0,9	0,394
Мочевая кислота, мкмоль/л	318,2±60,2	346,6±131,4	0,567
МАУ, мг/сут	36,9±82,4	32,3±98,2	0,223
ГЛЖ, n (%)	0 (0)	43 (97,7)	<0,001
Шкала SCORE, %	2,5±2,2	5,8±3,6	<0,001
Низкий ССР, n (%)	1 (5)	1 (2,3)	0,846
Умеренный ССР, n (%)	17 (85)	19 (43,2)	0,004
Высокий ССР, n (%)	2 (10)	18 (40,9)	0,029
Очень высокий ССР, n (%)	0 (0)	6 (13,6)	0,203

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 6. Показатели СМАД у пациентов с АГ, достигших и не достигших целевого значения АД

Показатели	Достигли целевого АД (n=20)	Не достигли целевого АД (n=44)	p
Суточный индекс САД	8,1±7,3	8,9±8,8	0,674
Dipper, n (%)	9 (45)	14 (31,8)	0,461
Non-dipper, n (%)	9 (45)	21 (47,7)	0,946
Over-dipper, n (%)	1 (5)	4 (9,1)	0,949
Night-peaker, n (%)	1 (5)	7 (15,9)	0,415
Суточный индекс ДАД	14,1±7,1	14,1±8,9	0,486
Dipper, n (%)	12 (60)	20 (45,5)	0,419
Non-dipper, n (%)	3 (15)	11 (25)	0,568
Over-dipper, n (%)	4 (20)	10 (22,7)	0,935
Night-peaker, n (%)	1 (5)	3 (6,8)	0,781
ВУП САД, мм рт. ст.	38,6±31,7	23,7±11,6	0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31,4±28,6	21,0±10,1	<0,001
СУП САД, мм рт. ст.	15,8±9,2	14,4±10,4	0,946
СУП ДАД, мм рт. ст.	12,5±2,5	10,3±5,9	0,634

1,12–7,08; $p=0,027$) оказались ассоциированы с ожирением у лиц с АГ.

Мужской пол (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,68–28,49; $p=0,007$), ожирение (ОШ 4,78; 95% ДИ 1,14–20,29; $p=0,033$), сопутствующая патология (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,02–9,37; $p=0,046$) оказались факторами, которые негативно влияют на достижение целевого уровня АД.

Обсуждение

В 2014 г. [3], а в последующем в 2019 г. [4] представлены результаты крупнейших российских исследований, посвященных анализу факторов, ассоциируемых с недостаточным контролем АГ у лиц в возрасте 25–64 лет, страдающих АГ.

В 2014 г. анализировалась выборка населения 9 регионов нашей страны с участием 5563 мужчин и 9737 женщин, в 2019 г. – 4 регионов с участием 3 тыс. мужчин и 3714 женщин. Распространенность АГ составила 44% в 2014 г. и 44,2% в 2019 г. Не изменилась за 5 лет и осведомленность пациентов о своем заболевании, которая как в 2014, так и в 2019 г. была выше у женщин (78,9 и 88,3% соответственно) по сравнению с мужчинами (67,5 и 76,4% соответственно). Достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ сохраняется на недостаточно высоком уровне и практически не меняется со временем: у 53,5 и 53,7% женщин и у 41,4 и 42,9% мужчин соответственно в 2014 и 2019 г. В то же время, согласно данным регистров нашей страны, доля пациентов с АГ значительно выше и достигает 70–85% [15, 16], что делает проблему достижения целевого значения АД еще более актуальной.

Согласно нашему исследованию, среди амбулаторных пациентов преобладали лица, имеющие гипертоническую болезнь (ГБ) II и III стадии, АГ 2-й степени. У мужчин, у лиц с ожирением и сопутствующей патологией отмечены более высокие уровни АД по сравнению с лицами без ожирения и сопутствующей патологии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым АГ практически не встречается в изолированном виде и сопряжена с другими заболеваниями и факторами риска [17]. Сочетание метаболических и поведенческих факторов риска влияет на повышение ССР и снижает уровень контроля АГ. Особенно это актуально для амбулаторно-поликлинического этапа, где наблюдаются большинство пациентов с АГ, которые имеют высокий и очень высокий ССР.

Согласно нашему исследованию, целевого АД достигли лишь 31,3% амбулаторных пациентов. Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали мужчины (61,4%), лица с ГБ III стадии (54,5%) и АГ 2-й степени (59,1%), высоким и очень высоким ССР (40,9%), ожирением (54,5%) и ГЛЖ (97,7%).

На основании данных эпидемиологических и наблюдательных исследований определены факторы риска, усугубляющие течение многих ССЗ, среди которых выделены немодифицируемые и модифицируемые, к которым отнесены малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела и ожирение. По нашим данным, отягощенную наследственность по ССЗ имели 64,1%, дислипидемию – 75%, ожирение – 42,2% пациентов с АГ, малоподвижный образ жизни вели 48,4% пациентов, курил каждый 5-й пациент, что согласуется с данными других исследователей.

Результаты работы Т.В. Камышовой, в которой приняли участие 300 пациентов с АГ длительностью 3,65 года, медиана возраста 54 года, отягощенный семейный анамнез установлен у 19,7%, табакокурение – у 37,7%, малоподвиж-

ный образ жизни – у 64,3%, дислипидемию – у 89,3%, ожирение – у 28,3% пациентов, сочетание разнообразных факторов риска – у большинства пациентов с АГ [18].

Исследование ЭССЕ-РФ показало, что более чем у 50% взрослого населения нашей страны имеется повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП, а доля лиц с ожирением увеличивается с возрастом [4]. Связь АГ и ожирения подтверждена во многих исследованиях, а в исследовании ЭССЕ-РФ показано, что у лиц с нормальной массой тела АГ выявлялась у 32,9 и у 26,0%, с избыточной массой тела – у 45,8 и 38,5%, с ожирением 3-й степени – у 71,9 и 67,8% мужчин и женщин соответственно [19].

Данные амбулаторно-поликлинического регистра (проспективное наблюдательное исследование ПРОФИЛЬ-ИМ) свидетельствуют о наличии АГ у 73,8% пациентов до перенесенного острого ИМ. Наиболее часто у пациентов с АГ встречались дислипидемию и ИБС, а факторами, негативно влияющими на прогноз у пациентов с АГ, перенесших ИМ, оказались возраст, курение и избыточное потребление алкоголя. Гиперхолестеринемия у такой категории пациентов ассоциировалась с положительным прогнозом, что, возможно, объясняется приверженностью пациентов гиполлипидемической терапии, которую они ранее получали, и нахождением этого показателя под контролем [20].

Дислипидемию и ассоциированные с ней ССЗ представляют глобальную медицинскую проблему, поскольку являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности. В результате эпидемии ожирения, дислипидемии и СД во многих странах мира, включая и нашу страну, меняется фенотип современного пациента, что необходимо принимать во внимание при разработке мер по профилактике и лечению [21].

Согласно нашим данным, ожирение имело у 24,3% амбулаторных пациентов независимо от наличия у них АГ, и все пациенты с ожирением имели АГ. Мужской пол (ОШ 4,2; $p=0,008$), длительность АГ (ОШ 1,08; $p=0,041$) и высокая степень АГ (ОШ 2,82; $p=0,027$) оказались в тесной ассоциации с наличием ожирения у лиц с АГ.

Результаты регистра РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний) с участием 3690 больных в возрасте 66,1 года с АГ, ИБС, ХСН, фибрилляцией предсердий и их сочетаниями также показали, что у больных с ранним развитием ССЗ значимо чаще выявлялось ожирение [22]. Аналогичные данные представлены в работах и других исследователей [23–25].

Следует отметить, что в нашем исследовании наличие сопутствующей патологии (ОШ 3,09; $p=0,046$) и ожирения (ОШ 4,78; $p=0,033$) негативно ассоциировалось с достижением целевого уровня АД.

АГ и атеротромбоз являются не только ведущими причинами разных сердечно-сосудистых катастроф, но и системными заболеваниями, увеличивающими поражение других органов и систем, что мы и наблюдали на примере пациентов, включенных в исследование. СД имелся у 21,9%, ХБП – у 29,7%, ИБС – у 17,2%, комплексная сопутствующая патология – у 68,8% амбулаторных пациентов с АГ.

А. Varshney и соавт. также рассматривают АГ и атеротромбоз как ведущие причины возникновения различных ССЗ. Кроме того, авторы по результатам своих исследований сделали вывод, что для определения оптимального целевого уровня АД в этой уязвимой популяции пациентов необходимы дальнейшие специальные исследования [26].

Ключевыми стратегиями лечения на любой стадии ССЗ и на любом этапе и уровне оказания медицинской помощи являются информирование населения о факторах риска, их

раннее выявление и коррекция. Причем коррекция факторов риска ССЗ должна осуществляться не за счет экстренной помощи и дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств, а за счет долгосрочного управления ССР в группах наиболее распространенных заболеваний и с высоким риском неблагоприятных событий, что можно проводить в амбулаторных условиях [27].

Средний балл по шкале SCORE у лиц с АГ был выше (4,9), чем в группе сравнения (2,3, $p < 0,001$). Низкий ССР имелся у 3,1%, умеренный – у 51,6%, высокий и очень высокий – у 37,5% пациентов с АГ, что вполне закономерно.

Так, доля лиц высокого и очень высокого ССР у лиц в возрасте 25–64 лет нашей страны составляет 31,3%, а с возрастом отмечается ее увеличение до более чем 72% [28].

Согласно данным Т.В. Камышовой и соавт., при неосложненной АГ значение ССР соответствует 5,72 балла, а наиболее многочисленную группу составляют лица с умеренным (43,3%) и высоким/очень высоким риском (46%) [18].

При лечении пациента с АГ помимо контроля уровня АД, выявления факторов риска, оценки ССР необходимо уделять внимание поражениям органов-мишеней, в том числе протекающим бессимптомно, поскольку в последние годы пересмотрены данные об их прогностическом вкладе. Современные ультразвуковые методы исследования позволяют уже на догоспитальном этапе с высокой точностью диагностировать как доклинические изменения артерий, так и выраженные изменения, к примеру стеноз высокой степени, окклюзия, расслоение. Согласно нашим данным, нестенозирующий атеросклероз имелся у 54,8%, атеросклеротическая бляшка в просвете сосудов – у 45,3% пациентов с АГ, что свидетельствует о важности выявления данных отклонений, поскольку субклинические маркеры лучше, чем факторы риска, прогнозируют риск, позволяют лучше классифици-

ровать пациентов по степени риска и более обоснованно подойти к выбору профилактики и лечения [29].

Независимо от достижения целевого АД пациенты сопоставимы по суточному индексу САД и ДАД, включая показатели ночного АД. Среди не достигших целевого АД преобладали лица с профилем «Non-dipper», среди достигших – «Dipper», хотя статистически значимой разницы получено не было. Более высокие показатели ВУП АД у пациентов, достигших целевого уровня АД, свидетельствуют о его компенсаторном физиологическом нарастании и отражают эффективность терапии [30, 31].

Заключение

Среди амбулаторных пациентов в возрасте 51,6 года преобладали лица с ГБ II и III стадии, АГ 2-й степени с уровнем САД 146,6 мм рт. ст., ДАД – 94,5 мм рт. ст. Целевой уровень АД достигнут у 31,3% амбулаторных пациентов, в основном у женщин. Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали мужчины, лица с ГБ III стадии, высоким ССР и ожирением. Сопутствующая патология и ожирение негативно ассоциировались с достижением целевого уровня АД, что необходимо принимать во внимание при разработке мер по профилактике и лечению.

Оценивая перспективы достижения целевого значения АД, следует отметить, что при лечении пациента с АГ помимо контроля уровня АД, выявления факторов риска, оценки ССР необходимо уделять внимание поражениям органов-мишеней, в том числе протекающим бессимптомно, поскольку в последние годы пересмотрены данные об их прогностическом вкладе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global, regional, and national disability – adjusted life years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3
- Bossone EB, Ranieri B, Coscioni E, Baliga RR. Community health and prevention: It takes a village to reduce cardiovascular risk! Let us do it together! *Eur J Prevent Cardiol*. 2019;26(17):1840–2. doi: 10.1177/2047487319867505
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):5–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):5–14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–66 [Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;15(4):450–66 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». *Кардиологический вестник*. 2015;1:3–30 [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Russian Cardiology Bulletin*. 2015;1:3–30 (In Russ.)].
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник ВолГМУ*. 2017;1:134–40 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and prospects. *Vestnik VolGMU*. 2017;1:134–40 (In Russ.)].
- Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 2017:1–288 [Bubnova MG, Drapkin OM, Gavrilova NE, et al. National Recommendations for Cardiovascular Prevention. 2017:1–288 (In Russ.)].
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National Recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and approaches to treatment. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115 (In Russ.)].
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Клиническая нефрология*. 2014;2:4–29 [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardionephroprotection strategies. *Clin Nephrol*. 2014;2:4–29 (In Russ.)].

11. Willis K, Cheung M, Slifer S, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-163.
12. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. 2007. С. 6-72 [Rogoza AN, Oshepkova EV, Tsagareishvili EV, Gorieva SB. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement to diagnose arterial hypertension and evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy. Grant for Doctors. 2007; p. 6-72 (In Russ.)].
13. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
14. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. 2015 [Kulikov VP. Basics of ultrasonic examination of vessels. 2015 (In Russ.)].
15. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(1):81-6 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):81-6 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-81-86
16. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016;56(4):16-24 [Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Cardiology.* 2016;56(4):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
17. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(1):4-7 [Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):4-7 (In Russ.)]. doi: 10.1234/1819-6446-2015-1-4-7
18. Камышова Т.В., Сарычева А.А., Саргсян В.Д., и др. Реклассификации риска у пациентов, впервые обратившихся к врачу с несложненной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(6):19-25 [Kamyshova TV, Sarycheva AA, Sargsyan VD, et al. Reclassification of risk in patients who first applied to a doctor with undisputed arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):19-25 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-19-25
19. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):123-30 [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):123-30 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
20. Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда: оценка влияния артериальной гипертензии на отдаленные исходы болезни. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(5):706-12 [Sichinava DP, Kalaydzhyan EP, Kutishenko NP, Martsevich SY. Outpatient Register of Patients with Acute Myocardial Infarction: Assessment of the Hypertension Impact on Long-term Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):706-12 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-706-712
21. Ойноктинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., и др. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевической терапии красным дрожжевым рисом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(6):88-98 [Oinotkinova OS, Nikonov EL, Kryukov EV, et al. Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):88-98 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-88-98
22. Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(6):99-106 [Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-99-106
23. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертензией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2018;90(9):8-14 [Oshepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Features of the clinics and treatment of patients with obesity and hypertension (according to the National register of arterial hypertension). *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):8-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20180908-14
24. Ozturk S, Baltaci D, Turker Y, et al. Effects of the degree of obesity on achieving target blood pressure and metabolic deterioration in obese individuals: a population-based study. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):531-9. doi: 10.1159/000355733
25. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Намазова Г.А. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? *Российский кардиологический журнал.* 2019;(9):14-21 [Vasyuk YA, Shupenina EY, Yuschuk EN, Namazova GA. Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: can this comorbid pathology be effectively controlled? *Rus J Cardiol.* 2019;(9):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-14-21
26. Varshney A, Steg PG, Elbez Y, et al. Examining the applicability of SPRINT in patients with subclinical or established atherothrombotic disease: A REACH registry analysis. *Int J Cardiol.* 2017;243:95-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.104
27. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Rus J Cardiol.* 2019;(11):69-82 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
28. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(4):29-37 [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):29-37 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
29. Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaia EV, et al. Subclinical target organ damage in subjects with different components of metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(5):421-6. doi: 10.1080/10641963.2017
30. Jones H, Atkinson G, Leary A, et al. Reactivity of ambulatory blood pressure to physical activity varies with time of day. *Hypertension.* 2006;47(4):778-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149
31. Wu Q, Qu J, Yin Y, et al. Morning hypertension is a risk factor of macrovascular events following cerebral infarction: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(34):e12013. doi: 10.1097/MD.00000000000012013

Поступила 23.01.2020

Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени

А.С. Родина¹, М.Э. Шубина¹, И.В. Курбатова², Л.В. Топчиева², О.П. Дуданова¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

²Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр "Карельский научный центр"» Российской академии наук, Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель. Оценка печеночно-клеточного повреждения и иммунного воспаления при разных формах алкогольной болезни печени (АБП). **Материалы и методы.** Обследованы 104 больных АБП: 15 (14,4%) стеатозом печени (СП), 19 (18,3%) стеатогепатитом и 70 (67,3%) циррозом печени (ЦП); мужчин 50 (48,1%), женщин 54 (51,9%); возраст – 45,7±8,4 года. Выполнялись традиционные клинико-лабораторные, инструментальные исследования, иммуноферментным анализом определялись уровни фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18), цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1β, фактора некроза опухоли α (TNF-α), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8. Контрольную группу составили 39 здоровых лиц: мужчин – 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%), возраст – 48,5±8,3 года.

Результаты. При СП отмечалось увеличение уровня ФЦК-18 при нормальной активности аминотрансфераз, увеличивалось содержание TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-8 и снижался уровень ИЛ-4 по сравнению с таковыми у здоровых лиц. При стеатогепатите отмечались трехкратный по сравнению со СП рост аминотрансфераз и ФЦК-18, а также увеличение уровня медиаторов воспаления, в большей степени – ИЛ-6, в меньшей степени – ИЛ-8, TNF-α, снижение ИЛ-4, ИЛ-1β сохранялся на том же уровне. При ЦП фиксировался дальнейший рост ФЦК-18, достоверно более выраженный, чем увеличение аспаратаминотрансферазы, и продолжалось увеличение цитокинов – в одинаковой степени уровня ИЛ-6 и ИЛ-8, в меньшей степени – ИЛ-1β и TNF-α, снижался уровень ИЛ-4.

Заключение. При прогрессировании АБП от СП до стеатогепатита печеночно-клеточное повреждение осуществлялось в одинаковой степени выраженными процессами некроза и апоптоза гепатоцитов, при развитии ЦП повреждение паренхимы происходило преимущественно за счет апоптоза гепатоцитов. Иммуновоспалительный процесс прогрессивно нарастал от стадии СП до ЦП, наибольшую динамику при этом претерпевали ИЛ-6 и ИЛ-8. ФЦК-18 могут служить неинвазивным маркером печеночно-клеточного повреждения, а ИЛ-6 и ИЛ-8 – маркерами иммунного воспаления при АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, печеночно-клеточное повреждение, апоптоз, фрагменты цитокератина-18, интерлейкины, воспаление

Для цитирования: Родина А.С., Шубина М.Э., Курбатова И.В. и др. Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 15–19. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200587

Hepatocellular damage and inflammation in various forms of alcoholic liver disease

A.S. Rodina¹, M.E. Shubina¹, I.V. Kurbatova², L.V. Topchieva², O.P. Dudanova¹

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

²Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Aim. The aim of the study was to evaluate hepatocellular damage and immune inflammation in various forms of alcoholic liver disease (ALD).

Materials and methods. 104 patients with ALD were examined: 15 (14.4%) with liver steatosis (LS), 19 (18.3%) with steatohepatitis and 70 (67.3%) with liver cirrhosis (LC); men 50 (48.1%), women 54 (51.9%); age – 45.7±8.4 years. Traditional clinical, laboratory, instrumental studies were performed, the levels of fragments of cytokeratin-18 (FCK-18), cytokines – IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-6, IL-8 were determined by ELISA. The control group consisted of 39 healthy individuals: men – 20 (51.2%), women – 19 (48.7%), age – 48.5±8.3 years.

Results. In LS, an increase in the level of FCK-18 was noted with normal aminotransferase activity, the content of TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-8 increased and the level of IL-4 decreased compared to those in healthy individuals. In steatohepatitis, a triple increase in aminotransferases and FCK-18 was observed compared with LS, as well as an increase in the level of inflammatory mediators, to a greater extent – IL-6, to a lesser extent – IL-8, TNF-α, a decrease in IL-4, IL-1β remained at the same level. In LC, there was a further increase in FCK-18, significantly more pronounced than an increase in AST, and the increase in cytokines continued – to the same extent, the levels of IL-6 and IL-8, to a lesser extent – IL-1β and TNF-α, and the level of IL-4.

Conclusion. With the progression of ALD from LS to steatohepatitis, hepatic cell damage was carried out by equally pronounced processes of hepatocyte necrosis and apoptosis, with the development of cirrhosis of the liver, parenchyma damage occurred mainly due to hepatocyte apoptosis. The immuno-inflammatory process progressively increased from the stage of LS to LC with IL-6 and IL-8 undergoing the greatest dynamics. FCK-18 can serve as a non-invasive marker of hepatic cell damage, and IL-6 and IL-8 – markers of immune inflammation in ALD.

Keywords: alcoholic liver disease, hepatic cell damage, apoptosis, fragments of cytokeratin-18, interleukins, inflammation

For citation: Rodina A.S., Shubina M.E., Kurbatova I.V., et al. Hepatocellular damage and inflammation in various forms of alcoholic liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 15–19. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200587

АБП – алкогольная болезнь печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза
ИЛ – интерлейкин
СГ – стеатогепатит

СП – стеатоз печени
СРП – С-реактивный протеин
ФЦК-18 – фрагменты цитокератина-18
ЦП – цирроз печени
TNF-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) представлена различными клиническими формами или стадиями заболевания: стеатозом печени (СП), стеатогепатитом (СГ), циррозом печени (ЦП) и особо тяжелой формой, связанной с алкогольным эксцессом, острым алкогольным гепатитом [1, 2]. Ведущую роль в механизмах прогрессирования АБП отводится фиброзу, но данный процесс является вторичным, а начинается заболевание с печеночно-клеточного повреждения и иммунного воспаления, в связи с чем важной задачей остается ранняя и точная диагностика печеночно-клеточной гибели и воспаления. Алкоголь и его метаболиты оказывают повреждающее действие на печеночные клетки, вызывая дисфункцию органелл, окислительный стресс, образование модифицированных белков и липидов, разрушение мембран и цитоскелета клетки, приводя к некрозу и апоптозу гепатоцитов. При этом образуются так называемые DAMP-структуры, распознаваемые купферовскими клетками, эндотелиальными синусоидальными, дендритными клетками и другими иммунокомпетентными клетками, которые в избытке представлены в печени. Кроме того, продукты кишечной бактериальной флоры (РАМР-структуры) в условиях повышенной под действием алкоголя проницаемости слизистой оболочки кишки также вызывают активацию toll-рецепторов иммунных клеток и самих гепатоцитов. Активация toll-рецепторов через систему внутриклеточных сигналов способствует транскрипции генов провоспалительных цитокинов и синтезу таких медиаторов воспаления, как интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF- α), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, и других цитокинов. Достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов алкогольного повреждения печени, изучены особенности изменения традиционных маркеров клеточного некроза, но до настоящего времени менее ясной остается роль апоптоза гепатоцитов в развитии АБП. Одним из сывороточных маркеров апоптоза эпителиальных клеток является цитокератин-18, фрагменты которого освобождаются в кровь при разрушении промежуточных микрофиламентов клетки под действием каспаз. В литературе крайне мало информации о клинической и диагностической роли фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) при АБП. Так, в единственной найденной нами работе французских авторов сообщается об увеличении содержания ФЦК-18 при АБП по мере прогрессирования фиброза и наличии корреляции ФЦК-18 с уровнем экспрессии TNF- α и трансформирующего фактора роста β в печени [3].

Известно иммуномодулирующее действие алкоголя, но эффект его в разных клинических ситуациях неоднозначен, поэтому до сих пор остается актуальной проблема изучения воздействия алкоголя на состояние иммунитета, особенно

быстрореагирующего врожденного иммунитета, при алкогольном поражении печени [4]. Исследователи находят рост концентрации цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) при АБП [5–7]. В то же время имеются и противоположные мнения об иммунодепрессивном действии алкоголя и снижении цитокинов у лиц, употребляющих алкоголь [8–12]. Недостаточные данные о значении апоптоза гепатоцитов при АБП, а также противоречивые данные о цитокиновом воспалительном балансе при алкогольной интоксикации определяют необходимость изучения данной актуальной проблемы гепатологии.

Цель исследования – оценка печеночно-клеточного повреждения и иммунного воспаления при разных формах АБП.

Материалы и методы

Обследованы 104 больных АБП: 15 (14,4%) СП, 19 (18,3%) СГ и 70 (67,3%) ЦП. Мужчин – 50 (48,1%), женщин – 54 (51,9%), средний возраст обследованных составил 45,7 \pm 8,4 года. Диагноз АБП устанавливался на основании комплекса анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных данных. Факт регулярной алкогольной интоксикации подтверждался с помощью шкалы CAGE и при наличии алкогольных стигматов (контрактуры Дюпоитрена, гипертрофии околушных желез, симптома «бананоты», признаков полинейропатии), лабораторных данных: высокого уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), лейкоцитоза, макроцитарной анемии, преобладания аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой – АЛТ (анализатор Random Access F-15, Biosystems, Испания). Для исключения неалкогольной жировой болезни печени использовали шкалу ANI (Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayo-model10.html>). Также у всех пациентов исключен вирусный, лекарственный и аутоиммунный генез поражения печени. СП диагностировали по данным абдоминальной сонографии (аппарат Vivid Pro-7, General Electric, США) при увеличении эхогенности печени, превышающей эхогенность селезенки и почки, а также по данным мультиспиральной компьютерной томографии (аппарат GE HiSpeed CT/e Plus, General Electric, США) при уменьшении плотности печени <40 Ед Хаунсфилда, нормальном уровне аминотрансфераз или не превышающем 1,5 нормы. СГ диагностировали при усилении эхогенности печени, увеличении уровня аминотрансфераз более 1,5 норм, наличии лабораторных показателей воспаления – увеличении скорости оседания эритроцитов, С-реактивного протеина (СРП), лейкоцитоза. ЦП диагностировали на основании комплекса клинико-лабораторных, сонографических, эзофагогастроскопических данных, результатов доплерографического исследования портального кровотока. Не вошли в исследование пациенты с острым алкогольным гепатитом, осложненным ЦП, острыми и хроническими бактериальными и вирусными инфекциями. Оценивались функциональные печеночные тесты, гемограмма, определялся уровень ФЦК-18 (тест-системы TPS ELISA, Biotech, Швеция), уровень ИЛ-1 β («Интерлейкин-1 бета-

Сведения об авторах:

Родина Алиса Сергеевна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. ORCID: 0000-0001-6311-3772

Шубина Марина Эдуардовна – доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. ORCID: 0000-0002-4272-9612

Курбатова Ирина Валерьевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. генетики ИБ ФГБУН ФИЦ КарНЦ. ORCID: 0000-0001-7620-7065; Scopus ID: 6603406315

Топчиева Людмила Владимировна – к.б.н., вед. науч. сотр. лаб. генетики ИБ ФГБУН ФИЦ КарНЦ. ORCID: 0000-0001-8697-2086; Scopus ID: 15137309400

Контактная информация:

Дуданова Ольга Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. Тел.: +7(921)701-77-02; e-mail: odudanova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2613-5694; Scopus ID: 6603343207

Функциональные печеночные тесты, маркер апоптоза гепатоцитов, ИЛ при разных формах АБП и у здоровых лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=39)	СП (n=15)	СГ (n=19)	ЦП (n=70)
АЛТ, Ед/л	19,5±3,5	27,6±9,5*†	71,4±33,4*#	65,3±53,5*#
АСТ, Ед/л	22,4±2,1	23,4±2,1†°	82,2±29,1*#°	126,5±48,5*#†
ФЦК-18, Ед/л	69,9±18,3	128,7±20,1*†°	367,8±20,1*#°	1592,2±32,3*#†
Билирубин, мкмоль/л	13,2±3,4	18,5±5,9†°	31,5±17,9*#°	201,4±68,3*#†
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,1±2,3	3,7±3,8†°	11,0±5,6*#°	84,6±19,7*#†
Щелочная фосфатаза, Ед/л	132,6±14,3	189,6±51,7†°	278,3±92,1*#	247,6±21,6*#
ГГТП, Ед/л	32,6±4,1	96,8±7,5*†°	289,7±69,2*#	236,0±27,5*#
Альбумин, г/л	42,0±3,1	43,0±2,3°	42,9±4,8°	27,8±5,9*#†
Протромбин, %	101,9±3,9	102,7±2,2°	101,5±4,2°	52,0±18,9*#†
Холестерин, ммоль/л	4,9±0,7	5,6±0,9†°	4,9±0,8#°	3,7±0,6*#†
СРП, мг/л	2,1±1,2	3,7±0,9*†°	14,5±3,9*#	11,4±5,2*#†
ИЛ-1β, пг/мл	3,2±1,2	4,8±0,9*°	4,8±1,2*°	6,9±2,3*#†
ИЛ-4, пг/мл	7,7±0,9	4,2±0,2*†°	3,3±0,3*#°	2,6±0,4*#†
ИЛ-6, пг/мл	1,6±1,4	5,9±1,9*†°	17,4±2,4*#°	47,4±9,6*#†
ИЛ-8, пг/мл	5,8±3,4	8,39±1,2*†°	12,0±4,1*#°	32,0±5,3*#†
TNF-α, пг/мл	4,2±1,4	8,9±1,3*†°	12,6±3,6*#°	16,9±4,4*#†

Примечание. Достоверная разница ($p < 0,05$ согласно критерию U Вилкоксона–Манна–Уитни) по сравнению: *с контрольной группой; #с группой СП; †с группой СГ; °с группой ЦП.

ИФА-Бест»), TNF-α (набор), ИЛ-4 («Интерлейкин-4-ИФА-Бест»), ИЛ-6 («Интерлейкин-6-ИФА-Бест»), ИЛ-8 («Интерлейкин-8-ИФА-Бест») [«Вектор-Бест», Россия] на анализаторе Sunrise (Tecan, Швейцария). Контрольную группу составили 39 здоровых лиц: мужчин – 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%), возраст – 48,5±8,3 года (19–65). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения StatGraphics 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Рассчитывались средние значения показателей (M), отклонения (m), разница в группах оценивалась непараметрическим методом Вилкоксона–Манна–Уитни. Коррелятивные связи оценивались методом Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

При СП уровень аминотрансфераз, билирубина, альбумина, протромбина и холестерина не превышал референтных значений, достоверно возростал лишь уровень ФЦК-18 и ГГТП (см. таблицу). Уже на этой ранней стадии развития АБП отмечалось появление маркеров иммунновоспалительного синдрома: увеличивались по сравнению со здоровыми лицами уровни СРП, ИЛ-1β, TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-8, а ИЛ-4, напротив, снижался.

При СГ по сравнению со СП возрастали маркеры некроза – АЛТ и АСТ, а также маркер апоптоза – ФЦК-18, уровень роста этих показателей являлся практически одинаковым – в 3,0 и 3,1 раза соответственно. Синтетическая функция гепатоцитов при СГ сохранялась на нормальном уровне, а воспалительные биомаркеры существенно превышали таковые при СП, особенно значимым был рост ИЛ-6 – в 4,4 раза, в меньшей степени – ИЛ-8 и TNF-α, не изменялся уровень ИЛ-1β, а содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4, напротив, снижалось.

При ЦП закономерно отмечалась значительная отрицательная динамика со стороны практически всех показателей воспаления и функционального состояния гепатоцитов, за исключением АЛТ. Активность АЛТ при ЦП снижалась, а

АСТ возрастала, что типично для конечной стадии развития АБП. Отмечался значительный рост ФЦК-18 – в 4,0 раза по сравнению со СГ, свидетельствуя о преобладающей роли апоптоза гепатоцитов, в то время как лизис клеток уменьшался. Динамика маркеров воспаления при ЦП по сравнению со СГ была менее выраженной, чем таковая маркеров печеночно-клеточного повреждения: увеличивался уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 – в 2,7 раза, ИЛ-1β, TNF-α – в 1,3 раза. Динамика роста ИЛ-1β была незначительной, а уровень ИЛ-4 продолжал снижаться. О дисфункции гепатоцитов свидетельствовало падение уровня альбумина, СРП, протромбина и холестерина.

Отмечалась достоверная корреляция маркеров гепатоцитарного повреждения друг с другом и с цитокинами. Уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с АСТ – $r=0,62$ ($p < 0,01$), билирубином – $r=0,57$ ($p < 0,01$) и АЛТ – $r=0,51$ ($p < 0,05$), цитокинами – ИЛ-6 – $r=0,44$ ($p < 0,05$), ИЛ-8 – $r=0,41$ ($p < 0,05$) и обратно коррелировал с протромбином – $r=-0,51$ ($p < 0,05$). Уровень АСТ коррелировал с ИЛ-6 – $r=-0,42$ ($p < 0,05$), АЛТ – с уровнем ИЛ-8 – $r=0,41$ ($p < 0,05$). ИЛ-8 и ИЛ-6 прямо коррелировали с СРП – $r=0,68$ ($p < 0,05$) и $r=0,47$ ($p < 0,05$) соответственно, с билирубином – $r=0,45$ ($p < 0,05$) и $r=0,46$ ($p < 0,05$), обратно – с холестерином – $r=-0,55$ ($p < 0,05$) и протромбином – $r=-0,51$ ($p < 0,05$) соответственно, а также прямо коррелировали друг с другом $r=0,47$ ($p < 0,05$). Выявлялась корреляционная связь между TNF-α и уровнем ФЦК-18 – $r=0,44$ ($p < 0,05$). Цитокины коррелировали между собой – ИЛ-6 с ИЛ-8 – $r=0,47$ ($p < 0,05$), с TNF-α – $r=0,47$ ($p < 0,05$).

Обсуждение

Нами обнаружен значительный рост маркера апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18 – по мере прогрессирования и утяжеления АБП от СП до СГ и ЦП. В отличие от аминотрансфераз, уровень которых при СП не отличался от такового у здоровых лиц, концентрация ФЦК-18 достоверно возрастала по сравнению со здоровыми донорами и продолжала увеличиваться при СГ, достигая максимального уровня при ЦП,

когда активность АЛТ уменьшалась. Такой диссонанс между показателями гепатоцитарного некроза и апоптоза мог быть обусловлен тем фактом, что при ЦП рост ФЦК-18 осуществлялся не только за счет апоптоза зрелых гепатоцитов, масса которых при ЦП уменьшалась, но и за счет гибели регенерирующих молодых незрелых прогениторных клеток, в которых еще не содержатся аминотрансферазы – ферменты, участвующие в процессе трансаминирования, но уже экспрессируются гены ФЦК-18, и в структуре клетки уже имеются промежуточные микрофиламенты [13, 14]. В условиях перестройки сосудистой сети и развивающейся гипоксии молодые клетки погибали путем апоптоза, не достигнув функциональной зрелости, в связи с чем уровень ФЦК-18 растет, а концентрация цитоплазматических ферментов не увеличивается.

Несмотря на то, что апоптоз является более щадящим видом клеточной гибели, при котором не происходит такой воспалительной реакции со стороны окружающей стромы, активация купферовских клеток и других стромальных клеток все же происходит, о чем свидетельствовали значительный рост концентрации провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6 и ИЛ-8, у обследованных больных и прямая связь их с уровнем ФЦК-18. Связано это с тем, что во время апоптоза происходит экспрессия на мембране гепатоцитов сигнальных молекул, которые распознаются купферовскими клетками, и последние фагоцитируют апоптозные тельца, секретируя провоспалительные цитокины, хемокины, привлекающие из циркуляции моноциты и нейтрофилы в печень. При всех формах АБП максимальный рост среди всех ИЛ отмечался со стороны ИЛ-6, уровень его возрастал в 10 раз при ЦП по сравнению со СП. Менее выраженным был рост концентрации ИЛ-8 – в 4,5 раза при ЦП по сравнению со СП, но он тесно коррелировал с СРП, подтверждая свою роль в развитии воспаления.

Содержание TNF- α при всех формах АБП превышало норму, но динамика его была незначительной: уровень данного цитокина возрастал в среднем в 2 раза при ЦП по сравнению со СП. В то же время уровень TNF- α позитивно коррелировал с содержанием ФЦК-18, подтверждая свою роль в развитии апоптоза гепатоцитов.

Уровень других цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-4 – изменялся по мере прогрессирования АБП менее значительно. Как известно, ИЛ-1 β секретируется одним из первых провоспалительных цитокинов под действием каспазы-1, освобождающейся при активации инфламмосом, инициируя рекрутинг иммунных клеток в очаг повреждения, уступая роль другим цитокинам в последующем развитии воспалительного процесса [15]. Имеются данные о роли ИЛ-1 β в развитии острого алкогольного гепатита и острой печеночной недостаточности в эксперименте на животных [15].

Противовоспалительный ИЛ-4 секретируется иммунными клетками с защитной ограничительной функцией, но уровень его у обследованных больных всеми формами АБП был ниже, чем у здоровых лиц, и не мог эффективно контролировать некротически-воспалительный процесс. Патогенетическая и диагностическая роль ИЛ-4, по нашим данным, несущественна. Некоторые авторы выявляли рост ИЛ-4 при остром алкогольном гепатите, хотя и не находили его связи со смертностью от данной патологии [16].

В отношении ИЛ-6 существуют различные мнения: с одной стороны, ИЛ-6 рассматривается как провоспалитель-

ный цитокин, с другой стороны, обсуждается его гепатопротекторная, антиапоптотическая и регенераторная роль [17–21]. Наше исследование продемонстрировало самый значительный рост содержания ИЛ-6 при развитии АБП от СП до ЦП по сравнению с другими цитокинами и прямую связь уровня ИЛ-6 с СРП, ФЦК-18 и обратную связь с показателями синтетической функции печени. Наши результаты противоречили мнению некоторых авторов о защитной роли ИЛ-6, а в большей степени подтверждали провоспалительный, проапоптотический и дисфункциональный эффект ИЛ-6 при АБП. Польские исследователи выявляли высокий уровень ИЛ-6 при классе В и С алкогольного ЦП [20], мы же обнаруживали повышенный уровень данного цитокина уже на стадии СГ. Мы также выявили динамику роста ИЛ-8 с увеличением тяжести АБП у обследованных пациентов и позитивную корреляцию между концентрацией ИЛ-8 и маркерами печеночно-клеточного повреждения, воспаления и отрицательную корреляцию с показателями синтетической функции гепатоцитов. Как известно, ИЛ-8 является основным хемокином, обеспечивающим рекрутинг нейтрофилов в печеночную ткань при остром повреждении печени, и чаще его повышенный уровень выявляют при остром алкогольном гепатите [7, 21, 22].

Заключение

Наше исследование продемонстрировало, что при прогрессировании АБП от СП до СГ печеночно-клеточное повреждение осуществляется в одинаковой степени выраженными процессами некроза и апоптоза гепатоцитов, о чем свидетельствуют параллельный рост и тесная корреляционная связь аминотрансфераз и ФЦК-18. При дальнейшем развитии АБП до конечной стадии – ЦП уровень АЛТ снижается, а ФЦК-18 продолжает увеличиваться, свидетельствуя о том, что утрата паренхиматозной ткани при ЦП происходит преимущественно за счет апоптоза гепатоцитов. Иммуновоспалительный процесс по мере развития АБП от стеатоза до ЦП прогрессивно нарастает, что подтверждается ростом провоспалительных ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 и снижением противовоспалительного ИЛ-4. Самую значительную динамику при этом демонстрируют ИЛ-6 и ИЛ-8, прямо коррелируя с показателями печеночно-клеточного воспаления и обратно – с показателями печеночно-клеточной синтетической функции. Данные цитокины могут служить в качестве чувствительных маркеров воспаления при АБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 гг. – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка метода диагностики алкогольной болезни печени с использованием биомаркеров фиброза, апоптоза и иммунного воспаления» №12467ГУ/2017 от 02.04.2018 и в рамках государственного задания по теме №0218-2019-0077 на научном оборудовании Центра коллективного пользования ФГБУН «Федеральный исследовательский центр "Карельский научный центр"».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurahmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: current state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(4):108-16 (In Russ.)]. Available at: <http://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31527>
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *РЖГГК*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Maevskaja MV, Pavlov ChS, et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease. *RZhGGK*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
3. Lavallard VJ, Bonnafous S, Patouraux S, et al. Serum Markers of Hepatocyte Death and Apoptosis Are Non Invasive Biomarkers of Severe Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17599. doi: 10.1371/journal.pone.0017599
4. Kany Sh, Janicova A, Relja B. Innate Immunity and Alcohol. *J Clin Med*. 2019;8:1981. doi: 10.3390/jcm8111981
5. Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Ann Rev Nutr*. 2012;32:343-68. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138
6. Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016;64:955-65. doi: 10.1002/hep.28456
7. Patel OP, Noor MT, Kumar R, Thakur BS. Serum interleukin 8 and 12 levels predict severity and mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(3):209-15. doi: 10.1007/s12664-015-0565-4
8. Nurmi K, Virkanen J, Rajamäki K, et al. Ethanol inhibits activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in human macrophages – A novel anti-inflammatory action of alcohol. *PLoS One*. 2013;8(11):e78537. doi: 10.1371/journal.pone.0078537
9. Relja B, Menke J, Wagner N, et al. Effects of positive blood alcohol concentration on outcome and systemic interleukin-6 in major trauma patients. *Injury*. 2016;47(3):640-5. doi: 10.1016/j.injury.2016.01.016
10. Wagner N, Akbarpour A, Mors K, et al. Alcohol Intoxication Reduces Systemic Interleukin-6 Levels and Leukocyte Counts After Severe TBI Compared With Not Intoxicated TBI Patients. *Shock*. 2016;46(3):261-9. doi: 10.1097/SHK.0000000000000620
11. Hoyt LR, Ather JL, Randall MJ, et al. Ethanol and Other Short-Chain Alcohols Inhibit NLRP3 Inflammasome Activation through Protein Tyrosine Phosphatase Stimulation. *J Immunol*. 2016;197:1322-34. doi: 10.4049/jimmunol.1600406
12. Chen YF, Tseng ChY, Wang H-W, et al. Rapid Generation of Mature Hepatocyte-Like Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells by an Efficient Three-Step Protocol. *Hepatology*. 2012;55(4):1193-203. doi: 10.1002/hep.24790
13. Jeong J, Kim KN, Chung MS, Kim HJ. Functional comparison of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells as sources of hepatocyte-like cells. *Tissue Eng Regen Med*. 2016;13(6):740-9. doi: 10.1007/s13770-016-0094-y
14. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013-22. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007
15. Gehrke N, Hövelmeyer N, Waisman A, et al. Hepatocyte-specific deletion of IL-1RI attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation. *J Hepatol*. 2018;68(5):986-95. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.008
16. González-Reimers E, Sánchez-Pérez MJ, Santolaria-Fernández F, et al. Changes in cytokine levels during admission and mortality in acute alcoholic hepatitis. *Alcohol*. 2012;46(5):433-40. doi: 10.1016/j.alcohol.2011.10.001
17. Gao B, Seki E, Brenner DA, et al. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(4):G516-25. doi: 10.1152/ajpgi.00537.2010
18. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):475-87.
19. Wan J, Benkdane M, Alons E, et al. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: an IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1763-72. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.014
20. Gudowska-Sawczuk M, Wrona A, Gruszewska E, et al. Serum level of interleukin-6 (IL-6) and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(1-2):125-30. doi: 10.1080/00365513.2017.1420217
21. Li W, Amet T, Xing Y, et al. Alcohol abstinence ameliorates the dysregulated immune profiles in patients with alcoholic hepatitis: a prospective observational study. *Hepatology*. 2017;66(2):575-90. doi: 10.1002/hep.29242
22. Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K, et al. IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. *FEBS Open Bio*. 2019;9(12):2105-16. doi: 10.1002/2211-5463.12750

Поступила 23.01.2020

Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца

Н.А. Дорошук, В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.И. Хеймец, А.Д. Дорошук, М.Д. Смирнова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить влияние окислительного стресса и длины теломеров в хромосомах лейкоцитов крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материалы и методы. У 119 больных ИБС в ходе обследования определены уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ок-ЛНП) плазмы крови и длина теломеров в ядерных клетках крови. По прошествии 5 лет провели телефонный опрос пациентов (или их родственников) для получения данных о наличии ССО. Определение длины теломеров проводили при помощи количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, уровень ок-ЛНП определяли иммунохимическим методом.

Результаты. Установили, что уменьшение длины теломеров у больных ИБС увеличивает риск последующего развития ССО. Выявлена сильная негативная корреляция между уровнем ок-ЛНП и длиной теломеров в группе обследованных больных с ИБС, у которых через 5 лет наблюдались ССО.

Заключение. Больные с ИБС с короткой длиной теломеров и высоким уровнем ок-ЛНП имеют повышенный риск ССО в течение 5 лет.

Ключевые слова: длина теломеров, окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, окислительный стресс, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К. и др. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 20–24. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200588

Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease

N.A. Doroshchuk, V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, G.I. Kheimets, A.D. Doroshchuk, M.D. Smirnova, I.E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of oxidative stress and telomere length in the chromosomes of blood leukocytes in patients with coronary heart disease (CHD) on the development of cardiovascular complications.

Materials and methods. In 119 patients with CHD, the level of oxidatively modified low-density lipoproteins (ox-LDL) in blood plasma and the length of telomeres in nuclear blood cells were determined during the examination. After 5 years, a telephone survey of patients (or their relatives) was conducted to obtain data on the presence of cardiovascular complications. Telomere length was determined using quantitative real-time PCR, and the level of ox-LDL was determined by immunochemical method.

Results. It was found that reducing the length of telomeres in patients with CHD increases the risk of subsequent development of cardiovascular complications. A strong negative correlation was found between the level of ox-LDL and telomere length in the group of examined CHD patients who had cardiovascular complications after 5 years.

Conclusion. CHD patients with short telomere length and high levels of ox-LDL have an increased risk of cardiovascular complications during 5 years.

Keywords: telomere length, oxidatively modified low-density lipoproteins, oxidative stress, coronary heart disease

For citation: Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., et al. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 20–24. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200588

ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
МДА-ЛНП – липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом

ок-ЛНП – окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Важной задачей современной кардиологии является поиск диагностических тестов, а также биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что при патологиях сердечно-сосудистой системы происходит развитие окислительного стресса [1–3], в качестве одного из маркеров которого можно рассматривать уменьшение длины теломеров в ядерных клетках крови [3, 4]. Действительно, нами и другими авторами показано, что уменьшение длины теломеров происходит как при ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 6], так и при сахарном

диабете 2-го типа, являющемся фактором риска ИБС и атеросклероза [7, 8].

Теломеры – концевые участки хромосом, представленные высококонсервативными шестинуклеотидными повторами (TTAGGG), которые связаны с белками шелтеринового комплекса, служат главным образом для поддержания стабильности генома. Деление соматических клеток сопровождается естественным укорочением теломеров за счет концевой недорепликации ДНК [9]. При достижении критической длины теломер клетка вступает в репликативное

Число сердечно-сосудистых инцидентов у больных ИБС ($n=119$), развившихся в течение последующих 5 лет после определения у них исходных параметров окислительного стресса – длины теломеров в хромосомах ядерных клеток крови и уровня ок-ЛНП плазмы крови

Осложнения	Число больных, абс. (%)	Длина теломеров, относительные единицы	Ок-ЛНП, ед/л
Без осложнений	85 (71,4)	60,8±7,6	65,98±1,9
Все осложнения	34 (28,4)	51,6±6,5*	73,07±4,6*
ОНМК	7 (5,9)	53,9±6,3*	74,33±6,8*
ИМ	21 (17,6)	51,7±6,8*	71,84±2,6*
Сердечно-сосудистая смерть	6 (5,1)	49,4±4*	73,04±3,9*

* $p<0,05$ по сравнению с группой без ССО.

старение, за которым следует апоптоз [10]. Укорочение длины теломеров выявили при различных состояниях организма, характеризующихся наличием окислительного стресса: при действии неблагоприятных факторов окружающей среды (таких, как загрязнение атмосферы, волны летней жары и т.п.) [11, 12], курении [13], а также при старении и возрастных патологиях [14]. Окислительный стресс сопровождается деструкцией молекул ДНК и накоплением конечного продукта этого процесса – 8-гидроксигуанидина, который обнаруживается в плазме крови и моче больных [15], причем показано, что теломерная часть ДНК наиболее подвержена окислительной деструкции по сравнению с геномной [16, 17]. Исходя из того что укорочение длины теломеров при заболеваниях сердечно-сосудистой системы может быть связано с проявлениями окислительного стресса, **цель исследования** – исследовать возможности использования такого параметра, как длина теломеров, в качестве биомаркера для прогноза последующих осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

В исследование включены 119 больных ИБС в возрасте от 53 до 67 лет (40% мужчин), проходивших обследование в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Диагноз ИБС ставился на основании наличия в анамнезе стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда. В ядерных клетках крови определяли длину теломеров, а в плазме крови – уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ок-ЛНП) в качестве показателя, свидетельствующего о выраженности окислительного стресса. По прошествии 5 лет после окончания исследования проведен телефонный опрос пациентов (или их родственников) о сердечно-сосудистых осложнениях (ССО), возникших у них за эти годы, таких как смерть от сердечно-

сосудистых причин, ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Для выделения ДНК из ядерных клеток крови использовали набор «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Длину теломеров определяли методом количественной полимеразной цепной реакции [16] в реальном времени на амплификаторе BIO-RAD CFX 96 Real-Time System (Сингапур). Исследование каждого образца повторяли 3 раза. Внутренним контролем, относительно которого определяли длину теломерного повтора, служил ген альбумина. Расчет относительной длины теломеров производили на основании формулы $2^{-(\Delta Ct)}$:

$$\Delta Ct = Ct_{\text{теломеров}} - Ct_{\text{альбумина}}$$

где $Ct_{\text{теломеров}}$ – пороговый цикл теломерного повтора, $Ct_{\text{альбумина}}$ – пороговый цикл гена альбумина. Результаты представлены как процент к калибратору. В качестве калибратора использовали ДНК, выделенную из клеток линии HeLa. Поскольку во всех группах больных нет достоверных возрастных различий, нормирование длины теломеров по возрасту не проводили. Уровень ок-ЛНП в плазме крови определяли иммунохимическим методом с использованием тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция); измерения проводили на планшетном спектрофотометре Bio Tek EL808 (США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 22. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего. При групповых сравнениях применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляции между длиной теломеров и уровнем ок-ЛНП применяли метод корреляционного анализа по Спирмену. Прогностическую значимость оценивали по площади под кривой при ROC-анализе. Статистически значимыми считали различия при значениях $p<0,05$.

Результаты

В течение 5 лет у 85 участников исследования (71,4% из 119 пациентов исходной группы) не выявили ССО; ИМ перенес 21 человек, ОНМК – 7 человек, сердечно-сосудистая смерть зафиксирована в 6 случаях (см. таблицу). В группе обследованных, у которых через 5 лет выявлены ССО, исходная длина теломеров статистически значимо ниже (на 15%), а исходный уровень ок-ЛНП, напротив, ста-

Сведения об авторах:

Дорожук Наталья Александровна – к.м.н., науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0003-2258-6463

Тихазе Алла Карловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0003-3870-9923

Хеймец Григорий Иосифович – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики. ORCID: 0000-0003-3672-1820

Дорожук Александр Дмитриевич – к.б.н., науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0002-1547-4693

Смирнова Мария Дмитриевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. ORCID: 0000-0001-6515-3882

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, проф., д.м.н., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0001-5215-4894

Контактная информация:

Ланкин Вадим Зиновьевич – д.б.н., проф., гл. науч. сотр., рук. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. Тел.: +7(916)313-31-88; e-mail: lankin0309@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8018-0296

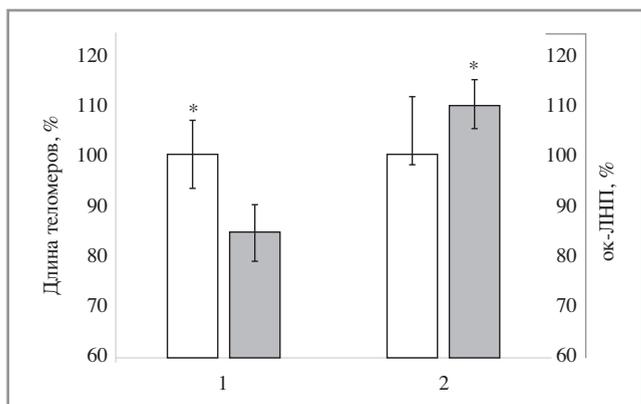


Рис. 1. Исходная длина теломерных повторов хромосом (1) и исходный уровень ок-ЛНП (2) в крови обследованных больных ИБС, у которых в течение последующих 5 лет не возникло сердечно-сосудистых инцидентов (светлые столбики, принято за 100%), а также в группе больных ИБС, у которых в течение 5 лет выявлены ССО: ОНМК, ИМ и летальные случаи (темные столбики).

*Различия между группами без ССО и с ССО статистически достоверны при $p < 0,05$.

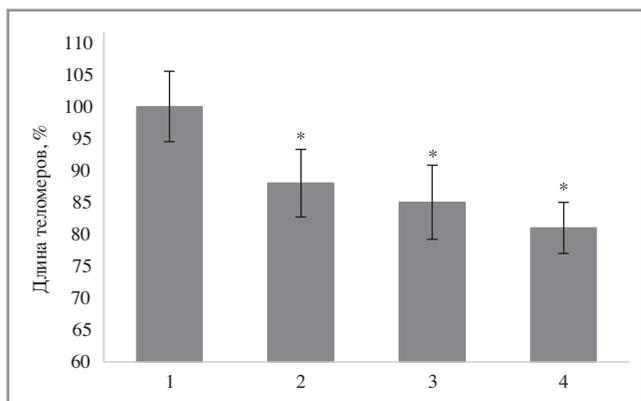


Рис. 2. Исходные значения длины теломерных повторов хромосом в группе обследованных с различными сердечно-сосудистыми событиями, возникшими в течение 5 лет: 1 – без осложнений, 2 – ОНМК, 3 – ИМ, 4 – сердечно-сосудистая смерть.

*Показатели в группах 2–4 статистически достоверно отличаются от показателя группы 1 (без ССО) при $p < 0,05$.

статистически значимо выше (на 11%), чем у тех участников исследования, у которых в течение 5 лет каких-либо ССО не выявили (рис. 1). Сравнение исходной средней длины теломеров в группах больных ИБС с отсутствием и наличием ССО в течение последующих 5 лет показало, что в группе с ОНМК исходная средняя длина теломеров короче на 11%, в группе с ИМ – на 15%, а в группе с летальным исходом – на 19% (рис. 2). В то же время такого рода зависимости между исходным уровнем ок-ЛНП при обследовании пациентов и развитием у них ССО в течение 5 лет не установили (см. таблицу).

Ранее нами обнаружена обратная зависимость между уровнем ок-ЛНП и длиной теломеров у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых заболеваний и больных ИБС [5]. В данном исследовании в группе пациентов без развившихся через 5 лет ССО отмечена умеренная обратная корреляция между длиной теломеров и уровнем ок-ЛНП ($r = -0,36$;

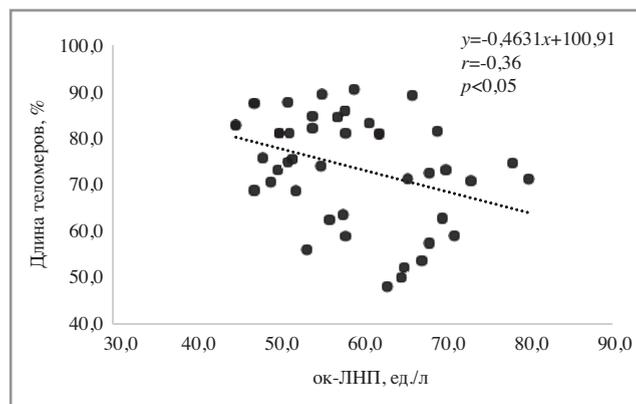


Рис. 3. Корреляционная зависимость между исходной длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов и исходным уровнем ок-ЛНП плазмы крови у больных с ИБС, у которых в течение 5 лет после обследования не возникло ССО.

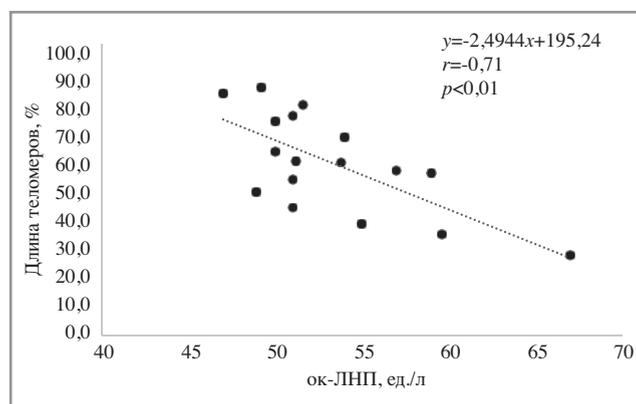


Рис. 4. Корреляционная зависимость между исходной длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов и исходным уровнем ок-ЛНП плазмы крови у больных ИБС, у которых в течение 5 лет после обследования зафиксированы различные (ОНМК, ИМ, летальный исход) ССО.

$p < 0,05$); рис. 3, тогда как у пациентов с зарегистрированными через 5 лет ССО (ОНМК, ИМ и сердечно-сосудистая смерть), напротив, выявлена тесная негативная корреляционная связь между исходной длиной теломеров и исходным уровнем ок-ЛНП ($r = -0,71$; $p < 0,05$); рис. 4.

Для оценки прогностической значимости определения длины теломерной ДНК и уровня ок-ЛНП в качестве биомаркеров ССО у пациентов с ИБС использован метод построения ROC-кривых для каждого из этих показателей (рис. 5, 6 соответственно). Анализ ROC-кривой для определения прогностической значимости такого показателя, как длина теломеров, выявил, что площадь под кривой составила $0,66 \pm 0,06$ (95% доверительный интервал – ДИ 0,554–0,757; $p = 0,007$). При пороговом значении относительной длины теломеров, равной 61,4 относительных единиц, чувствительность метода составила 74,3% (95% ДИ 56,7–87,5), а специфичность – 57,1% (95% ДИ 43,2–70,3). При этом значении длины теломеров отношение шансов развития сердечно-сосудистых инцидентов составило 3,8 ($p < 0,05$). Таким образом, для лиц в возрасте от 53 до 67 лет при длине теломеров, равной или ниже 61,4, вероятность ССО повышается в 3,8 раза (см. рис. 5). В то же время анализ ROC-кривой для определения прогностической значимости уровня ок-ЛНП показал

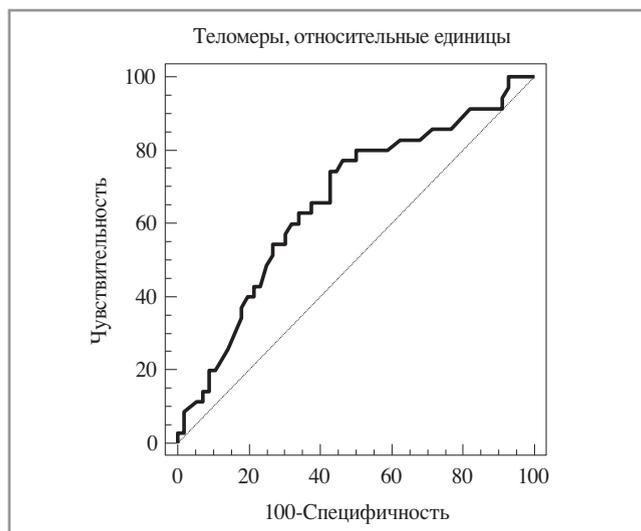


Рис. 5. ROC-кривая для определения прогностической значимости длины теломеров в развитии ССО. Площадь под кривой 0,66; чувствительность 74,3, специфичность 57,1 при длине теломеров менее 61,4 относительных единиц.

(см. рис. 6), что уровень ок-ЛНП не может использоваться в качестве прогностического биомаркера ССО у пациентов с ИБС (площадь под кривой $0,52 \pm 0,08$; 95% ДИ 0,422–0,693; $p=0,46$). При пороговом значении ок-ЛНП 47,9 ед./л чувствительность метода составила 29,6% (95% ДИ 13,8–80,2), а специфичность – 96,5% (95% ДИ 82,2–99,9).

Обсуждение

Ранее нами показано, что при уменьшении длины теломеров в ядерных клетках крови степень риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE возрастает [5], причем увеличение риска по шкале SCORE ассоциировано также с повышенным уровнем ок-ЛНП, что свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных реакций и наличии окислительного стресса при увеличении риска сердечно-сосудистой смерти. В соответствии с этим данные исследования выявили статистически значимую тесную взаимосвязь между длиной теломеров и последующим риском развития серьезных (включая фатальные) сердечно-сосудистых инцидентов (см. рис. 4), тогда как значительной корреляции между уровнем ок-ЛНП у пациентов и последующим развитием у них ССО не выявили (см. рис. 3). В связи с этим следует отметить, что при помощи использованных в наших исследованиях для определения уровня ок-ЛНП тест-наборов Oxidized LDL ELISA фирмы Merco-dia, как показано нами ранее [19], можно проводить определение не любых ок-ЛНП, а исключительно ЛНП, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП). Именно МДА-ЛНП преимущественно накапливаются при ИБС и атеросклерозе [2, 3], причем нами установлено, что именно МДА-ЛНП могут играть важную роль в молеку-

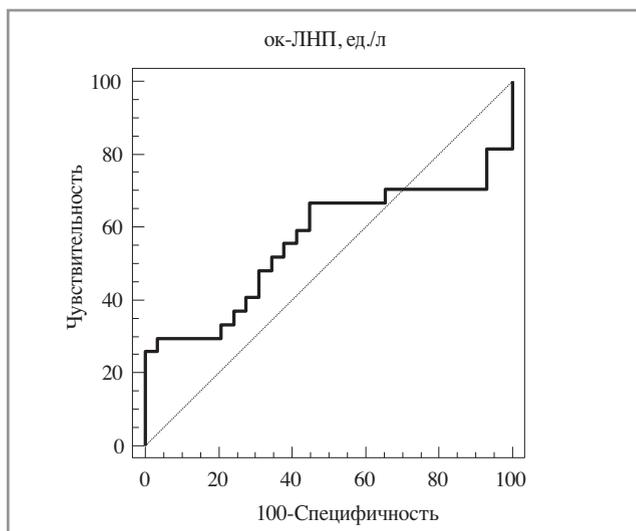


Рис. 6. ROC-кривая для определения прогностической значимости уровня ок-ЛНП в развитии ССО (объяснения приведены в тексте статьи).

лярных механизмах атерогенного повреждения стенки сосудов [20]. Очевидно, что реакции, приводящие к интенсивному образованию свободных радикалов, вызывающих окислительные повреждения и деструкцию молекул ДНК, предшествуют накоплению вторичных продуктов окисления, вызывающих модификацию молекул апопротеина В-100 частиц ЛНП, таких как малоновый диальдегид [2, 3]. Кроме того, МДА-ЛНП достаточно быстро элиминируются из кровотока [21], причем уровень МДА-ЛНП может уменьшаться при действии некоторых гиполипидемических препаратов [22]. Вследствие этого стационарная концентрация МДА-ЛНП априори не может использоваться для долгосрочных прогнозов, что убедительно доказывают приведенные в статье данные (см. рис. 6). Что касается длины теломеров, то этот показатель, несомненно, может существовать в неизменном виде значительно более длительное время и, следовательно, более пригоден в качестве интегрального теста.

Заключение

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что определенная длина теломеров в ядерных клетках периферической крови может быть предиктором различных ССО. В частности, уменьшение длины теломеров ниже 61,4 относительных единиц у больных ИБС в возрасте 53–67 лет увеличивает риск развития ССО в 2,4 раза (см. рис. 5), причем уменьшение длины теломеров даже на 19% увеличивает, в соответствии с полученными данными, вероятность сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет (см. таблицу).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2004;44(2):72-81 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Belenkov YuN. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiia*. 2004;44(2):72-81 (In Russ.)].
- Ланкин В.З., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы играют важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза и диабета. *Кардиология*. 2016;56(12):97-105 [Lankin VZ, Tikhaze AK. Free Radical Processes Play an Important Role in the Etiology and Pathogenesis of Atherosclerosis and Diabetes. *Kardiologiia*.

- 2016;56(12):97-105 (In Russ.)). doi: 10.18565/cardio.2016.12.97-105
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10(1):18-25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
 4. Coluzzi E, Leone S, Sgura A. Oxidative Stress Induces Telomere Dysfunction and Senescence by Replication Fork Arrest. *Cells.* 2019;8(1):E19. doi: 10.3390/cells8010019
 5. Дорошук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., и др. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС. *Кардиологический вестн.* 2017;1:32-6 [Doroshchuk NA, Tikhaze AK, Lankin VZ, et al. The influence of oxidative stress on the length of telomeric repeats in the white blood cell chromosomes of individuals with different risks of cardiovascular death and patients with coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestn.* 2017;1:32-6 (In Russ.)].
 6. Rezvan A. Telomeres, oxidative stress, and myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3105-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx305
 7. Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., и др. Окислительный стресс и укорочение теломеров в лейкоцитах крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Кардиологический вестн.* 2016;2:62-7 [Doroshchuk NA, Lankin VZ, Tikhaze AK, et al. Oxidative stress and telomere shortening in in leukocytes of the blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Kardiologicheskij vestn.* 2016;2:62-7 (In Russ.)].
 8. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e112483. doi: 10.1371/journal.pone.0112483
 9. Bernadotte A, Mikhelson VM, Spivak IM. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY).* 2016;8(1):3-11. doi: 10.18632/aging.100871
 10. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.* 2017;8(27):45008-19. doi: 10.18632/oncotarget.16726
 11. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep.* 2016;3(3):258-69. doi: 10.1007/s40572-016-0098-8
 12. Дорошук Н.А., Постнов А.Ю., Дорошук А.Д., и др. Прямое повреждающее воздействие на ДНК человека неблагоприятных экологических и климатических факторов. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):72-7 [Doroshchuk NA, Postnov AYu, Doroshchuk AD, et al. Direct human DNA damage by unfavorable environmental and climatic factors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(12):72-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2014861272-77
 13. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W. PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res.* 2017;158:480-9. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038
 14. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci.* 2014;7(3):161-7. doi: 10.2174/1874609808666150122153151
 15. Martínez P, Blasco MA. Heart-Breaking Telomeres. *Circ Res.* 2018;123(7):787-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312202
 16. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: Role and Response of Short Guanine Tracts at Genomic Locations. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4258. doi: 10.3390/ijms20174258
 17. Wareed A, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology. *Differentiation.* 2018;99:21-7. doi: 10.1016/j.diff.2017.12.002
 18. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
 19. Khlebus E, Kutsenko V, Meshkov A, et al. Multiple rare and common variants in APOB gene locus associated with oxidatively modified low-density lipoprotein levels. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217620. doi: 10.1371/journal.pone.0217620
 20. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Mol Cell Biochem.* 2012;365(1-2):93-8. doi: 10.1007/s11010-012-1247-5
 21. Гречникова М.А., Домогатский С.П., Коновалова Г.Г., и др. Клиренс карбонил-модифицированных липопротеидов из кровотока кроликов. *Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН.* 2016;1(109):104-8 [Grechnikova MA, Domogatsky SP, Konovalova GG, et al. Clearance of carbonyl-modified lipoproteins from the bloodstream of rabbits. *Biull. Vostochno-Sibirskogo NTs SO RAMN.* 2016;1(109):104-8 (In Russ.)].
 22. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., Чазова И.Е. Ингибитор PCSK9 вызывает снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):27-30 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Viigimaa M, Chazova IE. PCSK9 Inhibitor causes a decrease in the level of oxidatively modified low-density lipoproteins in patients with coronary artery diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

Поступила 09.06.2020

Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения среди мужчин зрелого возраста (эпидемиологическое исследование)

Е.В. Акимова¹, М.Ю. Акимов², М.М. Каюмова¹, В.В. Гафаров³

¹Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия;

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Установление ассоциаций распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов психоэмоционального напряжения у мужчин открытой городской популяции в возрастной категории 45–64 лет по двум десятилетиям жизни.

Материалы и методы. На репрезентативной выборке населения среди лиц мужского пола зрелого возраста (45–64 года) проведено кросс-секционное эпидемиологическое исследование на модели г. Тюмень. На основании стандартных эпидемиологических методов устанавливалась ИБС по строгим эпидемиологическим критериям – «определенная» ИБС. Изучение факторов психоэмоционального напряжения (депрессии, враждебности, жизненного истощения) проводилось по алгоритмам программы Всемирной организации здравоохранения «МОНИКА-психосоциальная». При расчете отношения шансов развития ИБС низкий уровень факторов психоэмоционального напряжения расценивался как отсутствие признака, сочетание среднего и высокого уровней – как присутствие.

Результаты. Распространенность ИБС в открытой популяции (на модели г. Тюмень) по строгим эпидемиологическим критериям у мужчин в возрасте 45–54 лет составила 8,2%, в возрасте 55–64 лет – 19,2%, выявлено преобладание безболевого формы ИБС. По уровням факторов психоэмоционального напряжения у мужчин зрелого возраста установлены преимущественно средний уровень депрессии и жизненного истощения, высокий уровень враждебности. У мужчин открытой популяции (на модели г. Тюмень) в зависимости от психоэмоционального напряжения установлен высокий риск развития определенной ИБС в возрастных категориях 45–54 и 55–64 лет – при наличии депрессии, в возрасте 55–64 года – при наличии враждебности или жизненного истощения.

Заключение. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о важности дальнейшего изучения факторов психоэмоционального напряжения у мужчин зрелого возраста в сибирских популяциях, их взаимосвязей с конвенционными факторами риска ИБС, а также о целесообразности профилактических мер, направленных на ослабление влияния не только конвенционных факторов риска, но и факторов психоэмоционального напряжения среди российского населения.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, ишемическая болезнь сердца, факторы психоэмоционального напряжения, депрессия, враждебность, жизненное истощение, мужчины

Для цитирования: Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Каюмова М.М., Гафаров В.В. Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения среди мужчин зрелого возраста (эпидемиологическое исследование). *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 25–29. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200589

Prevalence of ischemic heart disease depending on factors of psychoemotional stress among men of mature age (epidemiological study)

E.V. Akimova¹, M.Ju. Akimov², M.M. Kayumova¹, V.V. Gafarov³

¹Tyumen Cardiology Research Center – branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia;

²Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia;

³Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Aim. To establish associations of the prevalence of ischemic heart disease (IHD) and factors of psychoemotional stress in men of the open urban population in the age group 45–64 years after two decades of life.

Materials and methods. A cross-sectional epidemiological study using a model of the city of Tyumen was conducted on a representative sample of the population among males of mature age (45–64 years). Based on standard epidemiological methods, IHD was established according to strict epidemiological criteria – "definite" IHD. The study of the factors of psycho-emotional stress (depression, hostility, life exhaustion) was carried out according to the algorithms of the World Health Organization program "MONICA-psychosocial". When calculating the odds ratio for the development of IHD, a low level of psycho-emotional stress factors was regarded as the absence of a sign, a combination of medium and high levels as a presence.

Results. The prevalence of ischemic heart disease in the open population (on the model of Tyumen) according to strict epidemiological criteria in men aged 45–54 years was 8.2%, at the age of 55–64 years – 19.2%, a predominance of painless form of ischemic heart disease was revealed. According to the levels of factors of psychoemotional stress in mature men, mainly the average level of depression and life exhaustion, a high level of hostility were established. In men of an open population (on the model of Tyumen), depending on the psychoemotional stress, a high risk of developing a certain coronary heart disease was established in the age categories 45–54 and 55–64 years old – in the presence of depression, at the age of 55–64 years – in the presence of hostility or life exhaustion.

Conclusion. Consequently, the data obtained indicate the importance of further studying the factors of psychoemotional stress in men of mature age in Siberian populations, their relationships with conventional risk factors for coronary artery disease, as well as the advisability of preventive measures aimed at weakening the influence of not only conventional risk factors, but also factors of psycho-emotional stress among the Russian population.

Keywords: epidemiological study, ischemic heart disease, factors of psycho-emotional stress, depression, hostility, life exhaustion, men

For citation: Akimova E.V., Akimov M.Ju., Kayumova M.M., Gafarov V.V. Prevalence of ischemic heart disease depending on factors of psychoemotional stress among men of mature age (epidemiological study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 25–29. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200589

БИБС – безболевая форма ишемической болезни сердца
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВР – враждебность
 ДИ – доверительный интервал
 ЖИ – жизненное истощение
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 МК – Миннесотский код

ОИБС – «определенная» ишемическая болезнь сердца
 ОШ – отношение шансов
 ПСФ – психосоциальный фактор
 СН – стенокардия напряжения
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ФР – фактор риска
 ЭКГ – электрокардиография

Введение

К настоящему времени выявлено около 50 психосоциальных факторов (ПСФ) риска, претендующих на роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Согласно данным многих исследований, а также концепции, разработанной Н. Sharber и М. Blohmke, ПСФ являются ведущими в иерархии факторов риска (ФР) развития ССЗ. ПСФ способствуют возникновению поведенческих и биологических ФР и далее приводят к клинической манифестации заболевания [2].

Одной из составляющих ПСФ являются факторы психоэмоционального напряжения. Определением «эмоциональный стресс» или «психоэмоциональное напряжение» в научной литературе обозначено понятие конфликта, тревоги, переживания угрозы безопасности, эмоционального расстройства, досады, неудачи, т.е. такие эмоциональные состояния, которые развиваются при взаимодействии с реальными психологически трудными или неразрешимыми ситуациями [2, 3]. Физиологический смысл стресс-реакции заключается в энергетическом и пластическом обеспечении требуемой гиперфункции исполнительных систем за счет мобилизации и перераспределения ресурсов, иными словами, в срочной адаптации организма [2].

Различные нарушения системы кровообращения, возникающие при эмоциональном стрессе, описаны многими авторами. Острый эмоциональный стресс может провоцировать такие поражения сердечно-сосудистой системы, как гипертонический криз, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, инсульт. Кроме того, частые повторные эпизоды эмоциональных стресс-реакций или их хроническое течение могут играть значительную роль в патогенезе кардиоваскулярной патологии [4].

В Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике указано влияние на кардиоваскулярный риск и прогноз негативных психоэмоциональных состояний, или, как их часто называют в научной литературе, факторов психоэмоционального напряжения, которые составляют значительную часть ПСФ [5]. Изучение факторов психоэмоционального напряжения у мужчин зрелого возраста, которые являются «рисковой группой» как в отношении ПСФ, так и развития ишемической болезни сердца (ИБС), представляется необходимым не только для оценки эпидемиологических условий, но и установления закономерностей по рискам и прогнозу развития ССЗ в регионе [6–9].

Цель исследования – установление ассоциаций распространенности ИБС и факторов психоэмоционального напряжения у мужчин открытой городской популяции в возрастной категории 45–64 лет по двум десятилетиям жизни.

Материалы и методы

Среди лиц мужского пола зрелого возраста (45–64 года) проведено кросс-секционное эпидемиологическое исследование на модели г. Тюмень. Репрезентативная выборка формировалась из избирательных списков граждан Центрального административного округа города методом «случайных чисел» – 500 мужчин по 250 человек в возрастных группах 45–54 и 55–64 года, отклик на исследование составил 89,0% (в возрасте 45–54 лет $n=231$, 55–64 лет $n=214$). Информированное согласие на обследование получено у каждого участника.

Электрокардиография (ЭКГ) покоя производилась в положении лежа в 12 отведениях. На основании стандартных эпидемиологических методов (опросник Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ на стенокардию напряжения – СН, ЭКГ покоя и кодирование по Миннесотскому коду – МК) выделена ИБС по строгим эпидемиологическим критериям – «определенная» ИБС (ОИБС). ОИБС устанавливалась по следующим параметрам: «определенный» инфаркт миокарда (ОИМ) – по критериям МК с 1-1-1 по 1-2-7 (выраженные зубцы Q и QS); СН, установленная на основании положительного ответа на вопросник ВОЗ; безболевая форма ИБС (БИБС) по критериям МК 4-1,2; 5-1,2 при отсутствии гипертрофии левого желудочка (коды 3-1 или 3-3).

Исследование ПСФ риска ССЗ проводилось в рамках кардиологического скрининга по алгоритмам программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» (применялась стандартная анкета ВОЗ MOPSY) [6].

Для оценки уровней депрессии, враждебности (ВР), жизненного истощения (ЖИ) предлагался тест MOPSY, состоящий соответственно из 15 утверждений для оценки уровней депрессии, 20 утверждений для оценки уровней ВР и 14 утверждений для оценки уровней ЖИ. Для ответа на каждое утверждение по выявлению депрессии и ВР предусмотрено 2 градации: «согласен», «не согласен». Для ответа на каждое утверждение по выявлению ЖИ предусмотрено 3 градации: «да», «нет», «не знаю». Выраженность депрессии, ВР и ЖИ оценивалась как низкая, средняя, высокая [3].

При расчете отношения шансов (ОШ) развития ИБС у мужчин с наличием ПСФ (депрессии, ВР, ЖИ) низкий уровень ПСФ расценивался как отсутствие признака, сочетание среднего и высокого уровней – как присутствие.

Сведения об авторах:

Акимов Михаил Юрьевич – к.т.н., доц., доц. каф. «Эксплуатация автомобильного транспорта» ФГБОУ ВО ТИУ. ORCID: 0000-0003-1016-7560

Каюмова Марина Михайловна – к.м.н., науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отд. инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». ORCID 0000-0001-5326-119X

Гафаров Валерий Васильевич – д.м.н., проф., рук. Межведомственной лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0001-5701-7856

Контактная информация:

Акимова Екатерина Викторовна – д.м.н., зав. лаб. эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отд. инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». Тел.: +7(3452)68-54-97; e-mail: akimova@cardio.tmn.ru; ORCID: 0000-0002-9961-5616

Распространенность ИБС по строгим эпидемиологическим критериям у мужчин зрелого возраста

Возраст, лет	Число обследованных	Определенная ишемическая болезнь сердца							
		ОИМ		СН		БИБС		всего ОИБС	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
45–54	231	4	1,7	4	1,7	11	4,8	19	8,2
55–64	214	12	5,6*	14	6,5*	15	7,0	41	19,2**

Примечание. Статистически значимые различия между показателями в возрастных группах: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

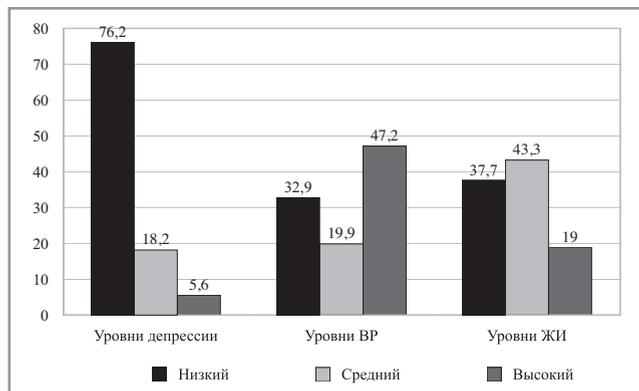


Рис. 1. Уровни факторов психоэмоционального напряжения у мужчин тюменской популяции 45–54 лет.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации IBM SPSS Statistics, версия 21.0.

При оценке статистической значимости различий между двумя группами использовался критерий χ^2 Пирсона. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$. Ассоциации распространенности ОИБС и ПСФ оценивались с помощью расчета ОШ и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты

Анализ результатов кросс-секционного исследования на модели г. Тюмень показал, что распространенность ИБС по строгим эпидемиологическим критериям (ОИБС) среди мужчин в возрастных группах 45–54 и 55–64 лет составила соответственно 8,2 и 19,2%.

С возрастом показатель существенно увеличился от пятого к шестому десятилетию жизни ($p < 0,01$), т.е. за изучаемый возрастной период частота выявления ОИБС возросла в 2,3 раза. Патологический зубец Q (коды 1-1, 1-2, кроме 1-2-8) в пятом и шестом десятилетиях жизни соответственно зарегистрирован в 1,7 и 6,5% случаев, отмечалась статистически незначимая тенденция к росту показателя с увеличением возраста. Распространенность БИБС из градаций ОИБС выявлялась наиболее часто, последовательно нарастая от 4,8% в пятом до 7,0% в шестом десятилетии жизни ($p > 0,05$). Распространенность СН составила соответственно в возрастных группах 45–54 и 55–64 года 1,7 и 6,5%, показатель существенно нарастал с увеличением возраста ($p < 0,05$); см. таблицу.

На рис. 1, 2 представлены уровни изучаемых ПСФ по двум десятилетиям жизни.

В обеих возрастных категориях средний уровень депрессии существенно преобладал над высоким ее уровнем, однако в возрастном диапазоне при значительном преоблада-

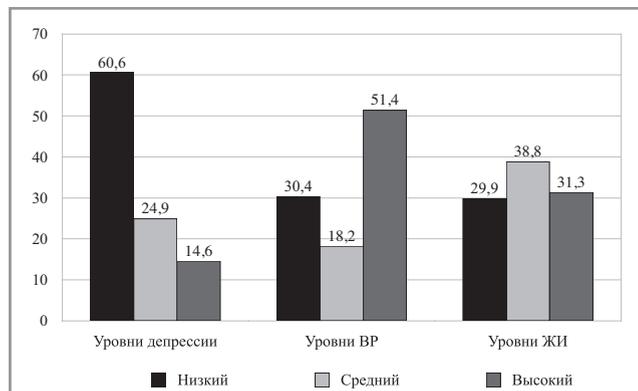


Рис. 2. Уровни факторов психоэмоционального напряжения у мужчин тюменской популяции 55–64 лет.

нии показателей в старшей возрастной группе статистически значимых различий как по среднему (18,2–24,9%; $p > 0,05$), так и по высокому уровню депрессии (5,6–14,6%; $p > 0,05$) не выявлялось.

У мужчин зрелого возраста превалировал высокий уровень ВР, как в пятом, так и в шестом десятилетии жизни различия между средним и высоким уровнем ВР статистически значимы. Минимальной была доля лиц со средним уровнем ВР, этот показатель существенно превышал число лиц в обеих возрастных группах, имеющих высокий уровень ВР. Вместе с тем статистически значимых различий между возрастными группами по среднему (19,9–18,2%; $p > 0,05$) и высокому (47,2–51,4%; $p > 0,05$) уровням ВР не определялось.

Почти у 70% мужчин зрелого возраста выявлено ЖИ (средний или высокий его уровень). В пятом десятилетии жизни распространенность среднего уровня ЖИ установлена в 43,3% случаев, а распространенность высокого уровня показателя существенно ниже среднего его уровня (19,0%; $p < 0,001$). В шестом десятилетии жизни у мужчин тюменской популяции отмечался более высокий уровень изучаемого показателя, не установлено статистически значимых различий по распространенности среднего и высокого уровней ЖИ. Статистически значимых различий между возрастными группами по среднему (43,3–38,8%; $p > 0,05$) и высокому (19,0–31,3%; $p > 0,05$) уровням ЖИ не определялось.

Изучено ОШ распространенности ОИБС при наличии факторов психоэмоционального напряжения у мужчин 45–64 лет открытой городской популяции по десятилетиям жизни.

При оценке влияния депрессии на развитие ОИБС у мужчин зрелого возраста установлено ОШ соответственно в возрасте 55–64 лет 70,0 (95% ДИ 15,58±314,47; $p < 0,05$) и в возрасте 45–54 лет 29,33 (95% ДИ 10,76±41,26; $p < 0,05$). Следовательно, при наличии депрессии для возрастной категории 55–64 лет шансы для развития ИБС по сравнению с предыдущим десятилетием жизни выше практически вдвое (рис. 3, 4).

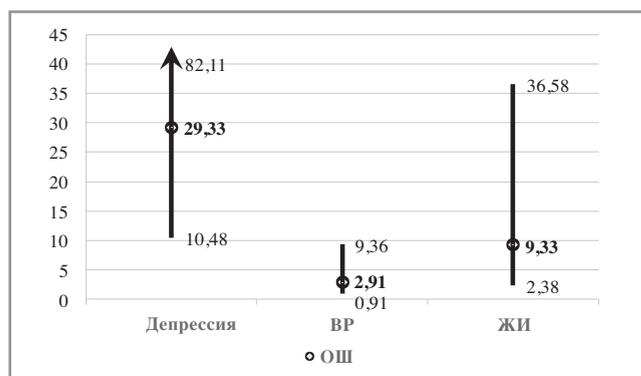


Рис. 3. ОШ развития ИБС в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения у мужчин в возрасте 45–54 лет.

При анализе распространенности ОИБС и ВР показатель ОШ в возрастной категории 45–54 лет оказался статистически незначимым. Высокий и статистически значимый риск развития ОИБС у мужчин с наличием ВР установлен в старшей возрастной категории 55–64 лет: ОШ 22,91 (95% ДИ 2,95–177,84; $p < 0,05$); см. рис. 4.

Показатель ОШ при наличии-отсутствии ОИБС и ЖИ так же, как и при наличии-отсутствии ОИБС и ВР, достиг статистической значимости только в старшей возрастной группе 55–64 лет, где зарегистрировано ОШ 22,91 (95% ДИ 2,95–177,84; $p < 0,05$); см. рис. 4.

Обсуждение

Анализ настоящего исследования показал, что у мужчин старших возрастных групп г. Тюмени сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении развития ИБС сравнительно с российскими данными и в то же время умеренная – относительно результатов, полученных в сибирском регионе [6, 9–11]. Результаты популяционного исследования в г. Тюмени, проведенного двумя десятилетиями ранее по единому протоколу с новосибирским и томским исследованиями в сибирском регионе, характеризовались более высокой распространенностью БИБС и более ранним началом ее формирования в популяционном онтогенезе [11]. В настоящем исследовании, выполненном по строгим эпидемиологическим критериям, у мужчин зрелого возраста также выявлено преобладание распространенности БИБС, что подтверждает актуальность скрининговых ЭКГ-исследований, направленных на выявление скрытых форм ИБС и их взаимосвязей с конвенционными и неконвенционными ФР [12].

Результаты настоящего исследования по поводу высоких шансов развития ИБС в зависимости от психоэмоционального напряжения в популяции могут быть обоснованы установленными ранее закономерностями, полученными на открытой популяции г. Тюмени в отношении ассоциации распространенности ИБС и факторов хронического социального стресса. Последствиями хронического социального стресса, который, безусловно, актуален в период социально-экономических реформ, являются многочисленные болезни цивилизации (или болезни адаптации). В то же время социальное неблагополучие населения сопровождается развитием психоэмоциональных ФР ССЗ [13, 14]. Неблагоприятный прогноз в отношении развития ИБС с высоким уровнем негативных аффективных состояний установлен новосибирскими авторами [2, 6]. Однако относительно такого психоэмоционального состояния, как ВР, в научной ли-

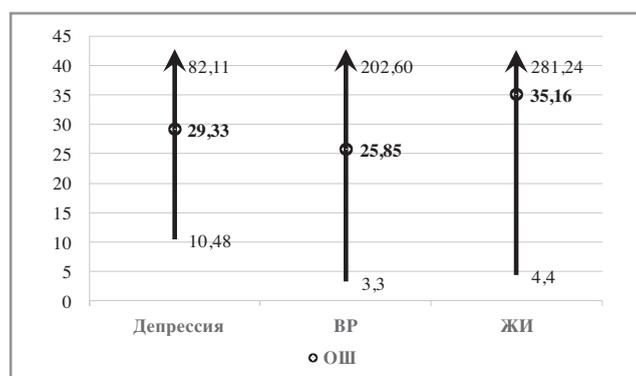


Рис. 4. ОШ развития ИБС в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения у мужчин в возрасте 55–64 лет.

тературе имеются и другие данные. Так, результаты исследования D. Miller и J. O'Callaghan показали, что в стабильном обществе показатель заболеваемости при наличии такого фактора психоэмоционального напряжения, как ВР, оказался значительно ниже общепопуляционных значений, в то время как в нестабильном обществе оставался прежним или более высоким [15]. Вместе с тем у мужчин открытой популяции Тюмени получены аналогичные данные, когда в период проведения социально-экономических реформ в российском обществе ВР выступала как фактор, увеличивающий риск развития ИБС [7].

На тюменской популяции продемонстрировано, что среди мужчин открытой популяции Тюмени с наличием ОИБС преобладают низкий уровень социальной поддержки (как низкий индекс близких контактов, так и низкий индекс социальных связей), увеличение конфликтов в семье, снижение нагрузки и ответственности на рабочем месте [8, 14]. Представляется закономерным, что факторы хронического социального стресса не могли не повлиять на развитие психоэмоциональных ФР в популяции и, в частности, наиболее уязвимых рисковенных группах – у мужчин зрелого возраста с наличием ОИБС.

По аналогии с настоящими результатами выступают и данные другого исследования, касающегося изучения соматических ФР ИБС во взаимосвязи с факторами психоэмоционального напряжения, проведенного на той же репрезентативной выборке мужчин тюменской популяции. Так, среди тюменских мужчин, преимущественно в возрасте 45–64 лет, в группах с наличием соматических ФР ИБС преобладали средние и высокие уровни факторов психоэмоционального напряжения [16]. Следовательно, влияние ПСФ на профиль конвенционных ФР ИБС в популяции объясняет сложившуюся ситуацию в отношении воздействия ПСФ и на риск развития ИБС в изучаемом возрастном диапазоне.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важности дальнейшего изучения факторов психоэмоционального напряжения у мужчин зрелого возраста в сибирских популяциях, их взаимосвязей с конвенционными ФР ИБС, а также о целесообразности профилактических мер, направленных на ослабление влияния не только конвенционных ФР, но и факторов психоэмоционального напряжения среди российского населения.

Заключение

Распространенность ИБС в открытой популяции (на модели г. Тюмень) по строгим эпидемиологическим кри-

териям у мужчин в возрасте 45–54 лет составила 8,2%, в возрасте 55–64 лет – 19,2%, выявлено преобладание БИБС.

По уровням факторов психоэмоционального напряжения у мужчин зрелого возраста открытой популяции (на модели г. Тюмень) установлен преимущественно средний уровень депрессии и ЖИ, высокий уровень ВР.

У мужчин открытой популяции (на модели г. Тюмень) в зависимости от психоэмоционального напряжения установлен высокий риск развития ОИБС в возрастных категориях 45–54 и 55–64 лет – при наличии депрессии, в возрасте 55–64 лет – при наличии ВР или ЖИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*. 2010;303:1159-66. doi: 10.1001/jama.2010.297
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Кабанов Ю.Н., Гагулин И.В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непотеренная дорога. Новосибирск: СО РАН, 2008 [Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov YuN, Gagulin IV. Person and his interaction with social environment: unbeaten track. Novosibirsk: SB RAMS, 2008 (In Russ.)].
- Hoekstra T, Barbosa-Leiker C, Twisk JW. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health*. 2013;29(5):392-400. doi: 10.1002/smi.2485
- Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, et al. Psychological risk factors and cardiovascular disease: Is it all in your head? *Postgrad Med*. 2011;123:165-76. doi: 10.3810/pgm.2011.09.2472
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиологич. журн.* 2017;6:7-85 [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2017;6:7-85 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с симптомами депрессии в Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):60-7 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender peculiarities of the risk of cardiovascular diseases in a population with symptoms of depression in Siberia (the WHO MONICA-psycho-social program). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(9):60-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789960-67
- Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):28-31 [Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Association between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25–64-year-old men. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(1):28-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789128-31
- Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Стресс в семье – ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):31-5 [Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Stress in the family – association with prevalence of cardiovascular diseases in men of the open city population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(1):31-5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201890131-5
- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Рос. кардиологич. журн.* 2012;5:6-11 [Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russ J Cardiol*. 2012;5:6-11 (In Russ.)].
- Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И., Паршин Д.А. Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):12-5 [Garganeeva AA, Okrugin SA, Zyblov YI, Parshin DA. Acute myocardial infarction: gender specifics of development and clinical course in an urban Western Siberian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):12-5 (In Russ.)].
- Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубаева И.А. и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сиб. мед. журн.* 2011;26(3):153-7 [Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Ischemic heart disease in Siberia: interpropulational differences. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(3):153-7 (In Russ.)].
- Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4-10 [Boytsov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(1):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168814-10
- Jackson CA, Sudlow CLM, Mishra GD. Psychological Distress and Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the 45 and Up Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11:e004500. doi: 10.1161/circoutcomes.117.004500
- Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции – ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28-31 [Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population – association with the prevalence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):28-31 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-28-31
- Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*. 2002;51:5-10. doi: 10.1053/meta.2002.33184
- Каюмова М.М., Горбунова Т.Ю., Гакова Е.И., Акимов А.М. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин. *Врач*. 2018;4:40-3 [Kayumova MM, Gorbunova TY, Gakova EI, Akimov AM. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease. *Vrach*. 2018;4:40-3 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-04-07

Поступила 20.02.2019

Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией

М.В. Ионов^{1,2}, О.В. Жукова³, Н.Э. Звартау^{1,2}, А.О. Конради^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Телемедицинское наблюдение является ценным дополнением в лечении артериальной гипертензии (АГ). Несмотря на очевидные краткосрочные клинические преимущества, отдаленная перспектива и экономическая эффективность подобных вмешательств изучены недостаточно.

Цель. Дать прогноз клинических исходов в долгосрочной перспективе с параллельным определением экономической эффективности телемониторинга артериального давления (АД) и телемедицинского дистанционного консультирования (ТМДК) у пациентов с АГ.

Материалы и методы. На основании 3-месячного наблюдения 240 пациентов (160 в группе ТМДК и 80 в группе контроля) с неосложненной АГ построена марковская модель для предсказательного моделирования и экстраполяции результатов на 10 лет с годовым циклом для гипотетической когорты пациентов ($n=1000$). Пациенты находились в начальном состоянии АГ и могли переходить в иные ее осложнения. В конце каждого цикла вероятности перехода между состояниями транслированы в число пациентов, находящихся в каждом из них. Оценивали показатель сохраненных лет жизни (LYG) с поправкой на ее качество (QALY). Затраты оценивались с позиции системы здравоохранения.

Результаты. В результате моделирования число умерших пациентов – 91 в группе контроля и 67 в группе ТМДК. Показатели LYG составили в группе контроля 9,6 года, в группе ТМДК – 9,71 года. QALY составил 7,82 года в группе контроля против 8,31 года в группе ТМДК. Суммарные затраты на лечение АГ и возможных осложнений на конец исследуемого горизонта планирования составили 145 237 700 руб. в группе контроля и 102 508 000 руб. в группе ТМДК, а стоимость 1 QALY в последнем случае составила 27 5178,98 руб. (134 837,70 руб./0,49).

Заключение. Согласно результатам моделирования, можно говорить о долгосрочной клинико-экономической эффективности внедрения ТМДК в стандартную практику лечения пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телемедицина, телемониторинг, экономическая эффективность, анализ «затраты–полезность», сохраненные годы жизни, сохраненные годы жизни с поправкой на качество, модель Маркова

Для цитирования: Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 30–40. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200590

Blood pressure telemonitoring and remote counseling in uncontrolled hypertension

M.V. Ionov^{1,2}, O.V. Zhukova³, N.E. Zvartau^{1,2}, A.O. Konradi^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia;

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Telehealth is a useful adjunct in hypertension (HTN) management. Despite obvious short-term clinical benefit, long-term social impact and cost-effectiveness have not been fully investigated.

Aim. Predictive modeling of long-term clinical and social outcomes and the cost-effectiveness analysis of blood pressure (BP) telemonitoring and remote counseling (BPTM) in patients with HTN.

Materials and methods. A Markov cohort-based (1000 patients in each study arm) model was developed and adopted a 10-year time horizon with 12-month time cycles. Cost and outcome data collected from the three-month study of 240 patients (160 in BPTM group and 80 controls, 48 y.o.). All patients started at a non-complicated HTN “well” state with a certain possibility of disease progression in a number of health states over a discrete time period. BPTM was compared with usual care in terms of 10-year healthcare costs, quality adjusted life years (QALY) using a Ministry of Health of Russian Federation perspective.

Results. In the long-term run when compared with usual care BPTM was more effective in terms mortality (67 versus 91 patients lost and 9.6 versus 9.71 life years gained) and costs (cost of illness 102 508 000 RUR versus 145 237 700 RUR). Taking quality of life measures into account, the effect of BPTM was also more pronounced (8.31 versus 7.82 QALYs gained). The resultant incremental cost-utility ratio for BPTM was 275 178.98 RUR/1 QALY gained/1 patient (134 837.70 RUR/0.49 QALY/1 patient).

Conclusion. According to the results of predictive modeling, implementation of BPTM into clinical practice is likely lead to reduced cardiovascular morbidity and mortality in a cost-effective way.

Keywords: hypertension, telemedicine, telemonitoring, cost-effectiveness, cost-utility analysis, life years gained, quality-adjusted life years, Markov modeling

For citation: Ionov M.V., Zhukova O.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Blood pressure telemonitoring and remote counseling in uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 30–40. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200590

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ВВП – внутренний валовый продукт
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИСПАГ – исходы, сообщаемые пациентами с артериальной гипертензией
 КЖ – качество жизни
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 оСАД – офисное (клиническое) систолическое артериальное давление

РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 САД – систолическое артериальное давление
 СКАД – самоконтроль артериального давления
 СМП – скорая медицинская помощь
 СС – сердечно-сосудистый
 ТМ – телемедицина
 ТМДК – телемедицинское дистанционное консультирование
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 QALY (quality adjusted life years) – показатель продолжительности жизни с учетом ее качества

Введение

Хронические неинфекционные заболевания, и в первую очередь болезни системы кровообращения, определяют крайне высокую смертность среди взрослого населения в странах с любым уровнем развития [1]. Несомненно, артериальная гипертензия (АГ) является основным из них и по распространенности, и по влиянию на витальность [2]. Этот факт, а также отсутствие эффективного лечения у более чем 1/2 пациентов с АГ [3] явились предпосылками для поиска новых решений сложившейся ситуации. Несмотря на широкий выбор лекарственных препаратов, использующихся в моно- или комбинированной терапии, возможности инвазивной коррекции повышенного артериального давления (АД), недостаточная приверженность, врачебная инертность и недостаточное использование критически важных инструментов оценки эффективности лечения (самоконтроль АД – СКАД) стали мишенями для немедикаментозных и поведенческих вмешательств [4].

На волне прорывного развития информационно-коммуникационных технологий телемедицина (ТМ) и связанные с ней варианты вмешательства все больше привлекают внимание исследователей [5]. Результаты крупных пилотных исследований и их метаанализы показывают, что ТМ-вмешательства связаны с умеренным, но статистически значимым снижением уровня АД и улучшением качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [6]. Так как вполне ощутимые отдаленные преимущества замечены даже при снижении АД на 10 мм рт. ст. [7], то вкупе с вероятной пациентоориентированной результативностью ТМ можно считать перспективной методикой наблюдения.

Относительным препятствием широкому внедрению ТМ кроме гетерогенности результатов исследований и несовершенства правовой базы является довольно скудная изученность ее экономических преимуществ, что в рамках парадигмы ценностного здравоохранения считается определяющим для принятия административных решений. Относительная доброкачественность АГ (по сравнению с иными манифестными сердечно-сосудистыми – СС – заболеваниями) с этой точки

зрения является преимуществом для проработки методик и принципов ценностной медицины. Известно, что определение ценности зависит от типа заболевания и особенностей оказания медицинской помощи [8]. При АГ эффект лечения по отношению к «жестким» конечным точкам требует длительного наблюдения, и целый ряд промежуточных исходов может быть порой противоречивым и быть взвешен при их суммарной оценке и в отдаленном периоде.

С другой стороны, даже краткосрочная клиническая эффективность (к примеру, изменение уровня АД на фоне лечения) зачастую незамедлительно отражается на КЖ пациента. Для определения ценности вмешательства самостоятельная оценка пациентом КЖ является одним из основополагающих принципов [9]. Наличие валидных и рекомендованных для этой цели показателей исходов, сообщаемых пациентами, т.е. фактически разнородных и многомерных опросников, позволяет транслировать субъективные переживания пациента в объективные показатели, которые не только используются для дальнейшей клинической и организационной работы [10], но и в последние десятилетия становятся отдельными конечными точками в крупных регистрационных исследованиях препаратов и процедур [11, 12].

Ранее нами сообщены результаты клинической эффективности телемониторирования АД и ТМ-дистанционного консультирования (ТМДК) у пациентов с неконтролируемой неосложненной АГ, в том числе с применением методик атрибутивной статистики [13]. Однако с точки зрения современных представлений об экономике здравоохранения параллельная и совместная оценка отдаленных клинических и пациентоориентированных результатов лечения становится базисом для высокоинформативного и показательного экономического анализа, результирующего затраты на определенное количество сохраненных лет качественной жизни [14].

Цель исследования – определить экономическую эффективность ТМДК по сравнению со стандартным подходом к лечению АГ, анализируя соотношение «затраты–полезность» через пролонгированное моделирование исходов и затрат.

Материалы и методы

Рандомизированное клиническое исследование

В основу моделирования легли данные, полученные в результате проведенного трехмесячного рандомизированного исследования [13]. Его участниками стали 240 пациентов

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – к.ф.н., доц. каф. управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0002-6454-1346

Зварта Надежда Эдвионовна – к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. артериальной гипертензии, зам. ген. дир. по работе с регионами, начальник Управления по реализации федеральных проектов, доц. каф. внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ст. науч. сотр. Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». ORCID: 0000-0001-6533-5950

Конради Александра Олеговна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научной работе, глава научно-исследовательского отд. артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», дир. Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». ORCID: 0000-0001-8169-7812

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич – аспирант, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отд. артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», мл. науч. сотр. Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». Тел.: +7(812)703-37-56; e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-3664-5383

Таблица 1. Матрица перехода вероятностей между состояниями, связанными с АГ, в группах ТМДК и контроля (отмечено фоном)

	АГ исходное состояние (Состояние 1)		ОНМК (Состояние 2)		ИМ (Состояние 3)		ХСН (Состояние 4)		Смерть (Состояние 5)	
АГ исходное состояние (Состояние 1)	$p_{11} =$ 0,9789	$p_{11} =$ 0,9705	$p_{12} =$ 0,0043	$p_{12} =$ 0,0062	$p_{13} =$ 0,0054	$p_{13} =$ 0,0065	$p_{14} =$ 0,0098	$p_{14} =$ 0,0147	$p_{15} =$ 0,0016	$p_{15} =$ 0,0022
ОНМК (Состояние 2)	$p_{21} =$ 0	$p_{21} =$ 0	$p_{22} =$ 0,8770	$p_{22} =$ 0,8770	$p_{23} =$ 0	$p_{23} =$ 0	$p_{24} =$ 0	$p_{24} =$ 0	$p_{25} =$ 0,1230	$p_{25} =$ 0,1230
ИМ (Состояние 3)	$p_{31} =$ 0	$p_{31} =$ 0	$p_{32} =$ 0	$p_{32} =$ 0	$p_{33} =$ 0,9160	$p_{33} =$ 0,9160	$p_{34} =$ 0	$p_{34} =$ 0	$p_{35} =$ 0,0840	$p_{35} =$ 0,0840
ХСН (Состояние 4)	$p_{41} =$ 0	$p_{41} =$ 0	$p_{42} =$ 0	$p_{42} =$ 0	$p_{43} =$ 0	$p_{43} =$ 0	$p_{44} =$ 0,9400	$p_{44} =$ 0,9400	$p_{45} =$ 0,0600	$p_{45} =$ 0,0600
Смерть (Состояние 5)	$p_{51} =$ 0	$p_{51} =$ 0	$p_{52} =$ 0	$p_{52} =$ 0	$p_{53} =$ 0	$p_{53} =$ 0	$p_{54} =$ 0	$p_{54} =$ 0	$p_{55} =$ 1	$p_{55} =$ 1

старше 18 лет (медиана возраста 48 лет) с неосложненной формой неконтролируемой АГ (I–II стадия, 1–3-я степень повышения АД) без серьезной сопутствующей патологии, которые на амбулаторном этапе рандомизированы в формате 2:1 в группу ТМДК (160 пациентов) и в группу стандартного наблюдения/группу контроля (80 пациентов). Антигипертензивная терапия не была стандартизована, специфика назначаемых препаратов, комбинаций и дозировок зависела от конкретного клинического сценария, мнения пациентов и компетенции врача.

Пациентам, рандомизированным в группу ТМДК, устанавливалось мобильное приложение для ведения электронного дневника СКАД, под которым подразумевалось ручное внесение данных, полученных с автоматического домашнего тонометра (в выборе аппарата руководствовались списком рекомендованных домашних устройств STRIDE BP [15]) согласно заявленному графику. ТМ-система позволяла проводить удаленные консультации «врач–пациент» в формате текстового диалога. Целевые показатели СКАД соответствовали 135/85 мм рт. ст., использовалась система «светофора» для качественной оценки еженедельного и ежемесячного среднего арифметического домашнего АД («зеленый»: систолическое АД – САД < 135 мм рт. ст., «желтый»: САД 135–160 мм рт. ст., «красный»: САД > 160 мм рт. ст.). Пациенты в группе ТМДК могли обращаться за дистанционными консультациями неограниченное количество раз за весь срок наблюдения. В группе контроля выбрана стандартная схема наблюдения и лечения пациентов, которая соответствовала текущим рекомендательным документам Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии [16].

Через 3 мес после рандомизации приоритетной считалась оценка выраженности снижения «офисного» (клинического) САД – оСАД (целевой уровень оСАД < 140/90 мм рт. ст.), а также изменений КЖ в соответствии с результатами заполненного на визитах включения/завершения созданного ранее русскоязычного АГ-специфичного опросника ИСПАГ (исходы, сообщаемые пациентами с артериальной гипертензией), который содержит 35 вопросов, распределенных по 5 факторам, соответствующим оценке пациентом:

- 1) обременительности и выраженности симптомов заболевания;
- 2) эмоционального состояния;
- 3) функциональных ограничений;
- 4) режима;
- 5) результатов лечения [17].

Полученные результаты свидетельствовали о снижении оСАД на $-16,8 \pm 2,9$ и $-7,9 \pm 3,9$ мм рт. ст. в группах ТМДК и контроля соответственно, об улучшении КЖ на $+22,4$ и $+5,6$ балла ($+16$ и $+4\%$) в группах ТМДК и контроля соответственно. На основании этих данных проведены следующие этапы исследования.

Построение модели Маркова

Основными характеристиками для модели Маркова являются:

- 1) возможные состояния пациента;
- 2) вероятности перехода от одного состояния к другому;
- 3) фиксированный период или цикл, внутри которого применяется вероятность перехода.

Таким образом, модель определяет особенности течения и исходов заболевания, базируясь на заявленных клинических результатах.

В представленном исследовании модель Маркова содержала гипотетическую симуляционную когорту пациентов ($n=1000$) для каждой из возможных стратегий наблюдения (ТМДК или стандартная). Изначально пациенты находились в состоянии «АГ» и могли с определенным риском перейти в другие состояния за 1 цикл в 1 год (возможные состояния: острое нарушение мозгового кровообращения – «ОНМК», инфаркт миокарда – «ИМ», хроническая сердечная недостаточность – «ХСН» и «Смерть»). Последнее состояние являлось абсорбирующим, переход из него в другие состояния был невозможен. Временной интервал модели (горизонт моделирования) составил 10 лет. В конце каждого цикла с помощью вероятностей перехода рассчитывали число пациентов, находящихся в определенном состоянии. Использовался однородный марковский процесс, т.е. вероятности переходов были постоянны для всех циклов модели. В модели не предполагалось разделение по полу, а также определение вероятности вторичных событий. Марковские модели разработаны с применением MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

На основании результатов проведенного клинического исследования и эпидемиологических данных, полученных в открытых источниках, построены матрицы вероятностей переходов между состояниями отдельно для группы ТМДК и группы контроля (табл. 1), а также марковские модели течения исходного состояния АГ согласно этим матрицам (рис. 1). Для каждого состояния, в которое переходили пациенты с АГ, показатели КЖ скорректированы согласно данным из открытых источников (табл. 2). Изначальный риск возникновения того или иного неблагоприятного СС-события

Таблица 2. Характеристика групп пациентов в исследовании и необходимые эпидемиологические параметры для модели Маркова

Описание	Показатель		Источник
	ТМДК	контроль	
Пациенты в исследовании, <i>n</i>	160	80	РКИ
Возраст, лет	47 (от 18 до 78)	49 (от 20 до 77)	РКИ
Мужчины, <i>n</i> (%)	95 (59)	49 (61)	РКИ
Начальный уровень оСАД, мм рт. ст.	159,3±9	158,8±10,1	РКИ
Окончательное оСАД, мм рт. ст.	141,2±10,2	149,5±8,4	РКИ
Снижение оСАД, мм рт. ст.	-16,8±2,9	-7,9±3,9	РКИ
Пациенты с достижением целевого уровня оСАД, % (<i>n</i>)	75 (120)	20 (16)	РКИ
КЖ изначально, баллы (% по ИСПАГ)	114 (56)	113,4 (56)	РКИ
КЖ на момент окончания, балл (% по ИСПАГ)	136 (72)	119 (60)	РКИ
Изменение КЖ, баллы (% по ИСПАГ)	+22,4 (16)	+5,6 (4)	РКИ
QALY на момент начала исследования	0,81	0,81	РКИ+[38]
QALY на момент завершения исследования	0,87	0,83	РКИ+[38]
<i>Риск возникновения неблагоприятных событий у пациентов с АГ и высоким СС-риском (1-й год), %</i>			
ХСН	1,89		[19]
ИМ	0,76		[19]
ОНМК	0,8		[19]
<i>Относительное снижение вероятности возникновения неблагоприятных событий (в зависимости от Δ оСАД), %</i>			
	ТМДК (-17)	Контроль (-8)	
ХСН	-48	-22	РКИ+[7]
ИМ	-29	-14	РКИ+[7]
ОНМК	-46	-22	РКИ+[7]
<i>QALY для различных неблагоприятных событий</i>			
ХСН	0,69		[39]
ИМ	0,76 (0,5–0,87)		[40]
ОНМК	0,63 (0,26–0,92)		[41]
<i>Вероятность смертельного исхода после неблагоприятного события (1-й год), %</i>			
ХСН	6		[42]
ИМ	8,4		[43]
ОНМК	12,3		[44]

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

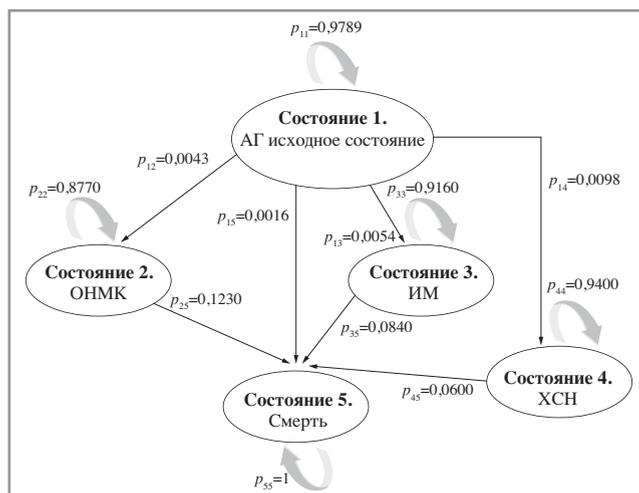


Рис. 1. Марковская модель перехода состояний, связанных с АГ, в случае применения ТМДК. Идентичная модель построена для когорты пациентов в группе контроля (отличия касаются только вероятностей перехода между состояниями).

рассчитан в соответствии с Фремингемским исследованием [18] и регистром REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) для сценария «АГ высокого риска без явных СС-осложнений» [19]. Риск перехода из осложнений в смертельный исход рассчитан из регистровых и крупных наблюдательных исследований (табл. 2).

Для описания перехода из одного состояния в другое по марковской модели использовали следующее уравнение (1) [20]:

$$N_{i,t+1} = \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (1);$$

где *i* и *j* могут принимать значения «АГ исходное состояние», «ОНМК», «ИМ», «ХСН», «Смерть», *t*=1, 2, 3, ..., 10 – номер марковского цикла, *N_{i,t}* – число пациентов в состоянии *i*, соответствующее циклу *t*, *p_{i→j}* – вероятности перехода из состояния *i* в состояние *j*, соответствующие марковской модели.

По результатам марковского моделирования оценивали конечные точки эффективности выбранной стратегии наблюдения пациентов. К ним относились LYG (*life years gained* – количество сохраненных лет жизни) – показатель продолжительности жизни и QALY (*quality adjusted life years*) – показатель сохраненных лет с поправ-

Таблица 3. Социальные и экономические параметры для моделирования затрат

Показатель	Данные	Источник
Рабочие дни в 2018 г., <i>n</i>	247	[45]
ВВП в 2018 г. на душу населения в Санкт-Петербурге, руб. в день	2944,17	ФСГС
Средняя продолжительность жизни городского населения, лет:		
все	73,16	ФСГС
м	67,9	
ж	77,96	
Средняя заработная плата в Санкт-Петербурге за 2018 г., руб.	60 224,70	Управление ФСГС по СПб. и ЛО
Зарплата, руб. в день	165,00	Управление ФСГС по СПб. и ЛО
Инфляция, %	4,2	[46]
Компенсации по листам нетрудоспособности, %	100	–

Показатель	Стоимость, руб.		Источник
	ТМДК	контроль	
Лекарственная терапия (3 мес)	3005,14	3178,53	
Лекарственная терапия (12 мес)	12 020,56	12 714,12	
Первичный прием кардиолога	2000	2000	РКИ
ТМДК	7200	0	
Прямые затраты (1-й год)	21 220,56	14 714,12	

Показатель	Стоимость, руб.	Источник	
Посещение врача-кардиолога (6 посещений)	5871,0	[47]	
Диспансерное наблюдение врача-кардиолога (2 посещения, для достигших целевого уровня оСАД)	1698,0	[47]	
<i>Первичная помощь при декомпенсации ХСН и ОКС</i>			
Поликлиника (ОКС и ОДСН)	1577,1	[47]	
Вызов бригады СМП	4230,58	[47]	
Базовый норматив финансирования СМП вне медицинской организации (коэффициент для ж/м)	1172,78 (0,777/0,741)	[47]	
<i>Госпитальная помощь пациентам с АГ</i>			
Частота госпитализации пациентов со стабильным течением АГ	6,7/1000	[48]	
Гипертоническая болезнь с ПОМ (18 сут)	29 782,00	[47]	
<i>Стоимость стационарной помощи пациентам с ОНМК</i>			
Тип ОНМК	Геморрагический	Ишемический	
Распределение по типам ОНМК, %	18	82	[49]
Пребывание в ОАР (3-я категория сложности, от 4 до 5 сут включительно)	55 285,40	55 285,40	[47]
Стационарный период наблюдения в неврологическом отделении	91 191,0	85 369,20	[47]
Внутрисосудистый тромболизис при окклюзиях церебральных артерий	–	238 000,0	[47]
<i>Стоимость стационарной помощи при ОКС</i>			
Тип ОКС	ОКСспST (37%)	ОКСбпST (63%)	[50]
Пребывание в ОАР (2-я категория сложности, от 1 до 3 сут включительно)	32 842,50		[47]
СМП, системный тромболизис на догоспитальном этапе	84 184,00	–	[47]
Операция РТСА со стентированием (1 стент)	18 6507,0		[47]
Острый ИМ неосложненный	35 761,60	–	[47]
ИМ неосложненный без тромболизиса	–	30 334,50	[47]
Вызов бригады СМП	–	4230,58	[47]

Таблица 3. Социальные и экономические параметры для моделирования затрат (Окончание)

Показатель	Стоимость, руб.			Источник
<i>Стационарная помощь при ОДСН</i>				
Частота повторной госпитализации при ХСН в течение 1 года после 1-го эпизода ОДСН	60%			[51]
Сердечная недостаточность застойного характера (16 сут)	47 844,80			[47]
Пребывание в ОАР (2-я категория сложности, от 1 до 3 сут включительно)	32 842,50			[47]
Вызов бригады СМП	4230,58			[47]
<i>Период реабилитации</i>				
Последствия ОНМК (ранний восстановительный период с умеренно выраженными двигательными и речевыми нарушениями, 30 сут) – только 1 год	47 423,40			[47]
Поликлиника. Состояния после перенесенного ОНМК (период после 12 мес) – 1 раз	10 592,50			[47]
Острые и подострые формы ИБС (после 17-го дня от начала процесса, 25 сут)	55 398,40			[47]
<i>Амбулаторный период после перенесенных событий, руб.</i>				
Поликлиника. Состояние после перенесенного ИМ (после стационарного этапа и реабилитации)	5649,50			[47]
Поликлиника. Сердечная недостаточность	5860,20			[47]
Поликлиника. Состояние после перенесенного ОНМК	14 869,10			[47]
<i>Стоимость дополнительных лекарственных препаратов после возникновения события, руб./упак.</i>				
	<i>ИМ</i>	<i>ОНМК</i>	<i>ХСН</i>	<i>с учетом 10% НДС и 10% оптовой надбавки</i>
Ацетилсалициловая кислота (100 мг)	39,7		–	[52]
Аторвастатин (40 мг)	853,6		–	
Клопидогрел (75 мг); 1 год	915,94	–		[52]
Спиринолактон (25 мг)	–		113,64	[52]

Примечание. ВВП – внутренний валовой продукт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФСГС – Федеральная служба государственной статистики, ОКС – острый коронарный синдром, ОКСспST – ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ОКСбпST – ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОАР – отделение анестезиологии-реанимации, ПОМ – повреждение органов-мишеней, РТСА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием.

кой на качество. Количество лет нахождения в определенном состоянии здоровья при оценке течения АГ определяли путем деления кумулятивного числа пациентов в каждом из состояний на конец моделирования (10-й цикл) на когорту пациентов, включенных в модель.

Моделирование затрат на терапию АГ

Основой моделирования затрат на терапию на определенный временной интервал являлась построенная марковская модель. Все стоимостные показатели указаны в рублях. Также данные показатели представлены с учетом коэффициента дисконтирования 3% (в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для Российской Федерации).

Стоимость каждого из состояний складывалась из затрат системы здравоохранения, связанных с различными видами медицинской помощи. При определении суммарной стоимости состояния учитывали затраты в остром периоде, сопряженные с вызовом скорой медицинской помощи (СМП) или приемом врача, затраты на стационарную помощь, на реабилитацию (для таких состояний, как ИМ и ОНМК) и затраты в амбулаторно-хроническом периоде. Затраты для

изначального состояния АГ взяты исходя из реальной стоимости лекарственной терапии, ТМДК, полученных в результате проведенного исследования. Прогнозируемые затраты рассчитаны согласно данным отдельных позиций Генерального тарифного соглашения Фонда обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу за 2018 г. (время проведения клинического исследования) с максимальным приближением к реальной клинической практике в отношении заявленных состояний (табл. 3).

Изначально стоимость состояний ОНМК, ИМ и ХСН была одинаковой для обеих моделей наблюдения (ТМДК и контрольная группа), отличия возникали при дальнейшем прохождении циклов, так как модели ТМДК и контролем отличались вероятностями переходов в указанные состояния. В ходе моделирования определены средние затраты системы здравоохранения на 1 пациента в год с АГ в 10-летней перспективе, отдаленные клинические и экономические исходы определены путем привязки уже известных показателей, касающихся стоимостей и вероятностей, к состояниям созданной модели и ее многократного повторения с учетом показателей предыдущего цикла модели.

Таблица 4. Результаты марковского моделирования перехода между состояниями, связанными с АГ, в группе контроля (отмечено фоном) и ТМДК

Временной цикл, год	АГ исходно		ОНМК		ИМ		ХСН		Смерть		Σ для каждой из модели Маркова	
0	1000,00	1000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1000	1000
1	970,49	978,93	6,16	4,30	6,46	5,40	14,70	9,80	2,19	1,57	1000	1000
2	941,85	958,30	11,38	7,98	12,19	10,23	28,08	18,81	6,50	4,68	1000	1000
3	914,06	938,11	15,78	11,12	17,25	14,55	40,24	27,07	12,67	9,15	1000	1000
4	887,08	918,35	19,47	13,79	21,70	18,39	51,27	34,64	20,48	14,84	1000	1000
5	860,91	899,00	22,54	16,04	25,61	21,81	61,23	41,56	29,71	21,60	1000	1000
6	835,50	880,06	25,07	17,93	29,02	24,83	70,21	47,88	40,20	29,31	1000	1000
7	810,84	861,51	27,13	19,51	31,98	27,50	78,28	53,63	51,76	37,85	1000	1000
8	786,92	843,36	28,79	20,82	34,53	29,84	85,50	58,85	64,26	47,13	1000	1000
9	763,69	825,59	30,10	21,88	36,72	31,89	91,94	63,59	77,55	57,06	1000	1000
10	741,16	808,20	31,10	22,74	38,56	33,67	97,65	67,86	91,53	67,54	1000	1000

Таблица 5. Клинико-экономические показатели в 10-летней перспективе по результатам моделирования течения АГ в группах ТМДК и контроля

	Контроль	ТМДК	Δ (ТМДК – контроль)
Показатель LYG	9,60	9,71	0,11
Показатель QALY	7,82	8,31	0,49
Средние затраты системы здравоохранения на пациента в год в 10-летней перспективе, руб.	191 042,88	134 837,70	-56 205,18

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проведен для демонстрации изменений итоговых показателей модели при изменении начальной стоимости ТМДК. Параметры изменения стоимости ТМ-вмешательства выбраны в диапазоне $\pm 50\%$ и с шагом 10% .

Результаты

Моделирование отдаленных клинических исходов

В результате моделирования переходов между состояниями согласно уравнению (1) для когорты 1 тыс. пациентов с АГ в течение 10 лет получили следующее количество фатальных случаев: 91 в группе контроля и 67 в группе ТМДК (табл. 4); при этом расхождения в эффективности по отношению к смертности начинались уже с 3-го цикла моделирования (7 фатальных случаев на 2-й цикл в каждой группе и 9 фатальных исходов против 13 фатальных исходов на 3-м цикле моделирования для ТМДК и контроля соответственно), что в большей степени обусловлено состоянием «ХСН».

С помощью расчета суммарного числа пациентов в состояниях осложнений АГ (кроме абсорбирующего) относительно всей когорты пациентов за все циклы моделирования определено количество LYG, которое составляло 9,71 против 9,6 для группы ТМДК и контроля соответственно (+0,11 LYG в пользу ТМДК). Далее, присовокупляя показатели КЖ к кумулятивному числу пациентов в каждом из состояний, вычислили показатели QALY, составившие 8,31 в группе ТМДК ($8,91 \times 0,87 + 0,16 \times 0,63 + 0,22 \times 0,76 + 0,42 \times 0,69$) и 7,82 в группе контроля ($8,51 \times 0,83 + 0,22 \times 0,63 + 0,25 \times 0,76 + 0,62 \times 0,69$), т.е. +0,49 QALY в пользу ТМДК.

Моделирование затрат

Так как модели ТМДК и стандартной стратегии наблюдения и лечения отличались вероятностями переходов между состояниями, в ходе моделирования определены затраты на каждый цикл, для каждого состояния, рассчитаны кумулятивные затраты.

Стоимость состояния «АГ» для модели ТМДК отличалась от стоимости данного состояния для контрольной модели в большую сторону (21 220,56 руб.) в расчете на 1 пациента для 1-го цикла моделирования (относительно контроля – 14 714,19 руб. за счет вычета услуги ТМДК). Однако начиная со 2-го цикла моделирования затраты при достижении целевого уровня оСАД составили 13 719,16 руб. в обеих группах. В случае недостижения целевого уровня оСАД затраты на это состояние составляли 17 891,56 руб. в группе ТМДК и 18 585,12 руб. в группе контроля. Различия в затратах связаны в большей степени с отличиями в лекарственной антигипертензивной терапии: стоимость лекарственной терапии на время проведения клинического этапа исследования (90 дней) в группе ТМДК составила 3005 руб. (95% доверительный интервал – ДИ 2317,68–3692,61 руб.), в группе контроля – 3814,24 руб. (95% ДИ 2615,99–5012,48 руб.) с разницей -809,09 руб. (95% ДИ -2063,85–445,66 руб.). При этом в обеих группах количество антигипертензивных препаратов было одинаково (2,4 препарата на 1 пациента).

Суммарные затраты на лечение АГ и развитие возможных состояний (событий) в случае стандартного подхода на последний цикл исследуемого 10-летнего горизонта планирования в модельной группе составили по результатам моделирования 191 042 884,28 руб. С учетом коэффициента дисконтирования (3%) данные затраты скорректированы до 145 236 734,20 руб. При рассмотрении варианта использования

Таблица 6. Результаты однофакторного детерминированного анализа чувствительности марковской модели затрат на терапию в течение 10 лет (n=1000 пациентов) при внедрении ТМДК

	-/+10%	-/+20%	-/+30%	-/+40%	-/+50%
Диапазон изменения стоимости ТМДК, руб.	[19 098,50–23 342,62]	[16 976,45–25 464,67]	[14 854,39–27 586,73]	[12 732,34–29 708,78]	[10 610,28–31 830,84]
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, руб.	[132 760 000–136 915 000]	[130 683 000–138 992 000]	[128 606 000–141 070 000]	[126 528 000–143 147 000]	[124 451 000–145 224 000]
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, %	+/-1,54	+/-3,08	+/-4,62	+/-6,16	+/-7,70

Примечание. Изменяемый показатель – стоимость ТМДК, 21 220,56 руб. (по данным на 2018 г.)



Рис. 2. Результаты детерминированного однофакторного анализа чувствительности изменения стоимости терапии АГ в 10-летней перспективе (изменяемый параметр – стоимость ТМДК в расчете на 1 пациента в год, руб.); диаграмма Торнало.

ТМДК суммарные затраты на последний марковский цикл составили 134 837 702,86 руб., а с учетом коэффициента дисконтирования – 102 507 809,60 руб. В модельной группе, включающей 1000 пациентов, при выборе стратегии ТМДК на старте наблюдения за пациентами суммарные затраты на последний цикл моделирования составили 134 837 700 руб., т.е. на 56,2 млн руб. меньше, чем в группе контроля, хотя при этом затраты на ведение 1 пациента с АГ на старте наблюдения отличались лишь на ~7000 руб. (21 220,56 руб. для ТМДК и 14 714,19 руб. для группы контроля); табл. 5.

Поскольку средняя стоимость терапии 1 пациента при внедрении ТМДК составила 134 837,70 руб. в 10-летней перспективе, а разница (прирост) QALY в группе ТМДК относительно традиционной клинической практики равнялась +0,49, то стоимость 1 QALY составила 275 178,98 руб. (134 837,70 руб./0,49 QALY), что является экономически эффективным даже при пороге готовности платить в 1 ВВП (684 561,08 руб.).

Анализ чувствительности

Как уже упоминалось, стоимость 1 года реализации ТМДК составила в расчете на 1 пациента 21 220,56 руб. В ходе проведенного однофакторного детерминированного анализа установлено, что при изменении стоимости ТМДК в диапазоне ±50% итоговое значение кумулятивных затрат в активной группе в 10-летней перспективе составит ±7,7%, что позволяет говорить об устойчивости результата моделирования к изменениям входного параметра, т.е. стоимости самого вмешательства (табл. 6, рис. 2).

Обсуждение

Стремительный темп появления новых технологических решений приводит к возникновению новых методов лечения,

внедрение которых по принципам ценностной медицины должно быть обосновано не только высококачественными научными доказательствами, но и пациентоориентированными, экономическими преимуществами [8]. Первый этап изучения ТМДК проведен для получения научных доказательств. Нынешний сегмент работы, в основе которого моделирование исходов и затрат, демонстрирует экономические преимущества. В соответствии с полученными данными можно констатировать долгосрочную (в том числе экономическую) эффективность ТМДК с позиций пациента, врача и организатора здравоохранения.

На современном этапе особое внимание исследователей уделено немедикаментозным (в большей степени поведенческим) методам лечения АГ, при этом результаты крупных исследований в действительности многообещающие [21, 22]. Более того, особенности течения заболевания (широкий спектр выраженности симптоматики, зачастую отсутствие краткосрочных осложнений), необходимость длительной и непрерывной терапии и контроля ее эффективности приводят к загруженности амбулаторных служб, снижению комплаенса, формированию взаимного порочного круга нерезультативного лечения.

В условиях амбулаторного наблюдения и исходя из «рутинности» процесса коррекции антигипертензивной терапии среди пациентов с неосложненной АГ после уже инициированной терапии, наличия в арсенале прогностически надежного и доступного способа СКАД [23] ТМ-сопровождение пациентов способствует снижению клинического и вне-офисного АД, улучшению КЖ, повышению приверженности лечению и снижению терапевтической инертности [24].

За прошедшее десятилетие опубликованы данные по экономической эффективности вмешательств с применением ТМ среди пациентов с АГ. В первых работах сообщались обнадеживающие результаты анализа «затраты–эффективность», т.е. стоимости единицы достигнутого эффекта. Например, в 6-месячном наблюдении (исследование HITS) заметное снижение АД стоило 26 фунтов стерлингов за -1 мм рт. ст., что на 99% экономически эффективно [25]. В Дании L. Madsen и соавт. (2011 г.) представили схожие результаты пилотного исследования, где показали, что при изначально более высоких затратах в группе ТМ коэффициент эффективности дополнительных затрат был экономически приемлем [26]. Практически идентичные затраты на нормализацию АД показаны и в других исследованиях [27, 28]. Метаанализ S. Omboni и соавт. (2013 г.) с данными более 4000 пациентов свидетельствует об экономической состоятельности снижения АД с помощью ТМ-технологий (телемониторирование, ТМ-сопровождение пациентов) [29]. В макроэкономическом плане показательна отечественная работа В.Э. Олейникова и соавт. (2019 г.), утверждающая, что довольно простая и безопасная автома-

тическая удаленная система контроля АД является доступной с точки зрения отдельных лечебно-профилактических учреждений и системы здравоохранения в целом [30].

Однако задача представленного исследования заключалась в более углубленном, частном и уточненном экономическом анализе, для которого выбор модели Маркова становится очевидным. Моделирование позволяет учесть время развития осложнений, наступление неблагоприятных исходов выбранного пути лечения, а также оценить затраты на лечение [31]. На данный момент в практике принятия решений в области возмещения затрат на медицинские технологии или вмешательства в странах с развитыми экономическими системами общепринятым считается показатель продолжительности жизни с учетом ее качества (QALY). Расчет QALY представляет собой произведение количества лет нахождения в определенном состоянии здоровья на качество жизни в этом состоянии [32]. В рамках парадигмы ценностной медицины подобный анализ «затраты-полезность» является определяющим и интегральным. Хотя широкое применение критерия QALY при проведении комплексной оценки медикаментозного или интервенционного лечения в России представляет трудности в связи с методологическими и правовыми ограничениями [33], доступны результаты пилотных отечественных исследований антигипертензивных препаратов [34] и процедур (радиочастотная симпатическая денервация) [35]. Следует подчеркнуть, что по сравнению с этими данными представленные нами показатели QALY лишь немногим ниже или идентичны, но в то же время положительного эффекта удалось добиться без дополнительных дорогостоящих процедур, несущих определенный риск. Преимуществом нашего исследования может являться использование болезнью-специфичного опросника ИСПАГ для оценки КЖ, с помощью которого при дополнительной коррекции результатов удалось получить достоверные данные о «полезности». До сих пор в большинстве работ оперируют базовыми (генерическими) показателями исходов.

Определяющими для сферы ТМ-технологий в этой области оценки медицинских технологий (или клинико-экономиче-

ского анализа) являются исследования, проведенные в 2014 и 2019 гг. группой TASMINTH (The Telemonitoring and Self-Management in Hypertension, Великобритания). При сравнении традиционного подхода и телемониторирования СКАД удалось выяснить, что +1 QALY был на 99% экономически эффективным (~3300 евро/QALY) при экстраполяции достигнутого снижения АД (-17,8 мм рт. ст.) на 35-летний горизонт [36]. Особого внимания заслуживает тот факт, что исследование-преемник, TASMINTH4, при скромных различиях в эффекте между самомониторированием и телемониторированием (-3,5 мм рт. ст. против -4,7 мм рт. ст.) также показало экономическую приемлемость модели с ТМ-технологией (17 424 фунтов стерлингов/1QALY) [37]. Несмотря на положительные результаты, оценивать с перспективы российской системы здравоохранения исследования весьма трудно в связи с различиями в экономическом анализе, страховании, финансировании, использованном оборудовании.

Заключение

Опираясь на итоги моделирования клинических исходов при учете стоимостных показателей и результаты представленного исследования, можно сделать вывод, что телемониторирование и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой АГ являются экономически эффективным, устойчивым и выгодным вмешательством в отдаленной перспективе. Требуются более крупные и длительные отечественные проспективные рандомизированные исследования, в которых наряду с клинико-экономическим анализом будут учтены материально-технические аспекты, индикаторы удовлетворенности пациентов, которые в совокупности позволят подтвердить результаты пилотного проекта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-15-01177).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923–94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
- Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al.; MMM Investigators. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *The Lancet Global Health*. 2018;6:e736–43. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30259-6
- Redon J, Mourad J-J, Schmieder RE, et al. Why in 2016 are patients with hypertension not 100% controlled? A call to action. *J Hypertens*. 2016;34:1480–8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000988
- Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:535. doi: 10.1007/s11906-015-0535-3
- Omboni S, Guarda A. Impact of Home Blood Pressure Telemonitoring and Blood Pressure Control: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Am J Hypertens*. 2011;24:989–98. doi: 10.1038/ajh.2011.100
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Ценностная медицина, или Value-based medicine. СПб.: Инфо-ра, 2019 [Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Value-based medicine. Saint Petersburg: Info-ra, 2019 (In Russ.)].
- Squitieri L, Bozic KJ, Pusic AL. The Role of Patient-Reported Outcome Measures in Value-Based Payment Reform. *Value Health*. 2017;20:834–6. doi: 10.1016/j.jval.2017.02.003
- Jokstad A. Patient-reported outcomes (PROs) versus patient-reported outcome measures (PROMs) – Is there a difference? *Clin Exp Dent Res*. 2018;4:61–2. doi: 10.1002/cre2.112
- Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials*. 2004;25:535–52. doi: 10.1016/j.cct.2004.09.003
- Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al.; Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints

- Data (SISAQOL) consortium. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol.* 2016;17:e510-4. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30510-1
13. Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э. и др. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (на основании методик атрибутивной статистики). *Терапевтический архив.* 2020;92(1):49-55 [Ionov MV, Zhukova OV, Zvartau NE, et al. Assessment of the clinical efficacy of telemonitoring and distant counseling in patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):49-55 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000481
 14. Boriani G. How do cardiologists face health economics and health technology assessments? *Eur Heart J.* 2012;33:2757-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs329
 15. STRIDE BP Scientific Advisory Board. Validated Devices For Home Blood Pressure Monitoring 2019. Available at: <https://www.stridebp.org/bp-monitors/37-pdfs/734-home?format=pdf&tmpl=component&box=home>
 16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 17. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А. и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. *Рос. кардиолог. журн.* 2020;25(3):3438 [Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, et al. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment. *Russ J Cardiol.* 2020;25(3):3438 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-3438
 18. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 19. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al.; REACH Registry Investigators. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297:1197-206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197
 20. Жукова О.В., Кононова С.В., Коньшклина Т.М., Федосеев В.Б. Клиническое и экономическое обоснование одновременного выявления и лечения атипичных инфекций при остром обструктивном бронхите с использованием методов математического моделирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2012;5:19-24 [Zhukova OV, Kononova SV, Konyshkina TM, Fedoseev VB. Clinical and economic feasibility of early detection and treatment atypical infections in acute obstructive bronchitis using the methods of mathematical modeling. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2012;5:19-24 (In Russ.)].
 21. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops. *N Engl J Med.* 2018;378:1291-301. doi: 10.1056/NEJMoa1717250
 22. Schwalm J-D, McCreedy T, Lopez-Jaramillo P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1231-42. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31949-X
 23. Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability: 19-year follow-up of the Didima study. *J Hypertens.* 2018;36:69-76. doi: 10.1097/HJH.0000000000001497
 24. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Емельянов И.В., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и консультирование пациентов с артериальной гипертензией. Старые проблемы – новые возможности. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(4):337-56 [Ionov MV, Zvartau NE, Emelyanov IV, Konradi AO. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. Looking for new ways to do old jobs. *Arterial Hypertension.* 2019;25(4):337-56. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-337-356
 25. Stoddart A, Hanley J, Wild S, et al. Telemonitoring-based service redesign for the management of uncontrolled hypertension (HITS): cost and cost-effectiveness analysis of a randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2013;3. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002681
 26. Madsen LB, Christiansen T, Kirkegaard P, Pedersen EB. Economic evaluation of home blood pressure telemonitoring: a randomized controlled trial. *Blood Press.* 2011;20:117-25. doi: 10.3109/08037051.2010.532306
 27. Bondmass M, Bolger N, Castro G, Avital B. The Effect of Home Monitoring and Telemanagement on Blood Pressure Control Among African Americans. *Telemedicine J.* 2000;6:15-23. doi: 10.1089/107830200311815.
 28. Rogers MA, Small D, Buchan DA, et al. Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:1024-32. doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00008
 29. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens.* 2013;31:455-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd
 30. Олейников В.Э., Чижова О.В., Джазовская И.Н. и др. Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2019;63(1):14-21 [Oleynikov VE, Chizhova OV, Dzhazovskaya IN, et al. Economic justification of the application of the automatic remote blood pressure monitoring. *Public Health of the Russian Federation.* 2019;63(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-1-14-21
 31. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2011;4:8-16 [Kulikov AYU, Nguyen TT, Tikhomirova AV. Modeling methodology in pharmacoeconomics. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2011;4:8-16 (In Russ.)].
 32. Ягудина Р.И., Сорокинов И.В. Методология проведения анализа «Затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2012;5(2):9-12 [Yagudina RI, Sorokovikov IV. Methodology of cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2012;5(2):9-12 (In Russ.)].
 33. Мусина Н.З., Федяева В.К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2017;10(1):66-71 [Musina NZ, Fedyeva VK. The use of QALY as an integral measure of effectiveness in the evaluation of medical technologies. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2017;10(1):66-71 (In Russ.)].
 34. Максимчук-Колобова Н.С., Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Экономическая оценка эффективности комбинированной терапии артериальной гипертензии с помощью марковского моделирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9(3):251-7 [Maksimchuk-Kolobova NS, Tarlovskaya EI, Malchikova SV. Economic evaluation of combined therapy of arterial hypertension by markov's modeling. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(3):251-7 (In Russ.)].
 35. Концевая А.В., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономическая эффективность ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: результаты марковского моделирования. *Кардиология.* 2014;1:41-8 [Kontsevaya AV, Suvorova EI, Khudyakov MB. Economic efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension: Results of markov modeling. *Cardiology.* 2014;1:41-8 (In Russ.)].
 36. Kaambwa B, Bryan S, Jowett S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a cost-effectiveness analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:1517-30. doi: 10.1177/2047487313501886
 37. Monahan M, Jowett S, Nickless A, et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4). *Hypertension.* 2019;73:1231-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12415
 38. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health and Quality of Life Outcomes.* 2003;1:80. doi: 10.1186/1477-7525-1-80
 39. Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, et al. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in

- patients with resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:451-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehs355
40. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment*. 2007;11. doi: 10.3310/hta11140
 41. Smith SM, Campbell JD. Cost-effectiveness of renin-guided treatment of hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26:1303-10. doi: 10.1093/ajh/hpt099
 42. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиол. журн.* 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rus J Cardiol*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
 43. Эрлих АД. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Рос. кардиол. журн.* 2018;3:23-30 [Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Rus J Cardiol*. 2018;3:23-30 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
 44. Bates BE, Xie D, Kwong PL, et al. One-year all-cause mortality after stroke: a prediction model. *PM R*. 2014;6:473-83. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.11.006
 45. Производственный календарь 2018. Консультант Плюс [Occupational Calendar 2018. ConsultantPlus (In Russ.)]. Available at: <http://www.consultant.ru/law/ref/calendar/proizvodstvennyye/2018/>
 46. Об оценке индекса потребительских цен (декабрь 2018 года) [On the assessment of the consumer price index (December 2018) (In Russ.)]. Available at: https://www.gks.ru/bgd/free/B04_03/IssWWW.exe/Stg/d01/258.htm
 47. Генеральное тарифное соглашение на 2018 год. ТФОМС Санкт-Петербурга; для медицинских организаций [General tariff arrangement. Compulsory Medical Insurance Fund. Saint-Petersburg; for healthcare organizations (In Russ.)]. Available at: <https://spboms.ru/page/mo>
 48. de Oliveira Dantas RC, da Silva JPT, de Oliveira Dantas DC, Roncali ÂG. Factors associated with hospital admissions due to hypertension. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(3). doi: 10.1590/S1679-45082018AO4283
 49. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):32-8 [Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-6-32-38
 50. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56:16-24 [Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Cardiology*. 2016;56:16-24 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
 51. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2475
 52. Государственный реестр лекарственных средств [State Register of Medicinal Remedies (In Russ.)]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

Поступила 09.12.2019

Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением

Л.Д. Хидирова¹, Д.А. Яхонтов¹, В.Н. Максимов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Изучить значение полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 (хромосома 4q25) в прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В наблюдательном когортном исследовании наблюдались 116 мужчин в возрасте 45–65 лет. Из них 57 пациентов с ФП, АГ и АО и группа контроля в числе 59 пациентов с ФП, АГ и без АО. Тестирование полиморфизма rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов. Все статистические расчеты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA).

Результаты. Средний возраст всех исследуемых пациентов составил 53,3±7,1 года. При разделении пациентов с ФП и АГ на группы по признаку наличия/отсутствия АО оказалось, что в подгруппах носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* имеются достоверные различия по индексу массы тела (ИМТ): в группе с нормальным ИМТ наблюдается повышение показателя в ряду генотипов *CC*, *AC*, *AA*. Самое высокое значение ИМТ у носителей генотипа *CC* ($p < 0,03$) в группе с АО. В подгруппах носителей разных генотипов rs2200733 хромосомы 4q25 – у *CC* наибольший ИМТ ($p < 0,05$). Доказали, что в группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО ($p < 0,003$).

Заключение. У мужчин с ФП и АГ однонуклеотидные полиморфизмы rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с ИМТ. Гетерозиготный генотип *AC* rs1378942 в гене *CSK* достоверно чаще встречается у больных, независимо от наличия АО. В группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, полиморфизм, rs1378942, ген, *CSK*, rs2200733

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н. Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 41–43. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200591

Features of genetic manifestations in patients with abdominal obesity during atrial fibrillation in combination with arterial hypertension

L.D. Hidirova¹, D.A. Yakhontov¹, V.N. Maksimov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the significance of the rs1378942 polymorphisms of the *CSK* gene and rs2200733 (chromosome 4q25) in the progression of AF in men with AH and AO.

Materials and methods. In an observational cohort study, 116 men aged 45–65 years were followed. Of these, 57 patients with AF, AH and AO and a control group including 59 patients with AF, AH and without AO. Testing of polymorphism rs1378942 of the *CSK* gene and rs2200733 of chromosome 4q25 using polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism. All statistical calculations were performed using the Rstudio program (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA).

Results. The average age of all studied patients was 53.3±7.1 years. When dividing patients with AF and AH into groups based on the presence/absence of AO, it turned out that in the subgroups of carriers of different genotypes of the rs1378942 polymorphism of the *CSK* gene there are significant differences in BMI: in the group with BMI, there is an increase in the indicator in the series of *CC*, *AC*, *AA* genotypes. The highest BMI value in carriers of the *CC* genotype ($p < 0.03$) was in the group with AO. In the subgroups of carriers of different rs2200733 genotypes of chromosome 4q25, *CC* has the highest BMI ($p < 0.05$). It was proved that in the group with AO, the progression of AF occurred 2.57 times more often than in the group without AO ($p < 0.003$).

Conclusion. In men with AF and AH, single nucleotide polymorphisms rs1378942 of the *CSK* gene and rs2200733 of chromosome 4q25 are associated with BMI. The heterozygous genotype *AC* rs1378942 in the *CSK* gene is significantly more common in patients, regardless of the presence of AO. In the group with AO, the progression of AF occurred 2.57 times more often than in the group without AO.

Keywords: atrial fibrillation, hypertension, obesity, rs1378942 polymorphism of the *CSK* gene, rs2200733 chromosome 4q25

For citation: Hidirova L.D., Yakhontov D.A., Maksimov V.N. Features of genetic manifestations in patients with abdominal obesity during atrial fibrillation in combination with arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 41–43. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200591

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение

ИМТ – индекс массы тела
ФП – фибрилляция предсердий

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличилась за последние 20 лет более чем в 2 раза, а госпитализация по поводу ФП выросла на 66% [1]. В настоящее время существует много клинических исследований, посвя-

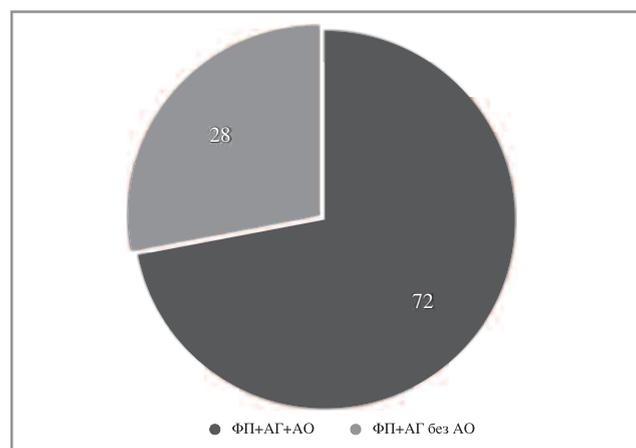
щенных изучению факторов риска возникновения ФП, в том числе и основного фактора артериальной гипертензии (АГ), который способствует гипертрофии желудочков и дистрофии предсердий [2]. Важно то, что тенденция к увеличению

частоты аритмии не исчезает, и, более того, склонность к прогрессированию увеличивается. Подсчитали, что 2,2 млн жителей США имели пароксизмальную или персистирующую форму ФП, которая в течение 5 лет перешла в хроническую у 67% больных. В Европе, население которой составляет около 513 млн человек, регистрируется 8,2 млн больных, страдающих ФП, риск прогрессирования ФП составляет 1:4 для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше [3, 4]. Однако прогрессированию этой формы аритмии не уделяется достаточного внимания [5]. Прогнозируют, что число лиц с этой аритмией в США увеличится с 2,5 млн в начале 2000-х годов до 15 млн в 2050 г. Ожирение является одним из важных факторов риска АГ и способствует ремоделированию и развитию фиброза миокарда [6–9]. При абдоминальном ожирении (АО) формируется дилатация полостей сердца [10, 11]. Следовательно, и АГ, и АО способствуют дисфункции миокарда [12, 13], развитию электрической нестабильности и появлению ФП, а при нерациональном ведении – и прогрессированию в хроническую форму [14]. Пропорционально росту массы тела увеличивается сердечный выброс. При таких изменениях гемодинамики можно ожидать роста массы миокарда. Вероятность развития гипертрофии левого желудочка возрастает с 5,5% у лиц с нормальной массой тела до 29,9% – у лиц с ожирением [15]. Присоединение к ожирению АГ повышает риск возникновения гипертрофии левого желудочка более чем в 4 раза. По мере новых открытий в области генетики группа идиопатической ФП становится каждый раз все меньше. В нескольких крупных исследованиях изучали влияние полиморфизма rs1378942 гена *CSK* на развитие различных патологических процессов [16, 17]. В Российской Федерации также подтверждена роль данного полиморфизма гена *CSK* в формировании гипертонической болезни [18]. Выявлена важная роль полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 в возникновении сосудистой дисфункции у больных с АО [19].

Цель исследования – изучить значение полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 (хромосома 4q25) в прогрессировании ФП у мужчин с АГ и АО.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдались 116 мужчин, средний возраст которых составил $53,3 \pm 7,1$ года. Из них – 57 пациентов с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма), АГ (II стадия) и АО, а также группа контроля в числе 59 пациентов с ФП, АГ и без АО. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (протокол №109 от 20.09.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993). Пациентов распределили на 2 группы: 1-я – с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и 2-я – с АО, а в дальнейшем отслеживали прогрессирование ФП (переход пароксизмальной ФП в хроническую форму ФП) на протяжении 1 года. В работе оценивались клинические, антро-



Частота прогрессирования ФП в группах с АО и без него.

метрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы rs1378942 в гене *CSK* и rs2200733 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскала–Уоллиса, проверку числовых данных на нормальность распределения – с помощью тестов Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлингга, Лиллиефорса, Шапиро–Франсиа. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$ (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com). Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Результаты

Установили, что в группе с ФП+АГ+АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО ($p<0,003$); **см. рисунок**.

Доказали, что при разделении пациентов с ФП и АГ на группы по признаку наличия/отсутствия АО оказалось, что в подгруппах носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* (**табл. 1**), имеются достоверные различия по среднему уровню ИМТ, а в группе с нормальным ИМТ наблюдается повышение показателя в ряду генотипов *CC*, *AC*, *AA*. Самое высокое значение ИМТ – у носителей генотипа *CC* ($p<0,03$) в группе ФП+АГ+АО.

При сравнении среднего уровня ИМТ в подгруппах носителей разных генотипов rs2200733 показано, что у носителей генотипа *CC* самый большой ИМТ в группе пациентов с АО, пограничный уровень значимости ($p>0,053$); **табл. 2**.

Таким образом, в ходе исследования доказали, что в группе больных с ФП, АГ и АО при сравнении с группой контроля отмечается повышение частоты генотипа *AA* (24,17% относительно 6,23%, $p=0,035$).

Сведения об авторах:

Яхонтов Давид Александрович – д.м.н., проф. каф. фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0003-4735-5178

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Контактная информация:

Хидирова Людмила Даудовна – к.м.н., доц. каф. фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ. Тел.: +7(923)112-92-18; e-mail: h_ludmila73@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1250-8798

Таблица 1. Средние уровни ИМТ у носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK при нормальном ИМТ и АО

Фенотип	AA	AC	CC	p
Нормальный ИМТ	27,43±0,35	26,38±0,22	26,01±0,21	<0,015
АО	30,48±2,80	28,89±0,70	36,82±0,53	<0,03

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: различия достоверны (при $p < 0,05$) по U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Средние уровни ИМТ у носителей разных генотипов полиморфизма rs2200733 при нормальном ИМТ и АО

Фенотип	CC	CT	TT	p
Нормальный ИМТ	22,41±0,33	19,38±0,18	24,3±0,21	<0,05
АО	33,16±1,8	31,89±0,69	0	>0,053

Заключение

Генетические исследования у пациентов с ФП только начались, но уже сейчас ясно, что заболевание имеет выраженный патогенетический полиморфизм, и большинство людей с данной патологией не имеют каких-либо специфических мутаций. В исследовании впервые выявили, что у мужчин с ФП и АГ однонуклеотидного поли-

морфизма rs1378942 гена CSK и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с ИМТ. Гетерозиготный генотип AC rs1378942 в гене CSK достоверно чаще встречается у больных, независимо от наличия АО, а в группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):264-7. doi: 10.1093/ndt/gfi290
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». М., 2017 [Clinical recommendations “Diagnosis and treatment of atrial fibrillation”. Moscow, 2017 (In Russ.)].
- Thomas F, Bean K, Pannier B, et al. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors. *Hypertension*. 2005;46:654-63. doi: 10.1161/01.HYP.0000184282.51550.00
- Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Куропий Т.С., Зенин С.А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и парадокс ожирения. *Евразийский кардиологический журн.* 2019;25(1):121-39 [Khidirova LD, Yakhontov DA, Kurape TS, Zenin SA. Atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and obesity paradox. *Eurasian Heart Journal*. 2018;25(1):121-39 (In Russ.)].
- Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013 [Tatarsky BA, Batalov RE, Popov SV. Atrial fibrillation: pathophysiological approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. Tomsk: STT, 2013 (In Russ.)].
- Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-36. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104057
- Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Endocrinol Metab*. 2010;21(6):345-52. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.009
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2014;109:30-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392
- Шульман В.А., Никулина С.Ю., Аксютин Н.В. и др. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием изолированной фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.* 2016;10:28-31 [Shulman VA, Nikulina SY, Aksyutina NV, et al. First Russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;10:28-31 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-10-28-31
- Jennsen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *JACC*. 2014;63(25):2985-3023. Available at: <https://www.acc.org/guidelines>. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of “Normal Weight Central Obesity”. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035
- Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The “obesity paradox” in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2869-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124
- Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med*. 2009; 30(3):467-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;21:1011-53. doi: 10.1097/HJH.0000000000000466
- The Expert Panel. Third Report of the National cholesterol in Educational Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] Final Report. *Circ*. 2012;106:3143-421. doi: 10.1016/j.cccn.2004.08.012
- Zafir B, Adir Y, Shehadeh W, et al. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the «obesity paradox». *Respir Med*. 2013;107(1):139-46. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.019
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehp235
- Rai R, Sharma KL, Misra S. CYP17 polymorphism [rs743572] is associated with increased risk of gallbladder cancer in tobacco users. *Tumour Biol*. 2014;35(7):6531-7. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-1876-2>. doi: 10.1007/s13277-014-1876-2
- Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;107(12):1802-5. doi: 10.1016%2Fj.amjcard.2013.08.045

Поступила 28.02.2019

Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение

Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, В.А. Александренко, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева, И.В. Максимов

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме

Цель. Изучить изменение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) у пациентов в течение 1-го года после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов с ОИМ, подписавшие информированное согласие об участии в исследовании. Определение показателя β -АРМ проводили в образцах венозной крови при поступлении в палату интенсивной терапии, через 1 сут после поступления, через 6 и 12 мес после перенесенного индексного ИМ, с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия).

Результаты. По результатам оценки динамики показателя β -АРМ в течение 1-х суток пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n=14$) включены пациенты, у которых в 1-е сутки отмечено увеличение показателя β -АРМ, во 2-ю группу ($n=21$) – пациенты, у которых β -АРМ либо не изменялась, либо снижалась. На момент поступления в стационар в сформированных группах не выявлено различий по показателю β -АРМ и клинико-anamnestическим характеристикам. Спустя 1 сут после госпитализации значение β -АРМ в 1-й группе достоверно превышало аналогичный показатель во 2-й группе ($p=0,02$). На сроках 6 и 12 мес показатели β -АРМ в группах не различались. Во 2-й группе пациентов достоверно чаще отмечалось прогрессирование хронической сердечной недостаточности на один и более функциональный класс (NYHA) в сравнении с 1-й группой.

Заключение. Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки у пациентов с ОИМ возможно как увеличение, так и снижение активности симпатoadrenalной системы с дальнейшим нивелированием этих различий в течение следующего года. Для группы пациентов со сниженной в 1-е сутки активностью симпатoadrenalной системы характерно более неблагоприятное течение хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: β -адренореактивность мембран эритроцитов, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А. и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592

Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation

T.Yu. Rebrova, E.F. Muslimova, V.A. Aleksandrenko, S.A. Afanasiev, A.A. Garganeeva, I.V. Maksimov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To study the change in the β -adrenergic reactivity of red blood cell membranes in patients during the first year after acute myocardial infarction.

Materials and methods. The study included 25 patients with acute myocardial infarction (AMI) who signed informed consent to participate in the study. The erythrocyte membrane β -adrenergic reactivity index (β -ARM) was determined in venous blood samples upon admission to the intensive care unit, one day after admission, 6 and 12 months after the index MI was transferred using the BETA-ARM-AGAT reagent kit (Agat-Med, Russia).

Results. According to the results of dynamics assessment of β -APM during the first day, patients included in the study were divided into 2 groups. Group 1 ($n=14$) included patients who had an increase in β -APM in the first day, and group 2 ($n=21$) included patients in whom β -APM either did not change or decreased. At the time of admission to the hospital in the formed groups, there were no differences in the β -APM index and clinical and anamnestic characteristics. A day after hospitalization, the value of β -APM in group 1 significantly exceeded the same indicator in group 2 ($p=0.02$). At the periods of 6 and 12 months, the β -APM indices in the groups did not differ. In the 2nd group of patients, the progression of chronic heart failure to one or more functional classes (NYHA) was significantly more often compared with the 1st group.

Conclusion. The study showed that on the first day in patients with AMI, both an increase and a decrease in the activity of the sympathoadrenal system are possible with a further leveling of these differences over the next year. For a group of patients with decreased activity of sympathoadrenal system on the first day, a more unfavorable course of heart failure in the post-infarction period is characteristic.

Keywords: β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, acute myocardial infarction, chronic heart failure

For citation: Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Aleksandrenko V.A., et al. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592

ИМ – инфаркт миокарда
ОИМ – острый инфаркт миокарда
САС – симпатoadrenalная система

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 β -АРМ – β -адренореактивность мембран эритроцитов
Me – медиана

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности населения Российской Федерации. По современным дан-

ным, их вклад в общую структуру смертности достигает 46,6% [1, 2]. Одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца с ее наиболее неблагоприятным осложнением – инфарктом миокарда (ИМ), доля которого среди других причин смертности от

Таблица 1. Показатели β -АРМ у пациентов с ОИМ в динамике наблюдения Ме (Q25; 75)

Сроки наблюдения	Поступление в палату интенсивной терапии	1-е сутки после ОИМ	6 мес после ОИМ	12 мес после ОИМ
Тип изменения показателя β -АРМ				
1-й тип динамики β -АРМ ($n=14$)	33,94 (23,57; 39,94)	43,31 (32,53; 50,74) p поступл–1 сут=0,001	47,73 (30,15; 65,91) p поступл–6 мес=0,043 p 1 сут–6 мес=0,136	50,39 (41,91; 64,22) p поступл–12 мес=0,046 p 1 сут–12 мес=0,116 p 6 мес–12 мес=1,000
2-й тип динамики β -АРМ ($n=21$)	35,80 (26,15; 48,81)	30,78 (19,10; 38,76) p поступл–1 сут=0,0001	56,42 (42,99; 77,64) p поступл–6 мес=0,015 p 1 сут–6 мес=0,005	49,95 (27,49; 67,48) p поступл–12 мес=0,101 p 1 сут–12 мес=0,011 p 6 мес–12 мес=0,203
Достоверность на сроке наблюдения между группами с разной динамикой β -АРМ	p 1-й тип–2-й тип=0,44	p 1-й тип–2-й тип=0,02	p 1-й тип–2-й тип=0,61	p 1-й тип–2-й тип=0,89

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между показателями β -АРМ на сроках наблюдения в группе и при межгрупповом сравнении, n – число пациентов.

ишемической болезни сердца неуклонно растет [3, 4]. Серьезным фактором повреждения миокарда и развития фатальных осложнений острого ИМ (ОИМ) является гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС). Степень и длительность ее активации у пациентов с ИМ носит индивидуальный характер.

Масштабное повреждение сердечной мышцы сопровождается формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). На начальном этапе формирования ХСН активация САС оказывает определенное положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Продолжающаяся затем в течение длительного времени гиперсимпатикотония приобретает отрицательный эффект, способствуя прогрессированию основного заболевания из-за повышенной потребности миокарда в кислороде, непосредственного кардиотоксического эффекта избытка катехоламинов и возрастающей нагрузки на миокард, а также уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране клетки. Адренорецепторы являются гликопротеидами клеточных мембран, при взаимодействии которых с катехоламинами происходят изменение уровня внутриклеточных мессенджеров и активация путей сигнальной трансдукции. Возбуждение β_1 -адренорецепторов модулируется адреналином и проявляется повышением тонуса миокарда, учащением ритма сердца и вазодилатацией.

В клинической практике оценка активности САС сопровождается определенными трудностями. До настоящего вре-

мени нет идеального метода анализа состояния вегетативной нервной системы [5, 6]. В качестве показателя, позволяющего судить об активности САС, предложена β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ) [7]. Метод определения этого показателя основан на оценке степени десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов.

Цель исследования – изучить изменение показателя (β -АРМ) у пациентов в течение 1-го года после перенесенного ОИМ.

Материалы и методы

В исследование включены 35 пациентов, поступивших в экстренном порядке в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии в первые 6 ч от начала развития симптомов ОИМ. По данным электрокардиографического исследования сердца ОИМ с зубцом Q диагностирован у 77% пациентов, с подъемом сегмента ST – в 89% случаев. В исследование не включали пациентов с наличием фоновой и сопутствующей патологии, способной самостоятельно оказывать влияние на исход заболевания: тиреотоксикоз, онкологические заболевания, психические расстройства, аутоиммунные заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность, острые или в стадии обострения хронические инфекционные заболевания, декомпенсация сахарного диабета, клапанные пороки сердца.

Определение показателя β -АРМ у включенных в исследование пациентов проводилось при поступлении в палату интенсивной терапии, через 1 сут после поступления, 6 и 12 мес после перенесенного индексного ОИМ. Определение β -АРМ проводили с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Принцип метода основан на факте торможения гипосмотического

Сведения об авторах:

Муслимова Эльвира Фаритовна – науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-7361-2161

Александренко Виктория Анатольевна – аспирант отд-ния патологии миокарда. ORCID: 0000-0002-6717-5898

Афанасьев Сергей Александрович – д.м.н., проф., рук. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-6066-3998

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., проф., рук. отд-ния патологии миокарда. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Максимов Иван Вадимович – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии. ORCID: 0000-0003-0367-1654

Контактная информация:

Реброва Татьяна Юрьевна – науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. Тел.: +7(903)954-20-31; e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от типа динамики β -АРМ в 1-е сутки ИМ

Показатель	1-й тип динамики β -АРМ (n=14)	2-й тип динамики β -АРМ (n=21)	p-value
Мужчины/женщины, n (%)	11 (78,6)/3 (21,4)	14 (66,7)/7 (33,3)	0,704
Возраст, Me (Q25; Q75), лет	58,5 (41,0; 68,0)	65,0 (59,0; 77,0)	0,126
Клиническая характеристика ИМ, n (%)			
ИМ с подъемом сегмента ST	12 (85,7)	19 (90,5)	0,999
ИМ с зубцом Q	11 (78,6)	16 (76,2)	0,999
Передний/нижний ИМ	7 (50,0)/7 (50,0)	8 (38,1)/14 (66,7)	0,486/0,483
Осложнения острого ИМ, n (%)			
Острая левожелудочковая недостаточность	5 (35,7)	6 (28,6)	0,656
Острая аневризма левого желудочка	3 (21,4)	2 (9,5)	0,369
Острые нарушения ритма сердца и проводимости	7 (50,0)	11 (52,4)	0,890
Желудочковая экстрасистолия/желудочковая тахикардия	4 (28,6)	5 (23,8)	0,999
Фибрилляция желудочков	–	2 (9,5)	0,506
Рецидив ИМ	–	1 (4,8)	0,999
Данные эхокардиографического исследования сердца на момент госпитализации с ИМ			
Фракция выброса ЛЖ, Me (Q25; Q75)	51,0 (46,0; 60,5)	50,0 (44,5; 57,0)	0,670
КСО, Me (Q25; Q75), мм	50,0 (37,5; 76,0)	55,0 (42,5; 60,0)	0,859
КДО, Me (Q25; Q75), мм	105,0 (93,5; 151,0)	110,0 (86,5; 121,5)	0,696
Пик E/A, Me (Q25; Q75), усл. ед.	0,79 (0,61; 1,25)	0,72 (0,63; 0,85)	0,392
Характеристика коронарного русла по данным коронароангиографии, n (%)			
Многососудистое поражение КА (атеросклероз двух и более КА)	13 (92,9)	16 (76,2)	0,366
Чрескожное вмешательство	11 (78,6)	18 (85,7)	0,664
Проводимое лечение, n (%)			
Тромболитическая терапия	7 (50,0)	5 (23,8)	0,110
β -Адреноблокаторы	14 (100)	19 (90,5)	0,506
Антиагреганты	14 (100)	21 (100)	–
Двойная антиагрегантная терапия	12 (85,7)	20 (95,2)	0,551
ИАПФ	11 (78,6)	19 (90,5)	0,369
БРА	1 (7,1)	1 (4,8)	0,999
Статины	12 (85,7)	21 (100)	0,153
Диуретики	6 (42,9)	9 (42,9)	0,999

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КА – коронарная артерия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Здесь и далее в табл. 3: n – число пациентов, p-value – достигнутый уровень значимости.

гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. При проведении анализа в контрольной пробирке, содержащей 2,5 мл гипоосмотического буфера, эритроциты подвергаются гемолизу, степень которого определяется по величине оптической плотности надсадочной жидкости. В опытную пробирку наряду с гипоосмотическим буфером помещают раствор β -адреноблокатора [1-(Изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида], который связывается с β -рецепторами эритроцитов и способствует повышению их осморезистентности, тем самым снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надсадочной жидкости опытной пробы выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы и принимают за условные единицы (усл. ед.) показателя β -АРМ. Согласно методическим рекомендациям к набору, диапазон нормальных значений показателя β -АРМ находится в диапазоне 2–20 усл. ед.

Протокол проведения исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS Statistica 20.0. Качественные данные представлены в таблицах в виде абсолютных и относительных величин – n (%). Анализ категориальных показателей выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера. Количественные данные, не соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; 75). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Таблица 3. Осложнения в постинфарктном периоде в группах пациентов с разным типом динамики показателя β -АРМ

Показатель	1-й тип динамики β -АРМ (n=14)	2-й тип динамики β -АРМ (n=21)	p-value
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 1 года после индексного ИМ, n (%)	4 (28,6)	11 (52,4)	0,296
Рецидив стенокардии, n (%)	3 (21,4)	4 (19,0)	0,999
Повторная реваскуляризация миокарда			
Эндоваскулярная (стентирование КА), n (%)	1 (7,1)	1 (4,8)	0,999
Хирургическая (АКШ/МКШ), n (%)	2 (14,3)	1 (4,8)	0,551
Прогрессирование ХСН (на 1 ФК и более по данным ТШХ), n (%)	-	7 (33,3)	0,027
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций, n (%)	2 (14,3)	-	0,153

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, МКШ – маммакоронарное шунтирование, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс.

Результаты

При анализе значений показателя β -АРМ всей выборки исследуемых пациентов оказалось, что на момент госпитализации медиана показателя составила 34,71 (24,62; 46,85) усл. ед., что в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы. Значения β -АРМ, полученные при определении, проведенном на следующее утро после госпитализации, составили 32,53 (19,15; 43,42) усл. ед.

Оценка динамики показателя β -АРМ в течение 1-х суток позволила разделить пациентов на 2 группы. В 1-ю группу (n=14) включены пациенты, у которых в 1-е сутки произошло увеличение β -АРМ, а 2-ю группу (n=21) составили пациенты, у которых β -АРМ либо не изменялась, либо снижалась.

Сформированные группы проанализировали по клинко-демографическим показателям. Пациенты, составившие 1 и 2-ю группы (табл. 2), сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, наличию сопутствующих заболеваний. Группы статистически значимо не различались по частоте приема и виду β -адреноблокаторов на момент развития индексного ОИМ. Не выявлено статистически значимых различий по клиническим характеристикам, наличию осложнений ОИМ (частоте возникновения острой левожелудочковой недостаточности, острых нарушений ритма сердца) и основным эхокардиографическим параметрам.

В табл. 1 представлены результаты, отражающие динамику значений показателя β -АРМ в сформированных группах. Видно, что значения β -АРМ у пациентов 1 и 2-й группы на момент поступления в стационар практически не различались и составляли 33,94 (23,57; 39,94) и 35,80 (26,15; 48,81) усл. ед. соответственно. Через 1 сут в 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение β -АРМ до 43,31 (32,53; 50,74) усл. ед. ($p=0,001$), а во 2-й группе, напротив, снижение этого показателя до 30,78 (19,10; 38,76) усл. ед. ($p=0,0001$). Межгрупповое сравнение значений β -АРМ через 1 сут после госпитализации пациентов с ОИМ показало, что β -АРМ во 2-й группе статистически значимо меньше исследуемого показателя в 1-й группе ($p=0,02$).

Сопоставление результатов определения β -АРМ через 6 мес после перенесенного ИМ позволяет сказать, что изменения этого показателя и в 1-й, и во 2-й группах оказались однонаправленными и характеризовались увеличением данного показателя. Однако если в 1-й группе прирост составил в среднем 10% и не был статистически значим относительно показателя в 1-е сутки, то во 2-й группе, напротив, увеличение β -АРМ было статистически значимым ($p=0,005$) и со-

ставляло уже 83%. Выявленные изменения показателя β -АРМ свидетельствует о том, что к 6 мес после перенесенного ИМ активность симпатического звена вегетативной системы у пациентов обеих групп стабилизируется на одном уровне, позволяющем поддерживать функционирование сердечно-сосудистой системы. Правомерность такого предположения подтверждает и тот факт, что значения показателя β -АРМ в 1 и 2-й группах, полученные через 12 мес, остались практически без изменения относительно полугодичного срока наблюдения (см. табл. 1). В то же время полученные результаты дают основание сделать вывод о том, что на данных сроках формирования постинфарктного кардиосклероза состояние САС можно охарактеризовать как стабильно высокое.

Статистическая обработка показателей, характеризующих клиническое состояние пациентов в выделенных группах в течение 1 года после индексного ИМ, представлена в табл. 3. Видно, что между исследуемыми группами не отмечено достоверно значимых различий по числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, рецидивов стенокардии и эндоваскулярной и хирургической повторной реваскуляризации миокарда. В то же время установлено, что в группе пациентов со 2-м типом динамики β -АРМ достоверно чаще отмечалось прогрессирование ХСН на один и более функциональный класс (NYHA).

Обсуждение

Высокие значения показателя β -АРМ на момент поступления пациентов с ОИМ в стационар могут свидетельствовать об активации САС при ОИМ, а также о процессе десенситизации адренорецепторов в ответ на активацию симпатического звена вегетативной нервной системы. Выявление двух разнонаправленных, достоверно значимых типов изменения показателя β -АРМ в течение 1-х суток позволило сформировать для дальнейшего анализа 2 группы. Увеличение значений β -АРМ в 1-й группе в течение 1 сут свидетельствует об уменьшении защитного эффекта блокатора β -рецепторов эритроцитов в условиях гипосмотического гемолита. Во 2-й группе, напротив, отмечено усиление защиты эритроцитов β -адреноблокатором. Такой результат возможен либо за счет увеличения числа β -рецепторов, либо за счет усиления их функциональной активности. Увеличение либо снижение количества рецепторов на поверхности эритроцитов может происходить за счет маскировки белковой молекулы, поскольку зрелый эритроцит является безъядерной структурой и несет на себе рецепторы, синтезированные в ядросодержащих предшественниках. Вероятнее

всего, изменения выраженности проявления защитного эффекта блокады β -рецепторов зависит от скорости процессов передачи от молекулы β -рецепторов на вторичные мессенджеры, на что могут повлиять изменения свойств окружающего липидного бислоя и структуры самих белков. Известно, что ишемия и последующая реперфузия при ОИМ сопровождается активацией свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот в клетках организма. Возможно, что различия в активности ферментативных и неферментативных антиоксидантов могут отражаться на активности β -рецепторов и внутриклеточных посредников за счет окислительной модификации как белковой молекулы, так и его липидного окружения.

Проведенное нами исследование β -АРМ показало, что у 40% пациентов с ИМ, составивших 1-ю группу, уже в течение 1-х суток начинается компенсаторная десенситизация рецепторного звена САС, в то время как во 2-й группе отмечено усиление защитного эффекта блокады β -рецепторов. Согласно результатам, опубликованным в работе [8], уменьшение плотности адренорецепторов обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией. На основании этого возможно сделать предположение, что миокард пациентов

1-й группы обладает большим функциональным резервом в сравнении с миокардом пациентов 2-й группы. Это предположение подтверждается результатами оценки показателей клинического состояния в отдаленные сроки после индексного ОИМ. В группе пациентов со 2-м типом реакции САС в 33% случаев в течение 1 года отмечалось прогрессирование ХСН.

Заключение

Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки у пациентов с ОИМ возможно два типа реакции рецепторного звена САС, выражающиеся как в уменьшении, так и в увеличении проявления защитного эффекта блокады β -рецепторов эритроцитов в условиях гипосмотического гемолиза. В течение следующего за индексным ОИМ года происходит нивелирование отмеченных различий в реакции САС. Для пациентов со 2-м типом реакции β -АРМ характерно более неблагоприятное течение ХСН в постинфарктном периоде. Пациенты, у которых в 1-е сутки ОИМ отмечается снижение показателя β -АРМ, требуют дальнейшего более детального обследования в постгоспитальном периоде с целью своевременной коррекции медикаментозной терапии ХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-8 [Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and areas of prevention. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2018;5:12-8 (In Russ.)].
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4-12 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions in terms of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(4):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20182144
3. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения Тюменской области. *Рос. кардиологический журн.* 2015;6:25-9 [Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Influence of planned percutaneous coronary interventions on mortality rates in the Tyumen region. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;6:25-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-06-25-29
4. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2016;56(9):60-6 [Nikulina NN, Yakushin SS. Modern aspects of the formulation of the diagnosis and statistical accounting of myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2016;56(9):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.9.60-66
5. Шляхто В.Е., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 [Shlyakhto VE, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. Saint Petersburg: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008 (In Russ.)].
6. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Рос. кардиологический журн.* 2013;4:52-63 [Konradi AO. The autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: a modern understanding of the pathophysiological role and new approaches to treatment. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;4:52-63 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003 [Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoreactivity and the cardiovascular system. Moscow: Meditsina, 2003 (In Russ.)].
8. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):891-6. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00786-5

Поступила 11.02.2020

Рефрактерная и резистентная артериальные гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, И.В. Зюбанова, Е.С. Ситкова, А.М. Гусакова, Т.Р. Рябова

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Резюме

Цель. Оценить частоту рефрактерной артериальной гипертонии (АГ) при резистентной АГ (РАГ) с наличием и отсутствием сахарного диабета (СД) 2-го типа, сравнить клинический фенотип, метаболический профиль и состояние эндотелиальной функции у больных СД в сочетании с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Материалы и методы. В исследование включены 74 больных РАГ с СД и 119 больных РАГ без СД. Рефрактерную АГ диагностировали по отсутствию контроля артериального давления (АД) на фоне приема ≥ 5 антигипертензивных препаратов, включая тиазидный диуретик и Верошпирон. Отсутствие контроля АД при приеме 3–4 антигипертензивных препаратов соответствовало неконтролируемой РАГ. Проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включая пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии и доплерографическую оценку вазореактивности средней мозговой артерии (СМА) по тесту с гипервентиляцией и задержкой дыхания.

Результаты. Частота рефрактерной АГ при наличии и отсутствии СД сопоставима (30 и 28%). Различий между больными СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ по клиническому фенотипу, данным АД и эхокардиографии не выявили. Вместе с тем у больных СД с рефрактерной АГ имели место более высокие значения индекса инсулинорезистентности, резистина плазмы крови и постпрандиальной гликемии. Дополнительно больные СД с рефрактерной АГ отличались от группы неконтролируемой РАГ более низкими показателями эндотелийзависимой вазодилатации и реактивности СМА на гиперкапнию, а также более выраженным вазоконстрикторным ответом СМА на гипервентиляцию.

Заключение. Частота рефрактерной АГ у больных с наличием и отсутствием СД не имеет значимых отличий. Больные СД с рефрактерной АГ характеризуются более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Ключевые слова: рефрактерная гипертония, неконтролируемая резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, инсулинорезистентность, резистин, фенотип, эндотелиальная функция

Для цитирования: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Рефрактерная и резистентная артериальные гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 49–58. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593

Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function

A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin, S.E. Pekarskiy, T.M. Ripp, M.A. Manukyan, V.A. Lichikaki, I.V. Zyubanova, E.S. Sitkova, A.M. Gusakova, T.R. Ryabova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To determine the prevalence of refractory hypertension (RfH) in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM), as well as to evaluate whether diabetic patients with RfH significant differ from those with uncontrolled resistant hypertension (RH) in clinical phenotype, metabolic profile and endothelial function.

Materials and methods. The study included 193 patients with RH: RH 74 patients with diabetes and 119 patients without DM. Uncontrolled RH and RfH were defined by the presence of uncontrolled blood pressure – BP (≥ 140 and/or 90 mm Hg) despite the use of >3 but <5 antihypertensive drugs (for RH) and ≥ 5 antihypertensive drugs, including a mineralocorticoid receptor antagonist (for RfH). Clinical examination, lab tests were performed. Flow-mediated dilation (FMD) and vasoreactivity of middle cerebral artery (MCA) using both breath-holding and hyperventilation test were measured by high-resolution ultrasound.

Results. The prevalence of refractory hypertension in patients with and without DM was similar (30% vs 28%, respectively). No differences in BP levels, data of echocardiography and clinical phenotype were found between the diabetic groups, but value of HOMA index, plasma resistin level and postprandial glycaemia were higher in patients with RfH. FMD and MCA reactivity to the breath-holding test were worse in patients with RfH, and they had a more pronounced vasoconstrictor response of MCA to the hyperventilation test compared to patients with RH.

Conclusion. The prevalence of RfH is the same in patients with and without diabetes. Diabetic patients with refractory hypertension have a more unfavorable metabolic profile and greater impairment of endothelial function than patients with uncontrolled resistant hypertension.

Keywords: refractory hypertension, uncontrolled resistant hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, resistin, phenotype, endothelial function

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 49–58. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 АК – антагонисты кальция
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ЛЖ – левый желудочек
 ММ – масса миокарда
 НУП – натрийуретический пептид
 РАГ – резистентная артериальная гипертония
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СИ – суточный индекс
 СМА – средние мозговые артерии
 УЗ – ультразвуковой
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
 ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация
 ЭхоКГ – эхокардиография
 HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин
 β-АБ – β-адреноблокаторы

Ранее термин рефрактерной артериальной гипертонии (АГ) использовали как синоним резистентной АГ (РАГ), однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в качестве экстремального клинического фенотипа неконтролируемой АГ, характеризующегося невозможностью достижения контроля артериального давления (АД) приемом 5 и более классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [1]. В соответствии с этим определением гипертония, при которой контроль АД не достигается приемом от 3 до 4 антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики, относится к неконтролируемой РАГ. Изучение различий рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ в настоящее время представляет собой область растущих научных интересов [1–9]. Предполагают, что рефрактерная АГ и неконтролируемая РАГ различаются по этиопатогенезу. Так, неконтролируемая РАГ в значительной степени обусловлена избыточной задержкой жидкости, и для нее свойственен объемзависимый механизм развития [1–3], тогда как в генезе рефрактерной АГ объемзависимый компонент может быть менее выражен, и она, что наиболее вероятно, имеет нейрогенную этиологию [4]. Это подтверждает тот факт, что, по данным ряда работ, уровень альдостерона у пациентов с неконтролируемой РАГ и рефрактерной АГ сопоставим [5–7], несмотря на более частое применение спиронолактона при рефрактерной АГ.

Согласно современным данным, рефрактерная АГ отличается от неконтролируемой РАГ более неблагоприятным профилем кардиоваскулярного риска, большей частотой по-

ражения органов-мишеней, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемии миокарда, эффекта «белого халата», ожирения, преобладанием лиц афроамериканской расы, женского пола, выраженностью адипокинового дисбаланса и более высокой степенью симпатической гиперактивации [1–11]. Однако в большинстве исследований рефрактерную АГ сравнивали с контролируемой РАГ [4, 5, 7] либо с группой больных, объединявшей контролируемую и неконтролируемую РАГ [6]. Среди исследований, сопоставлявших рефрактерную АГ с неконтролируемой РАГ, следует отметить регистр REGARDS, включавший данные 48 штатов США [8] вместе с Колумбией, американское исследование NHANES [10] и румынское исследование [11]. В испанском регистре [9] также сравнивали рефрактерную АГ и неконтролируемую РАГ, однако в этом исследовании прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов не являлся обязательным критерием для рефрактерной АГ. В связи с тем что популяция больных в исследованиях REGARDS и NHANES представлена преимущественно лицами афроамериканской расы, сведений о различиях клинического фенотипа и коморбидности между рефрактерной и неконтролируемой РАГ у лиц белой расы крайне мало.

Поскольку нарушения углеводного обмена ассоциируются с повышением симпатической активности [12, 13], сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) относится к факторам риска РАГ. Что касается связи СД с рефрактерной АГ, то, по данным одних исследований, СД повышает риск развития рефрактерной АГ [8–10], тогда как в других работах этот факт не нашел своего подтверждения [5–7]. Вместе с тем выраженность метаболических нарушений при СД может иметь существенное значение в развитии рефрактерной АГ вследствие более мощной нейрогенной активации, однако особенности метаболического профиля, а также клинического фенотипа у данной категории больных остаются недостаточно изученными.

Кроме того, одним из патофизиологических механизмов АГ является нарушение эндотелиального гомеостаза как одного из ключевых регуляторов тонуса сосудистой стенки и уровня АД [14, 15]. Для РАГ характерно более выраженное нарушение эндотелиальной функции по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [16], в том числе при сочетании РАГ с СД [17], что может быть обусловлено негативным влиянием симпатической активации на сосудистый эндотелий [18, 19]. Несмотря на это, вопросы, касающиеся

Сведения об авторах:

Мордовин Виктор Федорович – д.м.н., проф., рук. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0002-2238-4573

Пекарский Станислав Евгеньевич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. ORCID: 0000-0002-4008-4021

Рипп Татьяна Михайловна – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0001-5898-0361

Манукян Мушег Айкович – аспирант отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0003-3577-1895

Личикаки Валерия Анатольевна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0003-4066-869X

Зюбанова Ирина Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. ORCID: 0000-0001-6995-9875

Ситкова Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. ORCID: 0000-0002-0988-3642

Гусакова Анна Михайловна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики. ORCID: 0000-0002-3147-3025

Рябова Тамара Ростиславовна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики. ORCID: 0000-0001-8573-5695

Контактная информация:

Фальковская Алла Юрьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертоний. Тел.: +7(382)255-81-22; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0002-5638-3034

степени вовлеченности дисфункции сосудистого эндотелия в патофизиологию наиболее тяжелых форм РАГ, к которой относится рефрактерная АГ, до настоящего времени остаются открытыми.

В основу нашего исследования положена гипотеза о том, что, поскольку рефрактерная АГ имеет преимущественно нейрогенную этиологию, больные рефрактерной АГ в сочетании с СД могут иметь более выраженные нарушения метаболического статуса и эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Цель исследования – оценить частоту рефрактерной АГ у лиц с РАГ с СД и без, а также сравнить клинический фенотип, метаболический профиль и состояние эндотелиальной функции у больных СД в сочетании с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Материалы и методы

В простое сравнительное одномоментное поперечное исследование включены 74 пациента с РАГ, ассоциированной с СД 2, и 119 больных РАГ без СД, госпитализированных в отделение АГ НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ» в период с 2010 по 2018 г. (блок-схема исследования представлена на **рис. 1**). Диагноз РАГ подтверждали согласно рекомендациям [20] на основании сохранения повышенного АД ($>140/90$ мм рт. ст.) в течение 6 мес наблюдения и исключения псевдорезистентности, использования неоптимальных доз антигипертензивных препаратов и наличия АГ «белого халата». Критериями исключения служили вторичные формы АГ, низкая приверженность лечению; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>10\%$, беременность, перенесенные менее 1 года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (NYHA); выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания; прием препаратов, повышающих уровень АД.

Офисное АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью компьютерных систем: АВРМ-04 (Meditech, Венгрия); ВрLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Суточный индекс (СИ) рассчитывали как отношение разности дневных и ночных значений АД к дневному АД и выражали в процентах [20]. На основании значений СИ больных делили на «дипперов» ($СИ >10-20\%$), «нон-дипперов» ($СИ >0-10\%$), «обратных дипперов» ($СИ \leq 0\%$, так называемая «ночная гипертензия») и «экстремальных дипперов» ($СИ >20\%$). Критерием эффекта «белого халата» считали различие между офисным и среднесуточным САД/ДАД $>20/10$ мм рт. ст.

Всем больным проводили общее клиническое обследование, измерение окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ) с оценкой общего и абдоминального ожирения согласно рекомендациям [21]. Приверженность лечению, количество и регулярность принимаемых препаратов оценивали по данным опроса, результаты которого учитывали при анализе количества и классов антигипертензивных препаратов.

Содержание глюкозы крови в крови определяли ферментным (глюкозооксидазным) методом стандартными наборами (BIOCON, Германия). Уровень HbA_{1c} измеряли ионообменным способом (наборы BIOCON, Германия). У всех больных, за исключением получающих инсулинотерапию, исследовали

уровень сывороточного инсулина (методом иммуноферментного анализа – ИФА наборами фирмы «Монобайд Инк», США). На основании базальных значений гликемии вычисляли индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. В ходе ИФА определяли уровень активного ренина плазмы (наборы IBL International, Германия); уровень альдостерона плазмы (наборы DBC, Канада); уровни лептина, резистина, адипонектина (наборы Mediagnost, Германия); мозгового натрийуретического пептида – НУП (BNP фрагмент EIA, наборы Biomerica, Германия). В суточной моче проводили количественную оценку содержания альбумина (иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-900 стандартными наборами фирмы RANDOX, Англия, и ORGenTec Diagnostika), ионов калия и натрия (на автоматическом биохимическом анализаторе Kopelab), метанефринов и норметанефринов (наборы IBL International, ИФА). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕPI. Состояние липидного метаболизма определяли по уровню общего холестерина, триглицеридов, холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) методом ИФА.

Наличие и выраженность атеросклероза в периферических артериях (экстракраниальных, бедренных) оценивали по данным ультразвукового (УЗ) исследования по стандартным методам линейным датчиком 5–12 МГц. Периферическую вазореактивность изучали по пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии, предложенной D. Celermajer и соавт. [22], и нитроглицериновой пробе в соответствии с современными рекомендациями [23] с использованием широкополосных датчиков (1,7–3,4 или 2–4 МГц). Дополнительно рассчитывали чувствительность эндотелия к напряжению сдвига [24]. Для оценки цереброваскулярной реактивности использовали тесты с гиповентиляцией (произвольная задержка дыхания в течение минимум 30 с) и спонтанной гипервентиляцией в течение 30 с по данным транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) с использованием темпорального датчика 2,5–4 МГц по стандартной методике [25]. Коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку [K(+)] в тесте с гиповентиляцией, отражающий резерв вазодилатации, и коэффициент реактивности на гипокапнию [K(-)] в тесте с гипервентиляцией как показатель резерва вазоконстрикции рассчитывали по отношению изменения средней скорости кровотока в ответ на провоцирующий стимул к исходному значению, выраженному в процентах. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли по стандартной методике [26] с использованием широкополосных датчиков (1,7–3,4 или 2–4 МГц). Критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ) >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² – для женщин. При индексации массы миокарда (ММ) ЛЖ на рост, возведенный в степень 2,7, ГЛЖ диагностировали при ИММ ЛЖ 47 г/м^{2,7} у женщин и 50 г/м^{2,7} у мужчин. Все УЗ-исследования проводили на УЗ-диагностических системах экспертного класса.

По результатам обследования пациенты разделены на 2 группы: с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ согласно рекомендациям [1]. Критерием рефрактерной АГ считали отсутствие контроля АД, несмотря на лечение ≥ 5 классами антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, документированное на 3 визитах в гипертензивной клинике в течение минимум шестимесячного периода наблюдения. К неконтролируемой РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне приема от

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РАГ с наличием и отсутствием СД 2 ($M \pm SD$)

Показатель	РАГ с СД ($n=74$)	РАГ без СД ($n=119$)	p
Возраст, лет	59,1±8,6	52,3±9,5	0,0000
Женский пол, n (%)	46 (62)	60 (51)	0,09
ИМТ, кг/м ²	34,8±6,1	33,0±5,3	0,03
Ожирение, степень, n (%)	60 (81)	89 (75)	0,31
1-я	28 (39)	54 (45)	0,09
2-я	14 (19)	21 (18)	0,97
3-я	18 (24)	14 (12)	0,04
Окружность талии, см			
Мужчины	107,1±9,4	107,1±18,3	1
Женщины	104,6±19,1	106,9±14,5	0,68
Висцеральное ожирение, n (%)	59 (80)	91 (76)	0,57
Продолжительность АГ, годы	22,7±10,8	19,2±10,8	0,20
ХБП (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (22)	16 (14)	0,14
Офисное АД, мм рт. ст.	168,5±18,1/90,4±14,9	170,7±20,3/101,9±14,4	0,43/0,0000
Офисная ЧСС, уд/мин	70,2±10,1	71,3±9,9	0,66
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	154,5±16,2/81,1±12,3	159,6±17,3/94,6±14,0	0,06/0,0000
Количество антигипертензивных препаратов	4,4±0,9	4,3±1,2	0,23

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек. Здесь и далее в табл. 2–5: p – уровень значимости; в табл. 2, 4, 5: t -критерий Стьюдента; в табл. 2–4: χ^2 .

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ ($M \pm SD$, Me [25–75%])

Показатель	Рефрактерная АГ ($n=22$)	Неконтролируемая РАГ ($n=52$)	p
Возраст, лет	61,3±7,4	60,1±8,5	0,43
Женский пол, n (%)	12 (55)	34 (65)	0,43
ИМТ, кг/м ²	34,7±6,7	34,4±5,9	0,41
Продолжительность АГ, годы	22,8±10,5	20,1±9,4	0,39
Продолжительность СД, годы	7,6±5,2	8,5±5,4	0,63
ХБП (рСКФ<60 мл/мин/м ²), n (%)	5 (20)	11 (22)	0,84
Альбуминурия А1 (30–300 мг/сут), n (%)	7 (33)	26 (43)	0,51
Периферический атеросклероз, n (%)	22 (100)	44 (83)	0,09
ММ ЛЖ, г/м ²	269,2±81,1	269,9±30,5	0,99
ММ ЛЖ, г/рост(м) ^{2,7}	93,9±23,9	96,6±18,5	0,64
ГЛЖ (индексация на площадь поверхности тела), n (%)	22 (100)	44 (90)	0,32
ГЛЖ (индексация на рост (м) ^{2,7}), n (%)	22 (100)	52 (100)	–
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (18)	11 (21)	0,77
ИБС, n (%)	14 (64)	27 (52)	0,47
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (9)	5 (10)	0,65
Количество антигипертензивных препаратов	5,3±0,4	4,0±0,8	<0,0001

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака. Здесь и далее в табл. 3, 4: точный критерий Фишера.

3 до 4 антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие тиазидные диуретики.

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол одобрения №60 от 02.03.2010), утверждено решением Ученого Совета и проведено согласно Хельсинкской декларации. До включения в исследования все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica version 10.0 for Windows.

Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25–75% квартилей: Me [25; 75%], категориальные переменные выражены количественно и в процентном отношении. Для выявления различий между группами при нормальном распределении использовали непарный t -критерий Стьюдента для незави-

Таблица 3. Антигипертензивная и сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22), абс (%)	Неконтролируемая РАГ (n=52), абс (%)	P
Инсулинотерапия	4 (27)	13 (25)	0,55
β-АБ	22 (100)	39 (76)	0,04
Блокаторы РАС	21 (96)	49 (94)	0,49
Диуретики	22 (100)	52 (100)	–
АК	21 (96)	39 (75)	0,04
Верошпирон	22 (100)	8 (15)	0,00001
Другие	13 (59)	15 (29)	0,01
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	8 (36)	11 (21)	0,17
α-АБ	6 (27)	4 (8)	0,06
Наиболее часто используемые комбинации антигипертензивных препаратов			
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК + Верошпирон + другие	11 (50)	–	–
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК + Верошпирон	9 (41)	–	–
β-АБ + блокатор РАС + Д + АК	–	25 (48)	–
β-АБ + блокатор РАС + Д	–	8 (15)	–

Примечание. Блокаторы РАС – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны; Д – диуретик.

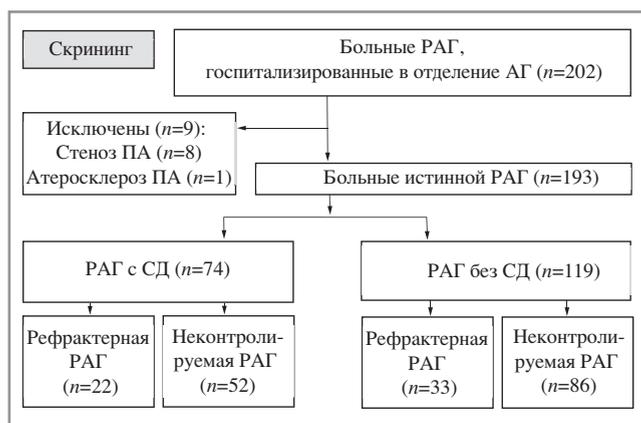


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Примечание. ПА – почечные артерии.

симых выборок, а при отсутствии нормального распределения – критерий Манна–Уитни. Критическим уровнем значимости *p* для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Среди больных истинной РАГ рефрактерная АГ имела место у 22 (29,7%) больных СД и у 33 (28%) пациентов без СД (см. рис. 1). Частота рефрактерной АГ у лиц с СД и без такового сопоставима (*p*=0,76), несмотря на различия в возрасте, уровне АД и частоте ожирения 3-й степени (табл. 1). Дальнейший сравнительный анализ проведен в группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2. В табл. 2 представлена клиническая характеристика больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ, из которой следует, что различий по половозрастному составу, ИМТ, продолжительности АГ и СД, а также частоте инсулинотерапии между 2 группами больных не выявили. Частота поражения органов-мишеней в виде периферического атеросклероза, ГЛЖ, почечной дисфункции, альбуминурии, превышающей ста-

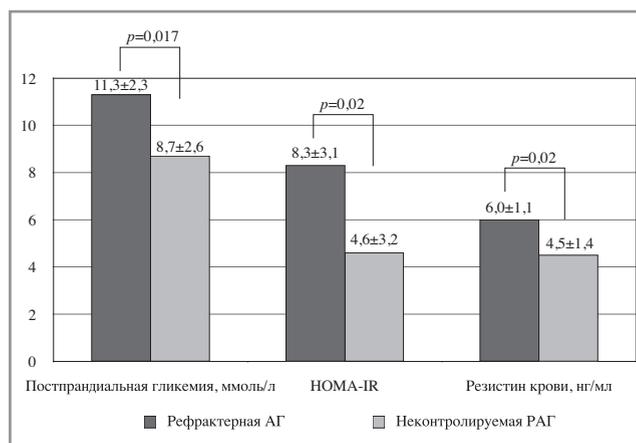


Рис. 2. Метаболические показатели у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Примечание. НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности. Здесь и далее на рис. 3, 4: *p* – уровень значимости; *t*-критерий Стьюдента.

дию А1, ИБС, предшествующих инсультов и инфарктов миокарда также не имела значимых отличий.

При сравнении антигипертензивной терапии у больных СД (табл. 3) установили, что больные рефрактерной АГ чаще использовали Верошпирон, β-адреноблокаторы – β-АБ ($\chi^2=4,2$), антагонисты кальция – АК ($\chi^2=4,2$), а также другие препараты, к которым относили α-адреноблокаторы (α-АБ) и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов ($\chi^2=6,0$). Кроме того, количество препаратов, принимаемых больными рефрактерной АГ в вечернее время, значительно больше, чем при неконтролируемой РАГ.

Межгрупповые различия показателей АД, частоты сердечных сокращений – ЧСС (как офисных, так и среднесуточных), частоты эффекта «белого халата», параметров ЭхоКГ (табл. 4), а также основных лабораторных данных (табл. 5) не достигли статистической значимости. Вместе с тем у больных рефрактерной АГ документированы значимо более

Таблица 4. Показатели АД и ЭхоКГ у пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ (M±SD)

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	p
Офисное САД, мм рт. ст.	170,5±21	167,7±16,9	0,56
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,5±12,9	0,90
Офисная ЧСС, уд/мин	70,2±9,9	70,1±10,2	0,99
САД-24 ч, мм рт. ст.	159,8±16,6	153,4±14,1	0,10
ДАД-24 ч, мм рт. ст.	79,8±12,4	80,8±11,7	0,73
ЧСС-24 ч, уд/мин	64,8±11,8	65,5±9,9	0,80
САД день, мм рт. ст.	163,4±18,5	156,6±14,8	0,10
ДАД день, мм рт. ст.	83,8±14,6	84,5±12,4	0,84
ЧСС день, уд/мин	65,9±10,6	67,6±10,7	0,52
САД ночь, мм рт. ст.	152±16,2	147,6±16,5	0,29
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,3±13,8	73,9±11,7	0,84
ЧСС ночь, уд/мин	59,1±9,4	61,6±9,3	0,31
Вариабельность ЧСС-24 ч	7,7±8,2	5,7±8	0,34
Вариабельность ЧСС, день	84,4±19,9	77,3±20	0,18
Вариабельность ЧСС, ночь	4,6±2,6	4,4±2,2	0,74
Количество препаратов на ночь	2,0±0,2	1,1±0,3	0,000
СИ САД, %	7,7±8,2	5,7±8	0,34
СИ ДАД, %	13,7±10,6	11,2±8,9	0,31
«Дипперы», n (%)	10 (45)	11 (21)	0,01
«Нон-дипперы», n (%)	7 (32)	29 (56)	0,06
«Обратные дипперы», n (%)	5 (23)	11(21)	0,88
«Экстремальные дипперы», n (%)	0 (0)	2 (4)	–
Частота эффекта «белого халата», n (%)	6 (27)	21 (40)	0,27
ЭхоКГ-параметры			
Левое предсердие, мм	44,7±4	43,1±4,3	0,16
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	48,8±3,7	47,9±5	0,42
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	31,4±3,5	30,4±4,3	0,34
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1±5,4	67±5,7	0,53
Межжелудочковая перегородка, мм	13,5±2,2	13,9±2,4	0,55
Задняя стенка ЛЖ, мм	12,5±2,2	12,8±2	0,56
ИММ ЛЖ, г/м ²	259,9±61,8	256,8±76,1	0,87
ИММ ЛЖ, г/рост(м) ^{2,7}	93,9±23,9	96,1±18,2	0,70
Конечный диастолический объем, мл	106,1±28,9	110,3±22	0,58
Конечный систолический объем, мл	36,2±13,5	38,5±10,6	0,52
Ударный объем, мл	70±17,4	71,8±12,6	0,68
Минутный объем крови, мл/мин	4,4±0,9	4,3±1	0,82
Сердечный индекс, мл/м ²	2,2±0,4	2,2±0,4	0,86

Примечание. САД/ДАД/ЧСС-24 ч – среднесуточные САД, ДАД, ЧСС.

высокие уровни постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и резистина крови (рис. 2). Сравнение суточных профилей АД (см. табл. 4) показало, что в группе рефрактерной АГ достаточная степень ночного снижения АД имела место почти в 2 раза чаще, чем среди пациентов с неконтролируемой РАГ ($\chi^2=6,4$).

По результатам функциональных сосудистых проб у больных рефрактерной АГ отмечены более низкие значения эндотелийзависимой вазодилатации – ЭЗВД (рис. 3), обусловленные снижением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (0,04±0,05 и 0,1±0,08, p=0,04) при сопоставимых показателях эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД). Кроме того, установлены межгрупповые отличия состояния церебральной вазореактивности (рис. 4). Так, па-

циенты с рефрактерной АГ отличались от больных неконтролируемой РАГ большей степенью вазоконстрикции СМА в ответ на гипервентиляцию [К(-)] и сниженной реакцией на гиповентиляцию [К(+)].

Обсуждение

В нашем исследовании частота рефрактерной АГ среди больных истинной РАГ в сочетании с СД, госпитализированных в специализированную клинику и прошедших комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, составила 29,7%. Это согласуется с результатами R. Modolo и соавт. [6], по которым распространенность рефрактерной АГ соответствовала 31%. Кроме того, наши дан-

Таблица 5. Лабораторные показатели пациентов с СД 2 с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ ($M \pm SD$, Ме [25; 75%])

Показатель	Рефрактерная АГ (n=22)	Неконтролируемая РАГ (n=52)	p
HbA _{1c} , %	7,1±1,2	6,8±1,5	0,52
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,3±23,7	73,9±19,8	0,83
Альдостерон сыворотки, пмоль/мл	212,6±43,9	224,1±55,5	0,73
Активный ренин плазмы, пг/мл	42,9 [10,2–69,6]	53,1 [16,9–66,4]	0,70
Мозговой НУП, ммоль/л	0,43 [0,21; 125,36]	0,93 [0,29; 125,66]	0,78
Лептин, нг/мл	41,3±23,7	37,5±24	0,65
Адипонектин, мг/мл	5,6±2	6±3,8	0,74
Суточная альбуминурия, мг/24 ч	17,4 [12,0; 21,8]	11,4 [7,3; 33,5]	0,9
Объем суточной мочи, мл/24 ч	1572,7±393,3	1601,1±554,5	0,87
Суточная экскреция натрия, ммоль/л	145,0±76,6	113,9±59,1	0,14
Суточная экскреция калия, ммоль/л	34,4±17,0	36,4/21,7	0,7
Суточная экскреция норэпинефрина, мг/сут	238,9±136,7	238,9±109,4	0,67
Суточная экскреция норэпинефрина, мг/сут	107,8±58,6	145,1±98,5	0,25
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,1	5±1,3	0,76
Триглицериды, ммоль/л	2,3±1	2±1,2	0,47
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±1,2	3±1,3	0,73
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,1±0,2	0,22

Примечание. Критерий Манна–Уитни.

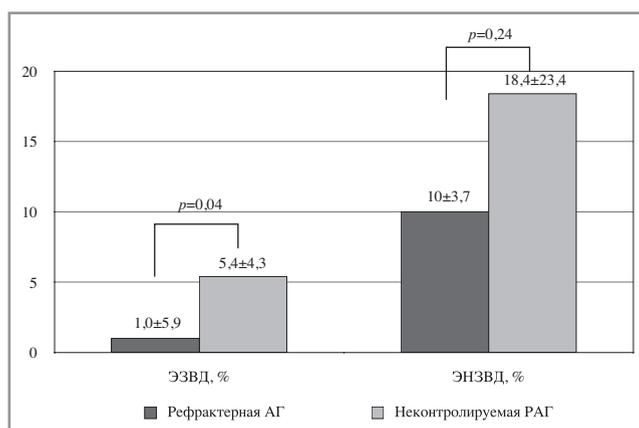


Рис. 3. Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

ные свидетельствуют об одинаковой частоте рефрактерной АГ у лиц с СД и без, что подтверждается сообщениями R. Modolo и соавт. [6] и M. Acelayado и соавт. [7].

В отличие от большинства исследований [5, 7–11] мы не выявили различий клинического фенотипа и частоты поражения органов-мишеней между больными СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ. Это могло быть обусловлено одинаковой степенью гемодинамической нагрузки на органы-мишени вследствие сопоставимого уровня АД и продолжительности АГ. Аналогичные результаты в отношении коморбидности получены в ретроспективном исследовании бразильских ученых [6], за исключением документированных ими более высоких показателей ИММ ЛЖ.

В нашем исследовании основные параметры АД в обеих группах по данным офисных измерений и суточного мониторинга не имели значимых отличий. Однако сопоставимый уровень АД достигался ценой большей медикаментозной нагрузки при рефрактерной АГ, чем при неконтролируемой РАГ. Согласно другим исследованиям,

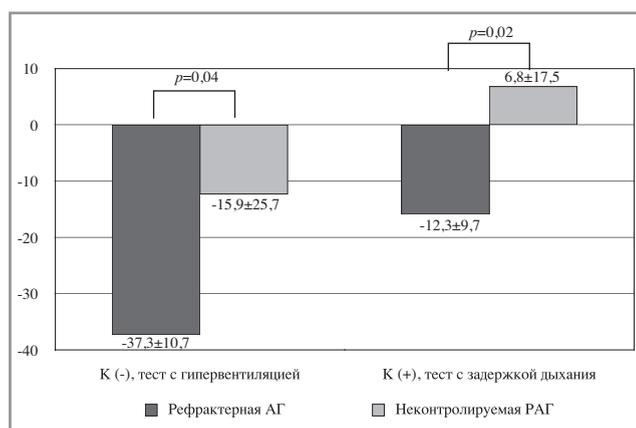


Рис. 4. Показатели цереброваскулярной реактивности у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Примечание. К(+) – коэффициент реактивности СМА на гиперкапнию в тесте с задержкой дыхания, К(-) – коэффициент реактивности СМА на гипокапнию в тесте гипервентиляцией.

рефрактерная АГ ассоциировалась с более высокими значениями ЧСС, являющейся маркером симпатической гиперактивации [6, 7], и ее более низкой вариабельностью, чем у пациентов с РАГ [5, 11]. Вместе с тем в популяционном исследовании REGARDS [8] различий по ЧСС между больными рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ, как и в нашем исследовании, не выявили, что могло быть следствием более частого приема β-АБ при рефрактерной АГ. Несмотря на то, что у больных рефрактерной АГ имела место более активная терапия диуретиками, объемы суточного диуреза в обеих группах сопоставимы. Это позволяет предполагать, что снижение эффективности лечения при рефрактерной АГ в определенной степени могло быть обусловлено резистентностью к диуретикам, одним из механизмов которой может служить гиперактивация региональной симпатической системы в почках, включающая механизмы удержания

жидкости и противодействующая эффектам диуретиков. При этом следует отметить низкую вероятность того, что увеличение количества диуретиков могло стать причиной повышения симпатической активности, так как, в отличие от тиазидоподобных диуретиков, Верошпирон не повышает тонус симпатической нервной системы [27].

Частота эффекта «белого халата» у обследованных нами больных рефрактерной АГ составила 27%, что соответствует результатам испанских исследователей [9], по которым подобный эффект присутствовал у 26,7% пациентов. Однако в целом данные ученых по этому вопросу весьма противоречивы. Так, в исследовании бразильских коллег [6] частота эффекта «белого халата» достигала 67%, а в исследовании М. Siddiqui и соавт. [28] – всего лишь 6,5%. В нашей работе частота эффекта «белого халата» в обеих группах оказалась сопоставимой, тогда как, согласно R. Modolo и соавт. [6], его частота у больных рефрактерной АГ почти в 2 раза выше (67 и 39%, $p=0,01$), а по данным испанского регистратора амбулаторного мониторинга АД, напротив, – реже, чем при неконтролируемой РАГ (26,7 и 37,1%, $p<0,001$ соответственно) [9].

Изучение циркадных профилей АД показало, что нормальный суточный ритм имел место почти у 1/2 (45%) больных рефрактерной АГ и лишь у 21% лиц с неконтролируемой РАГ, что могло быть обусловлено более интенсивной антигипертензивной терапией в вечернее время. В работе Р. Armario и соавт. [9] частота «дипперов» при рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ сопоставима (23 и 32%), так же, как по данным R. Modolo и соавт. (31 и 50% соответственно, $p=0,08$) [6], а по сообщениям румынских коллег – значимо ниже, чем при неконтролируемой РАГ [11]. Имеющиеся расхождения сообщений других ученых с нашими результатами, касающиеся клинического статуса и параметров АД, могут быть обусловлены различиями в популяции пациентов, включавшей больных контролируемой РАГ, меньшей доли больных СД (от 40 до 60%), но прежде всего – присутствием во всех этих исследованиях, кроме румынского и испанского, лиц афроамериканской расы, доля которых составляла от 50 до 80%. При этом известно, что патогенетические механизмы АГ имеют существенные расовые различия [29]. В связи с этим описанные сравнения представляются не совсем корректными, однако нам не удалось найти работ, сравнивших параметры АД и клиническую характеристику больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ у лиц белой расы, в том числе среди отечественных публикаций.

Отсутствие межгрупповых различий по ЭхоКГ-показателям и уровню мозгового НУП крови соответствует данным других коллег [4, 6] и может отражать сопоставимый волемический статус у больных рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

Представляются важными полученные нами данные о различии больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ по уровню постпрандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности и резистина. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что у больных СД выраженность метаболических нарушений может играть важную патогенетическую роль в развитии рефрактерной АГ как значимый стимул симпатической гиперактивации [12, 13]. Отдельно следует отметить участие резистина в механизмах повышения АД. К его эффектам относятся стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток и вазоконстрикции, провоспалительная активность вследствие способности повышать секрецию молекул адгезии, фактор некроза опухоли α и ряда интерлейкинов, а также усиление инсулинорезистентности [30].

Уровень суточной экскреции метанефринов/норметанефринов в нашем исследовании сопоставим в обеих группах. Вместе с тем в работе Т. Dudenbostel и соавт. [5] уровень норметанефрина у больных рефрактерной АГ значимо выше, чем при РАГ, что могло быть связано с особенностями популяции: более молодой возраст больных ($48,0\pm 13,3$), преобладание женщин (80%), присутствие лиц афроамериканской расы (60%) и контролируемое течение РАГ.

Кроме того, нами продемонстрирована вовлеченность эндотелиальной дисфункции в патофизиологию рефрактерной АГ. В частности, согласно нашим данным, больные рефрактерной АГ отличались от группы с неконтролируемой РАГ более низким вазодилатационным потенциалом и большей склонностью к вазоконстрикции. Эти результаты могут косвенно свидетельствовать об истощении дилатирующей способности эндотелия и смещении эндотелиального гомеостаза в сторону преобладания вазоконстрикторных эффектов как следствии большей степени симпатической гиперактивации [19]. Несмотря на то, что в нашем исследовании мы не измеряли уровень симпатической активности, в более ранних работах продемонстрированы ингибирующие эффекты симпатической активации в отношении ЭЗВД [18]. Другой причиной более выраженных нарушений эндотелиальной функции при сопоставимом уровне АД могла быть большая степень метаболических расстройств у больных рефрактерной АГ. Это подтверждают результаты В. Mogeno и соавт. [17], согласно которым уровень HbA_{1c} служил независимым предиктором снижения ЭЗВД у больных РАГ в сочетании с СД, а также L. Petrica и соавт. [31], констатировавшими обратную взаимосвязь церебральной вазореактивности с конечными продуктами гликозилирования. Дополнительно следует отметить, что резистин также способен нарушать функциональное состояние сосудистого эндотелия [30, 31, 33]. Мы не имели возможности установить, какова роль нарушений эндотелиальной дисфункции при рефрактерной АГ, являются ли они ее этиологическими факторами или служат маркерами симпатической гиперактивации и следствием более тяжелого течения АГ, однако эти вопросы могут стать предметом будущих исследований. Кроме того, поскольку рефрактерная АГ предположительно имеет нейрогенную этиологию, а проведение симпатической ренальной денервации рассматривается в качестве эффективного способа снижения симпатической активности и лечения РАГ [34–40], дальнейшие исследования помогут установить, имеют ли больные рефрактерной АГ преимущества от ренальной денервации по сравнению с пациентами с неконтролируемой РАГ.

Наше исследование ограничено небольшим числом больных и оценкой приверженности лечению по данным опроса, что не позволяет в реальности оценивать количество и регулярность приема препаратов [41].

Заключение

Наши результаты свидетельствуют о том, что частота рефрактерной АГ у больных с наличием и отсутствием СД не имеет значимых отличий. Больные СД с рефрактерной АГ характеризуются более неблагоприятным метаболическим профилем и большей степенью нарушения эндотелиальной функции, чем пациенты с неконтролируемой РАГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci*. 2017;3(9):e430.
- Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11-3 [Aksenova AV, Esaulova TE, Sivakova OA, Chazova IE. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):11-3 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13
- Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71 [Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64-71 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.12.n547
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Modolo R, Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):397-402. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012;14:7-12. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007365. doi: 10.1161/JAHA.117.007365
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-804. doi: 10.1097/HJH.0000000000002103
- Mako K, Ureche C, Jeremias Z. Comparative evaluation of resistant and refractory hypertension clinical and ABPM data. *J Hypertens*. 2018;36:e53. doi: 10.1097/01.hjh.0000539109.65785.d3
- Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097-101. doi: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exp Hypertens A*. 1990;12(5):817-30. doi: 10.3109/10641969009073502
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965
- Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):19-27 [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19-27 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27
- Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108-14 [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):108-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403666.2019.09.000344
- Moreno B, de Faria AP, Ritter AMV, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *J Clin Hypertens*. 2018;20:910-7. doi: 10.1111/jch.13293
- Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):683-8. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01786-7
- Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018;10(1):17. PMID: 29593847
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб., 2017; с. 164. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 19.01.2021 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National Clinical Recommendations). Saint Petersburg, 2017; p. 164. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Accessed: 19.01.2021 (In Russ.)].
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F
- Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz350
- Затейщиков Д.А., Мирушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринов В.Г. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000;40(2):14-7 [Zateyshnikov DA, Minushkina LO, Kudrjashova OJu, Barinov VG. The functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2000;40(2):14-7 (In Russ.)]
- Markus HS, Harrison M. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23:668-73. doi: 10.1161/01.str.23.5.668
- Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Menon D, Arbique D, Wang Z, et al. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1361-6. doi: 10.1210/jc.2008-2660
- Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. White coat effect is uncommon in patients with refractory hypertension. *Hypertension*. 2017;70(3):645-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09464
- Rayner BL, Spence JD. Hypertension in blacks: insights from Africa. *J Hypertens*. 2017; 35 (2): 234-239. doi: 10.1097/HJH.0000000000001171
- Jiang Y, Lu L, Hu Y, et al. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a tlr4-dependent pathway. *Sci Rep*. 2016;6:22193. doi: 10.1038/srep22193
- Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):230-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.014
- Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):195-200. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283366cd0

33. Atawia RT, Chen J, Toque HA, et al. Adipose tissue constituents and the adipokine resistin impair vascular endothelial function in obesity via elevated arginase activity. *FASEB J*. 2017;31(Suppl. 1):1065.10. doi: 10.1096/fasebj.31.1_supplement.1065.10
34. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):34-8 [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):34-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
35. Глыбочко П.В., Светанкова А.А., Родионов А.В. и др. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертонии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):88-91 [Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, et al. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(9):88-91 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890988-91
36. Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертонией: трехлетний опыт наблюдения. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):65-9 [Savelyeva NYu, Zherzhova AYu, Mikova EV, et al. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
37. Звартану Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертонии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):450-8 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015;21(5):450-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.
38. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е. Ренальная денервация: обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(4):101-9 [Chichkova TJu, Mamchur SE. Renal denervation: a review. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2016;5(4):101-9 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2016-4-101-109
39. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107-12 [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial Hypertension*. 2014;20(2):107-12 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112
40. Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Рюмина А.С. Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):14-22 [Shugushev ZKh, Maximkin DA, Ryumina AS. Possibilities of treatment of patients with resistant arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):14-22 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.14-2
41. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729

Поступила 01.03.2020

Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

А.Ю. Филатова¹, А.К. Осокина¹, А.В. Потехина¹, И.В. Ромасов¹, Т.И. Коткина¹, А.М. Шинова¹, Е.А. Ноева¹, Т.И. Арефьева¹, Е.А. Барабанова², Е.В. Меркулов¹, А.Н. Самко¹, С.И. Проваторов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Стентирование коронарных артерий в настоящее время является наиболее широко применяемым методом лечения стабильной стенокардии напряжения.

Цель. Определить частоту развития рестеноза и прогрессии коронарного атеросклероза, приведших к повторному выполнению коронароангиографии (КАГ), по данным регистра повторных обращений.

Материалы и методы. В исследование включены 3732 пациента (в том числе 2897 мужчин), перенесших стентирование коронарных артерий по поводу стабильной стенокардии I–III функционального класса в 2010–2014 гг. В течение последующих 4 лет повторно обратились 1487 (в том числе 1173 мужчины) пациентов. Причиной повторных обращений было рецидивирование стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. Повторная КАГ выполнена у 699 пациентов.

Результаты. При повторной КАГ рестеноз стентированного сегмента выявлен в 84 (12% ангиографического контроля) случаях, прогрессирование коронарного атеросклероза – в 307 (44%), сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза – в 63 (9%), отсутствие указанных осложнений – в 245 (35%) случаев. Прогрессирование атеросклероза явилось основной причиной, приведшей к необходимости повторной КАГ и повторной реваскуляризации миокарда (в 44 и 58% случаев соответственно); $p < 0,05$. Исходная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л в крови являлась прогностическим фактором риска в отношении развития сочетанного поражения после выполненного стентирования: АУС 0,63 (95% доверительный интервал 0,52–0,73), $p < 0,05$, отношение шансов 2,4 (1,1–5,1), $p < 0,05$.

Заключение. Основной причиной повторных обращений и показанием к выполнению повторной реваскуляризации миокарда у пациентов с рецидивом стенокардии напряжения в течение 2 лет после коронарного стентирования является прогрессирование атеросклероза. Исходная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л обладает прогностической значимостью в отношении развития комбинированной конечной точки (рестеноз и прогрессирование коронарного атеросклероза).

Ключевые слова: коронарное стентирование, атеросклероз, воспаление, высокочувствительный С-реактивный белок, холестерин липопротеидов низкой плотности

Для цитирования: Филатова А.Ю., Осокина А.К., Потехина А.В. и др. Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 59–65. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200594

Analysis of the causes of repeat stenosis of the coronary arteries after elective stenting in patients with stable angina pectoris

A.Yu. Filatova¹, A.K. Osokina¹, A.V. Potekhina¹, I.V. Romasov¹, T.I. Kotkina¹, A.M. Shchinova¹, E.A. Noeva¹, T.I. Arefieva¹, E.A. Barabanova², E.V. Merkulov¹, A.N. Samko¹, S.I. Provatorov¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. Coronary stenting is the evidence-based treatment approach of stable angina. The objective was to determine the incidence of restenosis or atherosclerosis progression which led to the need for coronary angiography according to a single center registry data.

Materials and methods. The procedure and clinical data of 3732 (2897 males) consecutive stable coronary artery disease patients undergoing coronary stenting, over five years between March 2010 and September 2014, were subject of this study. Over the next 4 years, 1487 (1173 males) patients were re-evaluated due to angina reoccurrence. 699 patients demonstrated the indications for coronary angiography.

Results. The restenosis of the previously stented segment was detected in 84 (12%) cases, the progression of coronary atherosclerosis – in 306 (44%), the combination of restenosis and atherosclerosis progression in 63 (9%), and the absence of these complications in 245 (35%) cases. The progression of coronary atherosclerosis was the leading indication for the repeat angiography and revascularization (44 and 58%, respectively); $p < 0.05$. The basal level of hsCRP ≥ 2 mg/l had a prognostic significance for the development of combined event (the restenosis and atherosclerosis progression): AUC 0.65 (0.50–0.75), OR 3.0 (1.1–7.9), $p < 0.05$.

Conclusion. The progression of coronary atherosclerosis was the leading indication for the repeat angiography and repeat revascularization during 2 years after coronary stenting. The hsCRP level ≥ 2 mg/l at baseline had a prognostic significance for the development of restenosis in previously stented segment and coronary atherosclerosis progression.

Keywords: coronary stenting, atherosclerosis, inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoproteins

For citation: Filatova A.Yu., Osokina A.K., Potekhina A.V., et al. Analysis of the causes of repeat stenosis of the coronary arteries after elective stenting in patients with stable angina pectoris. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 59–65. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200594

АГ – артериальная гипертензия
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КАГ – коронароангиография
 КШ – коронарное шунтирование

ЛКА – левая коронарная артерия
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 СД – сахарный диабет
 СКА – стентирование коронарных артерий
 ХС – холестерин
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Стентирование коронарных артерий (СКА) в настоящее время является наиболее широко применяемым методом лечения стабильной стенокардии напряжения. По данным ряда ранних исследований и метаанализов, проведение реваскуляризации миокарда при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциировалось с лучшей выживаемостью и качеством жизни данной категории пациентов по сравнению с проведением только медикаментозной терапии [1]. Исследования последних лет демонстрируют сопоставимость инвазивной и фармакологической стратегий в отношении прогноза заболевания у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, однако качество жизни у больных с наличием клиники стенокардии напряжения улучшается после проведения эндоваскулярного лечения [2]. Повторное сужение сосуда в стентированном сегменте (рестеноз) и прогрессирование атеросклероза в сегментах, не подвергавшихся эндоваскулярному лечению, являются основными причинами рецидивирования стенокардии после проведенного стентирования и основанием для повторных вмешательств.

Цель исследования – определить частоту развития рестеноза и прогрессии коронарного атеросклероза, приве-

ших к повторному выполнению коронароангиографии (КАГ), по данным регистра повторных обращений одного из крупнейших федеральных центров с большим объемом ежегодно проводимых вмешательств.

Материалы и методы

В исследование включены 3732 пациента, 2897 мужчин и 835 женщин в возрасте 60 (53; 68) лет с верифицированной ИБС (стабильной стенокардией I–III функционального класса), перенесших СКА (с имплантацией паклитаксел-, сиро-, эверо-, зотаролимуссодержащих стентов) в 2010–2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом (СД) в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуотропные препараты. Каждому пациенту в периоперационном периоде и в дальнейшем назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины исходя из уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, нитраты по показаниям.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее: общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальные методы обследования), общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое исследование, эхокардиографию, пробу на стрессиндуцированную ишемию миокарда, селективную КАГ. КАГ проводилась лучевым доступом с контрастированием левой коронарной артерии (ЛКА) не менее чем в 4 проекциях, правой коронарной артерии – не менее чем в 2 ортогональных проекциях. Рестеноз определялся как появление 50% или более выраженного стеноза в стентированном участке, прогрессирование коронарного атеросклероза – при формировании «нового» стеноза более 50% в ранее интактном участке либо при увеличении выраженности имевшегося ранее >30% стеноза на 20% и более. Содержание в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли латексным иммунохимическим методом на приборе ARCHITECT C8000 (фирма Abbott). Все измерения проводили при включении в исследование перед проведением эндоваскулярного вмешательства.

Проводился анализ причин повторных обращений пациентов по данным регистра повторных обращений с выполнением КАГ и, при наличии показаний, – реваскуляризации.

Сведения об авторах:

Осокина Анна Константиновна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8127-4609

Попехина Александра Викторовна – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9290-9884

Ромасов Иван Васильевич – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9918-9995

Коткина Татьяна Ивановна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отд-ния клинической лабораторной диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5483-7143

Шинова Александра Михайловна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3631-5026

Ноева Елена Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3147-8050

Арефьева Татьяна Игоревна – д.б.н., гл. науч. сотр., и.о. зав. лаб. клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9500-1940

Барабанова Елена Александровна – доц. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2095-8879

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., ст. науч. сотр., зав. 1-м отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8193-8575

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., рук. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-1628-5851

Проваторов Сергей Ильич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца, отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-7936-3634

Контактная информация:

Филатова Анастасия Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(925)625-50-15; e-mail: AYFilatova@cardio.ru, anastasia.m088@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8911-1628

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=3732)

Показатель	Значение
<i>Количество пораженных магистральных коронарных артерий</i>	
Однососудистое поражение, n (%)	1237 (33)
Двухсосудистое поражение, n (%)	1369 (37)
Трехсосудистое поражение, n (%)	921 (25)
Поражение ствола ЛКА, n (%)	204 (5)
Среднее количество пораженных сосудов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	2,0±0,89
Среднее количество имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	1,7±0,94
Среднее количество установленных стентов в пораженной артерии, среднее ± стандартное отклонение	1,3±0,67
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	3,11±0,54
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	24,81±8,45
<i>Характеристика имплантированных стентов, n (%)</i>	
Стенты I поколения	644 (10)
Стенты II поколения	5321 (83)
Голометаллические стенты	473 (7)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: данные представлены в виде абсолютного числа n (%) или как среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов, которым выполнена повторная КАГ (n=699)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	532 (76)/167 (24)
<i>Степень стеноза коронарных артерий, n (%)</i>	
Отсутствие значимого стенозирования	120 (17)
Однососудистое поражение	253 (36)
Двухсосудистое поражение	210 (30)
Трехсосудистое поражение	69 (10)
Поражение ствола ЛКА	41 (6)
<i>Прогрессирование в артерии</i>	
Целевая артерия, n (% от числа случаев прогрессирования коронарного атеросклероза)	136 (44)
Передняя нисходящая артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	81 (59)
Огибающая артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	45 (33)
Правая коронарная артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	55 (40)
Нецелевая артерия, n (% от числа случаев прогрессирования коронарного атеросклероза)	171 (56)
Среднее количество пораженных сосудов на пациента	1,50±1,07
<i>Ангиографический контроль, n (%)</i>	
Стенты I поколения	181 (28)
Стенты II поколения	899 (17)
Голометаллические стенты	77 (16)
<i>Рестеноз в стенке, n (% от количества имплантированных стентов соответствующего поколения)</i>	
Стенты I поколения	28 (4,3)
Стенты II поколения	93 (1,7)
Голометаллические стенты	20 (4,2)

Статистический анализ данных

Данные представлены как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Для представления ангиографических характеристик применяли среднее ± стандартное отклонение (табл. 1, 2). Для оценки множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уоллиса, для оценки парных межгрупповых сравнений – U-критерий Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность артериальной гипертензии – АГ, СД и др.) использовали двусторонний критерий Фишера и χ^2 . В работе

применяли пакет статистических программ Excel и Statistica 9,0 (Statsoft, США). ROC-анализ проводили с использованием программного обеспечения PRISM (Graphpad, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первичные обращения пациентов

В исследование включены 3732 пациента: 2897 (77,6%) мужчин, 835 (22,3%) женщин, средний возраст составил 60,0±10,6 года.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с/без развития повторного события (n=699)

Показатель	Нет прогрессии и рестеноза (n=245)	Повторное событие (n=454)	p
Возраст на момент первичного обращения, лет	60 (54; 67)	60 (53; 68)	0,77
Возраст на момент повторного обращения, лет	62 (56; 69)	63 (56; 71)	0,51
ИМТ, кг/м ²	29 (26; 32)	29 (27; 32)	0,30
Время повторного обращения, мес	18 (12; 36)	23 (12; 38)	0,07
АГ, n (%)	196 (80)	391 (86)	0,04
СД, n (%)	32 (13)	94 (20)	0,01
Общий ХС, ммоль/л (исходно)	4,7 (4,1; 5,8)	4,8 (4,0; 6,0)	0,52
Общий ХС, ммоль/л (повторно)	4,3 (3,6; 4,9)*	4,4 (3,7; 5,3)*	0,20
Триглицериды, ммоль/л (исходно)	1,6 (1,2; 2,2)	1,6 (1,1; 2,3)	0,82
Триглицериды, ммоль/л (повторно)	1,5 (1,1; 1,9)*	1,5 (1,1; 2,1)*	0,46
ХС ЛПВП, ммоль/л (исходно)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)	0,42
ХС ЛПВП, ммоль/л (повторно)	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л (исходно)	2,8 (2,3; 3,8)	2,8 (2,3; 3,7)	0,88
ХС ЛПНП, ммоль/л (повторно)	2,3 (1,9; 2,9)*	2,5 (2,0; 3,1)*	0,04
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ≤ 1,8, n (%)	19 (7,7)	34 (7,5)	0,10
вчСРБ, мг/л (исходно)	2,0 (0,9; 4,6)	2,3 (1,2; 5,0)	0,18
вчСРБ, мг/л (повторно)	1,6 (0,6; 2,9)	1,6 (0,9; 3,5)	0,94

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: по наличию остальных традиционных факторов риска, времени повторного обращения после стентирования, другим лабораторных показателям группы пациентов не различались. Данные представлены в виде абсолютного числа n (%) или как медиана и интерквартильный размах; *p<0,05 по сравнению с исходным значением показателя. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в **табл. 1**.

Повторные обращения пациентов

С 2014 по 2017 г. повторно обратились 1487 пациентов: 1173 (79%) мужчины и 314 (21%) женщины. Причиной повторных обращений было рецидивирование стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. У 788 (53%) из них в ходе обследования наличие ишемии миокарда не подтверждено, и повторная КАГ не выполнялась. Повторная КАГ выполнена у 699 (47%) пациентов, и у 378 (25%) выполнена повторная реваскуляризация.

При повторной КАГ рестеноз ранее стентированного сегмента выявлен в 84 (12% ангиографического контроля) случаях, прогрессирование коронарного атеросклероза – в 307 (44% ангиографического контроля) случаях, сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза (далее именуемое как развитие сочетанного поражения) – в 63 (9% ангиографического контроля), отсутствие указанных осложнений – в 245 (35% ангиографического контроля) случаях. Прогрессирование атеросклероза явилось основной причиной, приведшей к проведению повторной КАГ (44% всех повторных КАГ), и наиболее частым показанием к проведению повторной реваскуляризации (58% всех повторных реваскуляризаций); p<0,05. Сочетание прогрессирования атеросклероза в целевой и нецелевой артериях отмечено в 44 (14%) случаях. В **табл. 2** приведена ангиографическая характеристика повторных обращений, в **табл. 3, 4** – сравнительная характеристика повторных обращений пациентов.

Группы различались по частоте АГ и СД, уровню ХС ЛПНП к моменту повторного обращения. В обеих группах

наблюдалось значимое снижение уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП к моменту повторного обращения.

Выявлено, что рестеноз стента или сочетанное поражение коронарных артерий у пациентов с признаками ишемии миокарда при повторном обращении ассоциировались с наличием СД. У лиц без прогрессирования коронарной болезни сердца по данным КАГ отмечались более низкие показатели ХС ЛПНП. Несмотря на значимое снижение уровня общего ХС к моменту повторного обращения, целевые уровни ХС ЛПНП в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями [3] достигнуты в среднем лишь у 15% повторно обратившихся пациентов.

Исходная концентрация вчСРБ ≥ 2 мг/л в крови являлась прогностическим фактором риска в отношении развития сочетанного поражения после выполненного стентирования [AUC 0,63 (95% доверительный интервал 0,52–0,73), p<0,05, отношение шансов 2,4 (1,1–5,1), p<0,05].

Обсуждение

В настоящее время СКА является широко применяемым малоинвазивным методом лечения ИБС, однако долгосрочный прогноз и исходы после данного вида вмешательства остаются актуальным вопросом для изучения.

Ранние исследования демонстрировали преимущество СКА у пациентов со стабильной стенокардией напряжения по сравнению с медикаментозной антиангинальной терапией. Так, в метаанализе 17 рандомизированных исследований показан лучший долгосрочный прогноз у пациентов с подтвержденной ишемией миокарда после выполненного СКА (снижение общей смертности на 20%, смертности от сердечно-сосудистых причин на 26%) за средний период на-

Таблица 4. Сравнительная характеристика повторных обращений пациентов (n=699)

Показатель	Нет поражения (n=245)	Рестеноз (n=84)	Прогрессирование (n=307)	Сочетанное поражение (n=63)	p
Возраст на момент первичного обращения, лет	60 (54; 67)	59 (51; 66)	61 (54; 69)	59 (52; 65)	0,12
Возраст на момент повторного обращения, лет	62 (56; 69)	61 (55; 68)	64 (57; 71)	62 (54; 68)	0,13
ИМТ, кг/м ²	29 (26; 32)	29 (27; 32)	29 (27; 32)	29 (27; 32)	0,76
Время повторного обращения, мес	18 (11; 36)	22 (11; 39)	23 (12; 37)	24 (12; 44)	0,27
АГ, n (%)	196 (80)	75 (89)	263 (86)	53 (84)	0,32
СД, n (%)	32 (13)	20 (24)	58 (19)	16 (25)	0,03
Общий ХС, ммоль/л (исходно)	4,7 (4,1; 5,8)	5,1 (4,3; 6,0)	4,8 (4,0; 5,8)	4,8 (4,0; 6,3)	0,66
Общий ХС, ммоль/л (повторно)	4,3 (3,6; 4,9)*	4,4 (3,6; 5,3)*	4,4 (3,8; 5,2)*	4,2 (3,7; 5,7)*	0,66
Триглицериды, ммоль/л (исходно)	1,6 (1,2; 2,2)	1,7 (1,1; 2,5)	1,6 (1,1; 2,3)	1,6 (1,1; 2,3)	0,93
Триглицериды, ммоль/л (повторно)	1,5 (1,1; 1,9)	1,5 (1,2; 2,3)	1,5 (1,1; 2,1)	1,4 (1,1; 2,0)	0,78
ХС ЛПВП, ммоль/л (исходно)	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,1)	0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л (повторно)	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л (исходно)	2,8 (2,3; 3,8)	3,2 (2,3; 3,6)	2,8 (2,3; 3,8)	3,1 (2,1; 4,5)	0,97
ХС ЛПНП, ммоль/л (повторно)	2,3 (1,9; 2,9)*	2,5 (1,9; 3,2)	2,5 (2,0; 3,1)	2,8 (2,3; 4,2)	0,04
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ≤ 1,8 к моменту повторного обращения, %	15	18,6	15	11	0,21
вчСРБ, мг/л (исходно)	2,0 (0,9; 4,2)	2,0 (0,8; 3,9)	2,0 (1,0; 4,4)	2,9 (1,6; 6,2)	0,14
вчСРБ, мг/л (повторно)	1,9 (0,7; 3,5)	2,0 (1,0; 3,4)	1,5 (0,8; 3,6)	2,3 (1,2; 5,8)	0,31

блюдения 51 мес [4]. В то же время при сравнении долгосрочных исходов в течение 3–4 лет у пациентов с выполненным СКА и пациентов, получающих только медикаментозную терапию, дополнительное вмешательство (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ или коронарное шунтирование – КШ) требовалось 9,4% пациентов группы медикаментозной терапии и 33,2% пациентов группы ЧКВ [5]. В более поздних исследованиях преимуществ проведения ЧКВ в отношении частоты смерти от любых причин, сердечно-сосудистой смерти, ИМ или рецидивирования клиники стенокардии напряжения по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию, не обнаружено [6]. Проведение ЧКВ ассоциируется с меньшей вероятностью развития спонтанного ИМ во внепроцедурном периоде на фоне повышенного риска развития перипроцедурного ИМ по сравнению с группой медикаментозной терапии [7]. Тем не менее положительное влияние эндоваскулярного лечения на качество жизни больных со стенокардией напряжения демонстрируется как в ранних [1], так и более поздних [2] исследованиях.

Значительное совершенствование конструкции стентов, оптимизация структур элюирования антипролиферативных агентов и молекулярной структуры агентов привели к дополнительному распространению ЧКВ, формированию значительного количества больных, перенесших ЧКВ, тем самым поддерживая актуальность исследований долгосрочного прогноза после вмешательства. Недавно опубликованы результаты 3-летнего исследования ISCHEMIA [2], куда включались пациенты с верифицированной по данным неинвазивной диагностики умеренной или тяжелой преходящей ишемией миокарда. Больные рандомизированы в группу инвазивной стратегии в сочетании с оптимальной медика-

ментозной терапией или только оптимальной медикаментозной терапией. Частота первичной и вторичной конечных точек сопоставима в группах больных, однако эндоваскулярное лечение ассоциировалось с лучшим качеством жизни больных стенокардией напряжения после вмешательства.

Большое количество исследований посвящено сравнению клинических исходов после проведения эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. По данным P. Seung et al. [8], через 5 лет наблюдения за пациентами с многососудистым поражением коронарного русла, перенесшими операцию КШ или стентирования, не обнаружено различий в общей смертности, частоте ИМ или инсульта между группами. Однако частота тяжелых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и необходимости повторной реваскуляризации выше у пациентов с перенесенным коронарным стентированием. В работе С. Cheng и соавт. [9] изучены долгосрочные исходы у пациентов с перенесенным КШ или стентированием «незащищенного» ствола ЛКА: выживаемость у пациентов с выполненным КШ выше, а частота повторной реваскуляризации ниже, в то время как у пациентов группы коронарного стентирования (с имплантацией как голометаллических, так и стентов с лекарственным покрытием) частота повторной реваскуляризации целевого поражения выше; по частоте смертности от сердечно-сосудистых причин группы пациентов не различались. По результатам исследования SYNTAX [10], сравнивавшего долгосрочные исходы (в течение 5 лет) после проведения КШ или стентирования у пациентов с поражением ствола ЛКА или трехсосудистым поражением коронарного русла, частота тяжелых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, ИМ и необходимости повторной реваскуляризации значительно выше у пациентов группы стентирования, в то

время как по частоте общей смертности и инсульта группы не различались.

Таким образом, несмотря на широкую доступность в настоящее время коронарного стентирования как малоинвазивной методики лечения ИБС, весьма часто в долгосрочной перспективе отмечается необходимость повторного вмешательства, ассоциированного с реваскуляризацией целевого поражения или целевого сосуда. Согласно результатам анализа повторных обращений нашего регистра, основной причиной проведения повторной КАГ и повторной реваскуляризации миокарда явилось прогрессирование коронарного атеросклероза, за которым следовало рестенозирование ранее стентированного сегмента.

Хронический провоспалительный статус лежит в основе развития нестабильной уязвимой атеросклеротической бляшки и является причиной развития неблагоприятных исходов после ЧКВ. В настоящее время активно изучаются различные биохимические показатели и сопутствующие заболевания, способствующие поддержанию воспалительного процесса и развитию прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования ранее стентированного сегмента. В настоящей работе мы проанализировали причины и частоту развития повторного стенозирования коронарных артерий после проведения планового стентирования, а также биохимические параметры, в частности показатели липидного спектра и уровень вЧСРБ, при разделении пациентов на группы по развитию повторного события.

СД как один из традиционных факторов риска ИБС вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, ассоциируется с пролонгированными стенозическими поражениями и поражением сосудов малого диаметра вследствие ремоделирования стенки коронарных артерий [11]. Пациенты с СД демонстрируют более высокую частоту развития неблагоприятных клинических исходов после коронарного стентирования [12, 13]. По данным метаанализа S. Qin и соавт. [14], наличие сопутствующего СД являлось важным фактором риска развития таких неблагоприятных клинических исходов после проведения коронарного стентирования, как рестеноз внутри стента, тяжелые сердечно-сосудистые нежелательные события, ИМ с подъемом сегмента ST, реваскуляризация целевого поражения и целевого сосуда. Результаты нашего наблюдения согласуются с мировыми данными: частота развития повторного события существенно выше у больных СД.

Уровень С-реактивного белка крови является одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления, который в настоящее время признается диагностическим и прогностическим фактором при ассоциированных с атеротромбозом состояниях и отражает течение субклинического воспалительного процесса на сосудистом уровне. По данным достаточно ранних исследований [15–17], повышенный уровень вЧСРБ ассоциирован с худшими сердечно-сосудистыми исходами как у пациентов с ИБС, так и у лиц без атеросклероза. В исследовании SANTOS [18] у пациентов с анамнезом ранее перенесенного ИМ, достигших концентрации С-реактивного белка <2 мг/л на фоне введения канакиумаба (моноклональное антитело к интерлейкину-1 β), отмечалось снижение частоты тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных событий на 25%, общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин – на 31% по сравнению с пациентами с уровнем вЧСРБ \geq 2 мг/л. Краткосрочные и долгосрочные клинические исходы у пациентов после перенесен-

ного ЧКВ ассоциированы с провоспалительным статусом (повышенный уровень вЧСРБ) как в пред-, так и постпроцедурном периоде [19]. Показана роль вЧСРБ в отношении как прогрессирования коронарного атеросклероза, так и развития рестенозирования внутри стента. Так, по данным метаанализа 6 проспективных исследований, у пациентов с ИБС уровень вЧСРБ обладал предсказательной значимостью в отношении развития рестеноза ранее стентированного сегмента и определял худший прогноз у пациентов с ИБС после перенесенного СКА [20]. В нашей работе мы выделили группу пациентов с развитием сочетанного поражения (рестеноз и прогрессирование атеросклероза), у которых, согласно нашим данным, в наибольшей степени отмечалась персистенция воспалительного фона, что проявлялось высокими уровнями вЧСРБ. Исходный уровень вЧСРБ \geq 2 мг/л является прогностическим фактором риска развития сочетанного события в коронарных артериях.

ХС ЛПНП крови является основным фактором риска атеросклероза и ассоциированных с ним осложнений. Снижение уровня ХС ЛПНП ассоциируется с улучшением прогноза у пациентов после проведения СКА, но, несмотря на достижение целевых значений ХС ЛПНП, у многих пациентов сохраняется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (данные исследований PROVE IT-TIMI 22 и IDEAL) [21, 22]. По нашим данным, у пациентов с наиболее высоким уровнем ХС ЛПНП наблюдалось развитие сочетанного поражения коронарных артерий при повторном обращении. Во всех исследуемых группах пациентов отмечалось снижение уровня ХС ЛПНП к моменту повторного обращения. Следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании, подразумевавшем анализ причин повторного обращения достаточно значительного количества пациентов в условиях «реальной клинической практики», значения ХС ЛПНП, которые можно отнести к «целевым», достигнуты в среднем у 15% повторно обратившихся пациентов. Данные обстоятельства демонстрируют необходимость разработки подходов амбулаторного и дистанционного контроля за больными после коронарного стентирования, методов повышения приверженности лечению.

Заключение

Основной причиной повторных обращений в связи с рецидивированием стенокардии напряжения в течение 2 лет после коронарного стентирования и проведения повторной КАГ и показанием к выполнению повторной реваскуляризации миокарда является прогрессирование атеросклероза. Исходная концентрация вЧСРБ \geq 2 мг/л обладает прогностической значимостью в отношении развития сочетанного события (рестеноз и прогрессирование коронарного атеросклероза). К моменту повторного обращения с подозрением на рецидив стенокардии целевые значения ХС ЛПНП достигаются у 15% больных, перенесших коронарное стентирование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена по теме госзадания №АААА-А18-118031390106-1 «Изучение возможности использования маркеров воспаления и показателей клеточного иммунитета для оценки прогноза и выбора оптимальной дозы статинов у пациентов со стабильной ИБС при коронарном стентировании».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):370-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007
2. Spertus MD. Ischemia trial update. *Am Heart J.* 2019;218:8. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.001
3. Authors/Task Force Members; Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for cardiovascular prevention and rehabilitation. *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
4. Schomig A, Mehili J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):894-904. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.051
5. Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, et al. Outcomes of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical- and PCI-preceding therapies in Japan: J-SAP study 1-1. *Circ J.* 2006;70(4):365-9. doi: 10.1253/circj.70.365
6. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):472-82. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.010
7. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;127(7):769-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961
8. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81. doi: 10.1016/j.accreview.2005.11.072
9. Cheng CI, Lee FY, Chang JP, et al. Long-term outcomes of intervention for unprotected left main coronary artery stenosis: coronary stenting vs coronary artery bypass grafting. *Circ J.* 2009;73(4):705-12. doi: 10.1016/s0167-5273(08)70426-1
10. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
11. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation.* 2004;109(19):2290-5. doi: 10.1016/j.accreview.2004.07.004
12. Radke PW, Friese K, Buhr A, et al. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1218-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.015
13. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2007;154(4):688-93. doi: 10.1016/j.ahj.2007.06.005
14. Qin SY, Zhou Y, Jiang HX, et al. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e72710. doi: 10.1371/journal.pone.0072710
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/nejm199704033361401
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43. doi: 10.1056/nejm200003233421202
17. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the centers for disease control/American heart association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115(12):1528-36. doi: 10.1161/circulationaha.106.649939
18. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
19. Montone RA, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol.* 2018;14(5):355-8. doi: 10.2217/fca-2018-0038
20. Zhu X, Chen Y, Xiang L, et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e10679. doi: 10.1097/MD.00000000000010679
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2004;350(15):1495-504. doi: 10.1016/j.accreview.2004.04.071
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled study. *JAMA.* 2005;294(19):2437-445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437

Поступила 11.03.2020

Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке?

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания поджелудочной железы могут варьировать от острого до острого рецидивирующего и хронического панкреатита. С совершенствованием лабораторной диагностики в XXI в. стали более понятны механизмы провоспалительной и противовоспалительной роли плотных соединений, в частности трансмембранных белков окклюдина, клаудина и JAMs, цитоплазматических Zo-белков, а также адгезивных соединений, в частности α -катенина, β -катенина, E-кадгерина, селектинов и ICAMs, в патогенезе острого и хронического панкреатита. Изучение генетических факторов развития острого и хронического панкреатита показало роль мутаций генов *SPINK1 N34S*, *PRSS1*, *CEL-HYB* в прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, плотные соединения, адгезивные соединения, селектины, ICAMs, *SPINK1 N34S*, *PRSS1*

Для цитирования: Ахмедов В.А., Гаус О.В. Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 66–70. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200595

Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century?

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Inflammatory diseases of the pancreas can range from acute to acute recurrent and chronic pancreatitis. With the improvement of laboratory diagnostics in the 21st century, the mechanisms of the pro-inflammatory and anti-inflammatory role of tight junctions, in particular the transmembrane proteins occludin, claudine and JAMs, cytoplasmic Zo-proteins, and adherens junctions, in particular α -catenin, β -catenin, E-cadherin, selectins and ICAMs in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis have become more clear. The study of genetic factors in the development of acute and chronic pancreatitis showed the role of mutations in the genes *SPINK1 N34S*, *PRSS1*, *CEL-HYB* in the progression of the disease.

Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, tight junctions, adherens junctions, selectins, ICAMs, *SPINK1 N34S*, *PRSS1*

For citation: Akhmedov V.A., Gaus O.V. Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 66–70. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200595

ICAMs – молекулы межклеточной адгезии

JAMs – молекулы адгезии соединения

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости острым и хроническим панкреатитом в популяции [1]. В недавно проведенном исследовании показано, что у 1/5 больных встречается рецидивирующий острый панкреатит, в то время как развитие хронического панкреатита происходило нечасто [2]. Среди основных причин формирования как рецидивирующего острого панкреатита, так и хронического панкреатита оказалось злоупотребление алкоголем, в то время как изолированный рецидивирующий острый панкреатит связан с курением и преобладал у лиц мужского пола [2]. Аналогичные данные по частоте встречаемости рецидивирующего острого панкреатита получены в другом исследовании, показавшем, что он встречается примерно в 25% случаев, а отказ от лечения билиарной патологии связан с повышенным риском рецидива [3]. При этом в детском возрасте ключевое значение в прогрессировании панкреатита имеют генетические факторы, в частности мутация *SPINK1* достоверно связана с более быстрым прогрессированием острого рецидивирующего панкреатита, а наличие варианта из мутаций *CFTR*, *SPINK1* или *PRSS1* связано с более быстрым прогрессированием заболевания и переходом острого панкреатита в хронический [4]. В проведенном отечественном исследовании показано, что наличие мутаций

в генах *PRSS1* и *SPINK1* оказывало влияние на формирование алкогольного и идиопатического панкреатита. При этом высокая встречаемость мутаций отмечена при муцинозной цистаденоме. Кроме того, в данном исследовании показано, что наиболее частое формирование кист отмечено при мутации в гене *PRSS1*, а также при ее комбинации с мутацией в гене *SPINK1 N34S* [5]. Имеются результаты, показавшие принципиально иную возможность развития хронического панкреатита, обусловленную мутацией гена, кодирующего липазу (carboxyl-ester lipase gene – *CEL*). Экспрессия *CEL-HYB* в клеточных моделях сопровождалась снижением липолитической активности и секреции, внутриклеточной аккумуляцией липазы и запускала процесс аутофагии, что показывает возможность развития хронического панкреатита, не связанную с дефектами протеазно-антипротеазной системы или нарушением проходимости протоков [6]. Согласно результатам проведенного исследования выявлена ассоциация полиморфизма (rs55754655) гена *AOX1* с повышенным риском развития хронического панкреатита. Стратифицированный анализ по полу показал, что генотип A/G связан с формированием хронического панкреатита только у женщин. Также обнаружили, что курящие пациенты с генотипом A/G имели высокий риск развития

хронического панкреатита [7]. В другом исследовании авторами впервые выявлена ассоциация полиморфизма (rs1800566) генотипа T/T гена *NCO1* с повышенным риском развития острого панкреатита у мужчин. Также установили, что риск развития заболевания повышен у пациентов с генотипом T/T независимо от объема употребляемого алкоголя и длительности алкогольного анамнеза, а также у курящих и пациентов с генотипом C/T при употреблении алкоголя более 10 лет, даже пьющих менее 199 г этанола в неделю [8]. Имеются данные, показавшие, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов *IL-1* и *IL-6* ассоциирована с риском развития острого панкреатита. По данным стратифицированного анализа показано, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития острого панкреатита выше, чем у пациентов с другими генотипами. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC выявлен повышенный риск развития острого панкреатита при наличии алкогольного анамнеза более 10 лет [9]. Результаты другого исследования показали, что частота аллеля C и генотипа C/C PЕMТ C/Trs12449964 выше в группе пациентов с острым панкреатитом, а генотипа C/T, наоборот, – в контрольной группе. При этом авторами делается заключение, что генотипы C/T–T/T обладают протективным эффектом в отношении развития инфицированного панкреонекроза, гнойно-некротического перипанкреатита и тяжелой степени тяжести острого панкреатита и что нарушение процессов метилирования фосфатидилэтаноламина повышает чувствительность клетки к окислительному стрессу, что может привести к развитию острого панкреатита [10].

В проведенном исследовании показано, что при хроническом панкреатите характерны более высокие уровни цитотоксических лимфоцитов, лимфоцитов, способные к пролиферации и апоптозу, а также провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α). Также выявили, что высокая степень выраженности иммунной реакции при панкреатите проявляется и на уровне антителообразования с секрецией высоких концентраций секреторного иммуноглобулина (Ig) E [11].

По результатам крупного метаанализа 14 исследований за период с 1966 по ноябрь 2014 г., в которых приняли участие в общей сложности 8492 пациента, отмечали, что у 10% пациентов с первым эпизодом острого панкреатита и у 36% пациентов с рецидивирующим острым панкреатитом развивается хронический панкреатит, а риск его формирования оказался выше среди курильщиков, алкоголиков и лиц мужского пола [12]. Исходя из этого, особый интерес возникает в поиске потенциальных механизмов формирования острого, острого рецидивирующего и хронического панкреатита для того, чтобы понять, какие факторы способствуют прогрессии, а какие, наоборот, сдерживают развитие активного воспалительного процесса. В последние годы с совершенствованием лабораторной диагностики, появлением экспериментальных работ расширилось понимание тонких патогенетических механизмов, лежащих в основе воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Одним из компонентов, играющих роль в развитии воспалительных заболеваний поджелудочной железы, являются плотные соединения, которые представляют собой апикаль-

ные структуры соседних ячеек и представлены трансмембранными белками окклюдином, клаудином и молекулами адгезии соединения (JAMs), а также связанными с ними цитоплазматическими Zo-белками [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что нарушение плотных соединений эпителия поджелудочной железы быстро включается в патогенез острого панкреатита, приводя к усилению отека в паренхиме [14]. Кроме того, в эксперименте показано, что системное воспаление, возникающее при остром панкреатите, сопровождается подавлением экспрессии белков плотного соединения в кишечнике, что сопровождается нарушением функционирования кишечного барьера и развитием бактериальной транслокации [15]. Одним из первых белков, подверженных деградации на самой ранней стадии развития экспериментального острого панкреатита, является окклюдин, что сопровождается нарушением герметичных соединений и увеличением парацеллюлярной проницаемости с появлением интерстициального отека [16]. Дополнительно указывают на роль окклюдина в механизмах развития экспериментального острого панкреатита результаты исследования, показавшие, что введение животным эмодина (1,3,8-тригидрокси-6-метилантрахинона), производного антрахинона травы *Radix et Rhizoma Rhei*, произрастающей в Китае, сопровождалось подавлением продукции провоспалительных цитокинов, снижением экспрессии окклюдина в поджелудочной железе, тем самым способствуя снижению панкреатической парацеллюлярной проницаемости и защитным действием против экспериментального острого повреждения поджелудочной железы у крыс [17].

Определенное значение в развитии воспалительных процессов в поджелудочной железе имеют плотные контакты эпителиальных клеток, составляющие их апикальную часть (*zonula occludens*).

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях показано, что у животных с церулинуиндуцированным панкреатитом при окраске ткани *Zonula occludens 1* в панкреатических протоковых клетках подвергались выраженной дезорганизации уже через 30 мин, что сопровождалось увеличением парацеллюлярной проницаемости [18]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, также показавшем при окрашивании ткани, выраженную деструктуризацию *Zonula occludens 1* в апикальных мембранах интралобулярных, протоковых и ацинарных клеток через 30 мин после субмаксимальной стимуляции с помощью церулина [16].

В последние годы выявлено участие в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы JAM, которые представляют собой IgG-подобное семейство трансмембранных компонентов плотных соединений, состоящих из JAM типа A, B, и C, встречающихся как на плотных контактах, так и на поверхности лейкоцитов, способствуя их трансэндотелиальной миграции [19]. Относительно влияния молекул адгезии на развитие панкреатита имеются противоречивые данные. В экспериментальном исследовании показано, что JAM-C накапливается в кровеносных сосудах поджелудочной железы, при этом не увеличиваясь в ацинарных и протоковых клетках при церулинуиндуцированном остром панкреатите, а применение антител к JAM-C приводило к тор-

Сведения об авторах:

Гаус Ольга Владимировна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Контактная информация:

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(913)662-41-61; e-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

можно инфльтрации лейкоцитами воспаленного участка поджелудочной железы, тем самым снижая выраженность острого панкреатита [20]. В то же время в другом исследовании отмечено, что при церулинидуцированном панкреатите уменьшение экспрессии JAM-C коррелировало с повреждением легких, из чего делается вывод, что дефицит JAM-C усугубляет повреждение легких и усиливает системное воспаление. Следовательно, снижение экспрессии JAM-C может способствовать развитию ассоциированного с острым панкреатитом острого повреждения легких путем стимулирования обратной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов [21]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований для оценки роли молекул адгезии соединения в механизмах формирования панкреатита.

Определенная роль в механизмах формирования острого экспериментального панкреатита отводится клаудинам, семейство которых состоит из не менее чем 24 членов трансмембранных компонентов плотных соединений [13]. В ткани здоровой поджелудочной железы в протоковых и ацинарных структурах содержатся клаудины-1, 2, 3, 4, 5, 7 [22]. На сегодняшний день в экспериментальном исследовании убедительно показано, что показатели мРНК клаудина-4 и -7 значительно повышались у мышей с церулинидуцированным острым панкреатитом, при этом ацинарные клетки демонстрировали выраженную иммунореактивность для клаудина-4, что может отражать реакцию ацинарных клеток на репарацию и восстановление плотных соединений в ответ на повреждение [23]. Защитное действие клаудинов в отношении развития острого экспериментального панкреатита также подтверждено в другом исследовании, в котором введение эмодаина животным способствовало экспрессии панкреатического клаудина-5 и тем самым оказывало защитное действие в отношении развития острого воспалительного процесса в поджелудочной железе [24].

В последние годы помимо плотных соединений в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы отводится место молекулам адгезии (адгезивным соединениям). Данные соединения расположены ниже плотных соединений и участвуют в процессах морфогенеза тканей, запуска и стабилизации клеточно-клеточной адгезии, гомеостазе и сигнальной трансдукции [25].

Одним из представителей молекул адгезии является α -катенин, который относится к цитоплазматическим компонентам адгезивных соединений и связывается с β -катенином. В экспериментальных исследованиях отмечено, что уровень белка α -катенина снижался у экспериментальных животных с церулинидуцированным острым панкреатитом через 4 и 12 ч после инъекции церулина [26], что указывает на возможную роль α -катенина в патогенезе панкреатита. Вместе с тем требуется проведение дополнительных исследований, чтобы прояснить точное место α -катенина в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Гораздо больше данных относительно участия в механизмах формирования панкреатита получены для β -катенина, который находится в связи с С-концевым цитоплазматическим доменом Е-кадгерина и α -катенином. В экспериментальных работах установлено, что блокада β -катенина в поджелудочной железе приводила к формированию ее гипоплазии, потере экзокринных клеток, обширным участкам фиброза и воспалительной клеточной инфильтрации [27]. Усиление же функциональной активности β -катенина у экспериментальных мышей в раннем эмбриональном возрасте приводило к нарушению работы поджелудочной железы и образованию множественных крупных кист. Активация β -катенина на более поздней эмбриональной стадии

приводила к увеличению размеров поджелудочной железы у экспериментальных животных [28].

Одним из наиболее изученных представителей адгезивных соединений является Е-кадгерин, который представляет собой Ca^{2+} -зависимый белок адгезии из семейства кадгерина. Результаты экспериментальных исследований показали, что уровень мРНК Е-кадгерина при экспериментальном церулинидуцированном панкреатите через 24 ч после инъекции препарата значительно повышался, при этом ацинарные клетки характеризовались сильной иммунореактивностью к Е-кадгерину у экспериментальных мышей [23]. В другом исследовании отмечено, что уровень Е-кадгерина значительно повышался у крыс с выраженным острым панкреатитом через 24 ч после внутривентриального введения L-аргинина [29]. Предполагается, что повышение уровня Е-кадгерина является защитной реакцией, способствующей восстановлению клеточно-клеточных отношений ацинарных клеток поджелудочной железы.

Другим представителем семейства адгезивных соединений является P120-катенин, который связывается с юкстамембранной областью цитоплазматической части Е-кадгерина [30]. Предполагается, что процесс фосфорилирования P120-катенина связан с нарушением адгезионных соединений при панкреатите [31]. В экспериментальном исследовании, проведенном на мышах, у которых удален специфичный для поджелудочной железы P120-катенин, показано, что условное удаление функции P120-катенина в поджелудочной железе приводило к образованию расширенных эпителиальных канальцев на неонатальной стадии и индуцировало инфильтрацию CD45-позитивными воспалительными клетками паренхимы поджелудочной железы, которая напоминала железу при хроническом панкреатите. На этом основании сделан вывод, что P120-катенин играет решающую роль в тубулогенезе и развитии поджелудочной железы [32].

Не менее важное значение в развитии воспалительных процессов в ткани поджелудочной железы отводится селектинам и молекулам межклеточной адгезии (ICAMs), которые экспрессируются на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, а также играют роль в адгезии и свертывании лейкоцитов в кровеносных сосудах [33]. Данная функциональная особенность имеет важное значение для запуска воспаления не только в паренхиме поджелудочной железы, но и в отдаленных органах, запуская процесс системного воспаления и полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. Как известно, тяжелый острый панкреатит может привести к острой дыхательной недостаточности – панкреатитассоциированному повреждению легких, и семейство селективных, в частности Р-селектин, участвует в прогрессии данного критического состояния [34]. Антитела против Р-селектина способствуют предотвращению нейтрофильной инфильтрации в паренхиме поджелудочной железы и, как следствие, снижению воспаления и некроза тканей [35]. Как показано, не все представители семейства селективных оказывают выраженное провоспалительное действие. Наиболее сильным провоспалительным потенциалом характеризуются Е-селектин и Р-селектин, уровни которых повышены при тяжелом остром панкреатите, и поэтому они могут служить биомаркерами тяжести заболевания, более высокой смертности, более длительных сроков госпитализации и предикторами развития панкреонекроза [36]. Что касается уровня L-селектина, то отмечено, что он не коррелировал с выраженностью острого панкреатита [37].

Биологическая роль молекул межклеточной адгезии (ICAMs) заключается в том, что, являясь важными мембранными гликопротеинами, они способствуют присоединению

стимулированных цитокинами лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и запускают процесс их трансэндотелиальной миграции [38]. В проведенном исследовании отмечали, что уровень ICAM-1 в сыворотке крови повышался при остром панкреатите, особенно при его тяжелом течении и у пациентов с некротизирующим панкреатитом [39]. Более того, повышенный сывороточный уровень ICAM-1 коррелировал с более высоким уровнем смертности и развития панкреонекроза у пациентов [40]. В экспериментальном исследовании показано, что введение анти-ICAM-1 антител крысам с острым панкреатитом сопровождалось значительным усилением кровотока в поджелудочной железе, уменьшением свертываемости лейкоцитов и стабилизацией проницаемости капилляров [41]. Более того, даже блокирование ICAM-1 у экспериментальных животных с острым панкреатитом сопровождается снижением внутрикапиллярного накопления лейкоцитов [42]. Помимо Р-селектина, ICAMs также могут участвовать в развитии острой дыхательной недостаточности – панкреатитассоциированного повреждения легких, являясь предиктором данного критического состояния [34]. Назначение антител к ICAM-1 сопровождается значительным снижением частоты повреждения легких при экспериментальном остром панкреатите [43]. При оценке экспрессии молекулы сосудистой адгезии PECAM-1 (CD31) у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести в IA фазу развития заболевания

выявлено, что процент CD31-экспрессирующих лимфоцитов зависит от тяжести острого панкреатита. При исходно тяжелой форме заболевания происходило усиление процесса трансэндотелиальной миграции лимфоцитов в очаг формирования некроза в ткани поджелудочной железы [44].

Заключение

Поражения поджелудочной железы могут варьировать от острого до острого рецидивирующего и хронического панкреатита у различных пациентов. Безусловно, представляет значимый клинический интерес поиск новых высокоинформативных маркеров, отражающих динамику воспалительных и противовоспалительных процессов, возникающих при любом конкретном случае панкреатита для прогнозирования течения заболевания, риска развития системных осложнений, статификации степени тяжести воспалительного процесса. Активно изучаемые в XXI в. маркеры плотных соединений, адгезивных соединений, молекул межклеточной адгезии могут являться после систематизации результатов исследований потенциальными кандидатами для диагностики воспалительных заболеваний поджелудочной железы и прогнозирования их течения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1683-91. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5
- Magnusdottir BA, Baldursdottir MB, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Risk Factors for Chronic and Recurrent Pancreatitis After First Attack of Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):87-94. doi: 10.1080/00365521.2018.1550670
- Stigliano S, Belisario F, Piciocchi M, et al. Recurrent Biliary Acute Pancreatitis Is Frequent in a Real-World Setting *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):277-82. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.011
- El-Haija M, Valencia CA, Hornung L, et al. Genetic Variants in Acute, Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Affect the Progression of Disease in Children. *Pancreatol*. 2019;19(4):535-40. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.001
- Винокурова Л.В., Шулятьев И.С., Дубцова Е.А., Агафонов М.А. Значение наследственных факторов в формировании осложнений у больных хроническим панкреатитом. *Терапия*. 2016;3(7):48-52 [Vinokurova LV, Shulyatev IS, Dubtsova EA, Agafonov MA. The importance of hereditary factors in the formation of complications in patients with chronic pancreatitis. *Therapia*. 2016;3(7):48-52 (In Russ.)].
- Масловский Л.В. Хронический панкреатит. Новые данные. *Мед. совет*. 2016;14:32-5 [Maslovsky LV. Chronic pancreatitis New data. *Med. sovet*. 2016;14:32-5 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-32-35
- Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Аль Исаи Ханан С.А. и др. Роль полиморфизма (rs55754655) гена фермента антиоксидантной системы в развитии хронического панкреатита. *Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье»*. 2017;4:99-102 [Samgina TA, Kanishchev YuV, Al Isai Khanan SA, et al. The role of polymorphism (rs55754655) of the antioxidant system enzyme gene in the development of chronic pancreatitis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestn. «Chelovek i yego zdorov'ye»*. 2017;4:99-102 (In Russ.)]. doi: 10.21626/vestnik/2017-4/17
- Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Григорьев С.Н. и др. Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хинооксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):20-5 [Samgina TA, Kanishchev YV, Grigor'yev SN, et al. The role of polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in the development of acute pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):20-5 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33
- Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):27-33 [Samgina TA, Zhivotova GA, Nazarenko PM, Polonikov AV. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):27-33 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33
- Самгина Т.А., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В. и др. Роль полиморфизма гена РЕМТ фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):21-5 [Samgina TA, Azarova YuE, Kanishchev YuV, et al. The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):21-5 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25
- Меньшикова Е.А., Шгаборов В.А. Иммуные реакции при обострении хронического панкреатита и язвенной болезни желудка. *Рос. иммунологический журн*. 2016;10(19):187-9 [Menshikova EA, Shgabarov VA. Immune responses in exacerbation of chronic pancreatitis and gastric ulcer. *Ros. immunologicheskii zhurn*. 2016;10(19):187-9 (In Russ.)].
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of Progression From Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-500. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066
- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and Tight Junctions: Structure, Function and Connections to the Actin Cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(3):660-9. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012
- Zhang Z, Wang Y, Dong M, et al. Oxymatrine Ameliorates L-arginine-induced Acute Pancreatitis in Rats. *Inflammation*. 2012;35(2):605-13. doi: 10.1007/s10753-011-9352-2
- Barbeiro DF, Koike MK, Coelh AM, et al. Intestinal Barrier Dysfunction and Increased COX-2 Gene Expression in the Gut of Elderly Rats

- With Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(1):52-6. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.012
16. Schmitt M, Klonowski-Stumpe H, Eckert M, et al. Disruption of Paracellular Sealing Is an Early Event in Acute Caerulein-Pancreatitis. *Pancreas*. 2004;28(2):181-90. doi: 10.1097/00006676-200403000-00010
 17. Xia XM, Li BK, Xing SM, Ruan HL. Emodin Promoted Pancreatic claudin-5 and Occludin Expression in Experimental Acute Pancreatitis Rats. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2132-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2132
 18. Fallon MB, Gorelick FS, Anderson JM, et al. Effect of Cerulein Hyperstimulation on the Paracellular Barrier of Rat Exocrine Pancreas. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1863-72. doi: 10.1016/0016-5085(95)90151-5
 19. Wei Q, Huang H. Insights Into the Role of Cell-Cell Junctions in Physiology and Disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;306:187-221. doi: 10.1016/B978-0-12-407694-5.00005-5
 20. Vonlaufen A, Aurrand-Lions M, Pastor CM, et al. The Role of Junctional Adhesion Molecule C (JAM-C) in Acute Pancreatitis. *J Pathol*. 2006;209(4):540-8. doi: 10.1002/path.2007
 21. Wu D, Zeng Y, Fan Y, et al. Reverse-migrated Neutrophils Regulated by JAM-C Are Involved in Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Sci Rep*. 2016;6:20545. doi: 10.1038/srep20545
 22. Kojima T, Yamaguchi H, Ito T, et al. Tight Junctions in Human Pancreatic Duct Epithelial Cells. *Tissue Barriers*. 2013;1(4):e24894. doi: 10.4161/tisb.24894
 23. Nakada S, Tsuneyama K, Kato I, et al. Identification of Candidate Genes Involved in Endogenous Protection Mechanisms Against Acute Pancreatitis in Mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(3):1342-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.047
 24. Xia XM, Li BK, Xing SM, Ruan HL. Emodin Promoted Pancreatic claudin-5 and Occludin Expression in Experimental Acute Pancreatitis Rats. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2132-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2132
 25. Gloushankova NA, Rubtsova SN, Zhitnyak IY. Cadherin-mediated Cell-Cell Interactions in Normal and Cancer Cells. *Tissue Barriers*. 2017;5(3):e1356900. doi: 10.1080/21688370.2017.1356900
 26. Schnekenburger J, Mayerle J, Krüger B, et al. Protein Tyrosine Phosphatase Kappa and SHP-1 Are Involved in the Regulation of Cell-Cell Contacts at Adherens Junctions in the Exocrine Pancreas. *Gut*. 2005;54(10):1445-55. doi: 10.1136/gut.2004.063164
 27. Cleveland MH, Sawyer JM, Afelik S, et al. Exocrine Ontogenies: On the Development of Pancreatic Acinar, Ductal and Centroacinar Cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(6):711-9. doi: 10.1016/j.semdb.2012.06.008
 28. Heiser PW, Lau J, Taketo MM, et al. Stabilization of Beta-Catenin Impacts Pancreas Growth. *Development*. 2006;133(10):2023-32. doi: 10.1242/dev.023662
 29. Yuan W, Pan QI, Chen G, et al. E-cadherin Expression in a Rat Model of Acute Pancreatitis. *Exp Ther Med*. 2015;10(6):2088-92. doi: 10.3892/etm.2015.2786
 30. Leckband DE, de Rooij J. Cadherin Adhesion and Mechanotransduction. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:291-315. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013212
 31. Leser J, Beil MF, Musa OA, et al. Regulation of Adherens Junction Protein p120(ctn) by 10 nM CCK Precedes Actin Breakdown in Rat Pancreatic Acini. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(3):486-91. doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.3.G486
 32. Hendley AM, Provost E, Bailey JM, et al. p120 Catenin Is Required for Normal Tubulogenesis but Not Epithelial Integrity in Developing Mouse Pancreas. *Dev Biol*. 2015;399(1):41-53. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.12.010
 33. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory Markers Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):273-83. doi: 10.3109/10408363.2015.1051659
 34. Siemiakowski A, Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczo B, et al. Circulating Endothelial Mediators in Human Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):728-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000000338
 35. Hackert T, Sperber R, Hartwig W, et al. P-selectin Inhibition Reduces Severity of Acute Experimental Pancreatitis. *Pancreatology*. 2009;9(4):369-74. doi: 10.1159/000212098
 36. Chen Y, Ke L, Meng L, et al. Endothelial Markers Are Associated With Pancreatic Necrosis and Overall Prognosis in Acute Pancreatitis: A Preliminary Cohort Study. *Pancreatology*. 2017;17(1):45-50. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.005
 37. Hilal MA, Ung CT, Westlake S, Johnson CD. Carboxypeptidase-B Activation Peptide, a Marker of Pancreatic Acinar Injury, but Not L-selectin, a Marker of Neutrophil Activation, Predicts Severity of Acute Pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):349-54. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04550.x
 38. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory Derangements in Acute Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(3):187-94. doi: 10.1007/s005340170015
 39. Perejaslov A, Chooklin S, Bihalsky I. Implication of Interleukin 18 and Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 in Acute Pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(86-87):1806-13. PMID: 19102398
 40. Kaufmann P, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Time Course of Plasma Soluble Intercellular Adhesion molecule-1 (sICAM-1) Is Related to Severity of Acute Pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(28):2565-71. PMID: 10522042
 41. Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for Microcirculatory Disorders in Severe Acute Pancreatitis: Comparison of Delayed Therapy With ICAM-1 Antibodies and a Specific Endothelin A Receptor Antagonist. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(3):240-6. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80072-4
 42. Ryschich E, Kerkadze V, Deduchovas O, et al. Intracapillary Leucocyte Accumulation as a Novel Antihemorrhagic Mechanism in Acute Pancreatitis in Mice. *Gut*. 2009;58(11):1508-16. doi: 10.1136/gut.2008.170001
 43. Zhang X, Wu D, Jiang X. Icam-1 and Acute Pancreatitis Complicated by Acute Lung Injury. *JOP*. 2009;10(1):8-14. PMID: 19129609
 44. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Деулина В.В. Особенности экспрессии молекулы сосудистой адгезии при остром панкреатите IA фазы. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2020;176(4):96-9 [Vinnik YuS, Dunaevskaya SS, Deulina VV. Peculiarities of the expression of the vascular adhesion molecule in acute IA phase pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4):96-9 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-96-99

Поступила 10.02.2020

Бессимптомная микрогематурия в практике врача-терапевта

О.М. Драпкина¹, И.В. Самородская¹, В.Н. Ларина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзорной статье представлены данные по вопросам: а) определения понятия «микрогематурия» и методов ее выявления; б) оценки распространенности и причин бессимптомной микрогематурии; в) диагностических подходов при первичном (случайном) выявлении микрогематурии; г) последующего мониторинга пациентов с бессимптомной гематурией; д) целесообразности скрининга на микрогематурию. В анализ включены российские и зарубежные рекомендации профессиональных сообществ, результаты когортных и обсервационных исследований, ранее выполненные обзоры. Микрогематурией следует считать выявление 3 и более эритроцитов при микроскопическом исследовании. В мире отсутствует единый для всех пациентов алгоритм обследования. Основным принципом – индивидуальная диагностическая тактика с учетом анамнеза, возраста, сопутствующих заболеваний и факторов риска. Целью комплексного обследования является исключение жизнеугрожающих состояний (злокачественного новообразования и/или гломерулярного поражения почек). В части случаев после проведения исследований причина микрогематурии остается неясной и требуется мониторинг. Рутинный скрининг населения с целью выявления микрогематурии в настоящее время не считается обоснованным.

Ключевые слова: бессимптомная микрогематурия, рекомендации, диагностика, скрининг, лечение

Для цитирования: Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Бессимптомная микрогематурия в практике врача-терапевта. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 71–78. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200596

The asymptomatic microhematuria in the physician's practice

О.М. Drapkina¹, I.V. Samorodskaya¹, V.N. Larina²

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review article presents data on: a) definition of microhematuria and diagnosis; b) prevalence estimation and causes of the asymptomatic microscopic hematuria; c) diagnostic approaches for the first time identified of microhematuria; d) follow-up monitoring of patients with asymptomatic hematuria; e) feasibility of medical screening for microhematuria. The analysis includes recommendations of Russian and foreign urological associations, the results of cohort and observational studies, previous study reviews. The identification of 3 or more red blood cells during microscopic examination should be considered microhematuria. There is no uniform examination algorithm for all patients. The basic principle is an individual diagnostic tactic, taking into account the anamnesis, age, concomitant diseases and risk factors. The purpose of a comprehensive examination is to exclude life-threatening conditions (malignant neoplasms and/or glomerular kidney damage). In some cases, after research, the cause of microhematuria remains unclear and monitoring is required. Routine screening of the population in order to detect microhematuria is currently not justified.

Keywords: asymptomatic microhematuria, guidelines, diagnostics, screening, management

For citation: Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. The asymptomatic microhematuria in the physician's practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 71–78. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200596

КТ – компьютерная томография
МВС – мочевыделительная система
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – факторы риска
Ig – иммуноглобулин

Бессимптомная микрогематурия представляет наибольшую сложность в практике врача-терапевта, поскольку не всегда удается выяснить источник и причину гематурии. Традиционно в отечественной терапевтической практике обнаружение даже 1–2 эритроцитов в поле зрения рассматривается как патологический симптом. Нередко гематурия является единственным симптомом заболеваний почек и мочевыводящих путей. Микрогематурия может быть гломерулярного и экстрагломерулярного генеза; транзиторная и персистирующая; изолированная и ассоциированная с протеинурией и/или другими патологическими изменениями, обнаруживаемыми в моче. Отсутствие явных клинических симптомов на ранних стадиях развития заболевания поднимает вопрос о необходимости детального

обследования пациента для выявления причины микрогематурии, а ее относительно высокая распространенность привлекает внимание врачей многих специальностей к решению этой проблемы.

Цель статьи – обобщить данные по вопросам определения понятия «микрогематурия» и методов ее выявления; оценки распространенности и причин бессимптомной микрогематурии; диагностических подходов при первичном (случайном) выявлении микрогематурии; последующего мониторинга пациентов с бессимптомной гематурией и целесообразности скрининга на микрогематурию. В анализ включены российские и зарубежные рекомендации профессиональных сообществ, результаты когортных и обсервационных исследований, ранее выполненные обзоры.

Определение микрогематурии

Среди специалистов существует единый подход к определению макрогематурии (видимое невооруженным глазом изменение цвета мочи с наличием эритроцитов в микроскопии осадка), но критерии установления микрогематурии варьируют в разных исследованиях и клинических рекомендациях (табл. 1).

Согласно Российским клиническим рекомендациям по урологии [1] бессимптомная микрогематурия – это обнаружение в моче более 3 эритроцитов в поле зрения микроскопа в 2 из 3 анализов при условии должным образом забранного образца мочи и отсутствии каких-либо очевидных доброкачественных заболеваний, а также при исследовании мочи по Нечипоренко (более 1000 эритроцитов в 1 мл средней порции мочи).

Американская ассоциация урологов (American Urological Association, 2015) также определяет факт микрогематурии только на основании микроскопического исследования осадка мочи, в случае обнаружения 3 и более эритроцитов в правильно собранном и внешне нормальном по цвету образце [2].

В рекомендациях урологов Канады бессимптомная микрогематурия расценивается как невидимая невооруженным глазом гематурия с наличием 3 или более эритроцитов в поле зрения под большим увеличением ($\times 400$) при анализе 2 образцов мочи (при отсутствии менструации, физических нагрузок, предшествующего полового акта или урологических процедур) [3].

В обзорной статье S. Gulati и соавт. к гематурии относят наличие 5 или более эритроцитов, определяемых с помощью микроскопа высокого разрешения в 3 из 3 последовательно центрифугированных образцов мочи, выполненных с интервалом по меньшей мере в 1 нед [4]. В более позднем обзоре С. Volenz и соавт. указывают, что микрогематурией следует считать выявление 3 и более эритроцитов в правильно собранном образце мочи [5].

В рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2016 г. указывается, что невидимая на глаз гематурия – это выявление с помощью диагностических полосок (dipsticks) положительного теста «1+ или более» в одном образце свежесобранной мочи [6].

Следует сразу отметить, что, согласно другим рекомендациям, положительный результат анализа мочи на гематурию, полученный с помощью диагностических полосок, не является надежным; наличие гематурии должно оцениваться исключительно по результатам микроскопического исследования осадка мочи [1–3, 7–9].

Таким образом, обобщая рекомендации профессиональных сообществ, следует обратить внимание терапевтов на необходимость тщательного разъяснения пациентам правил сбора мочи для анализа, учета всех факторов, которые могут быть причиной эритроцитурии, не связанной с патологией мочевыделительной системы (МВС), и целесообразности повторных анализов мочи до принятия решения о назначении консультаций узких специалистов и других исследований.

Распространенность микрогематурии

J. Kelly и соавт. на основании обзора результатов исследований указывают, что микроскопическая гематурия вы-

является с частотой от 2,5% среди мужчин молодого возраста до 22% среди мужчин старше 60 лет; и только в 1,5% случаях ее причиной является жизнеугрожающая патология [10].

Согласно данным American Urological Association (2012 г.) микрогематурия в широкой клинической практике – достаточно частая «находка», а распространенность ее бессимптомной формы среди пациентов варьирует от 2,4 до 31,1% [2].

В когортном исследовании, проведенном клиникой Мейо на основании базы данных Kaiser Permanente, среди 1 111 542 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по разным причинам, микроскопическая гематурия при однократном исследовании мочи выявлена у 456 674 (41%), и только у 389 207 (35%) результат подтвержден при повторном анализе. Эти данные включают все случаи гематурии независимо от причины [11].

По данным Корейского скринингового исследования, выполненного у 56 632 здоровых взрослых в возрасте старше 20 лет, гематурия обнаружена у 6,2% (реже всего в возрастной группе 21–30 лет – 4,1%; чаще всего в возрастной группе 71–80 лет – 9,3%). При повторном анализе мочи, выполненном среди тех обследованных, у кого выявлялась гематурия в первом анализе, она подтверждена в 56,5% случаев [12].

По данным С. Volenz с соавт. распространенность микрогематурии в общей практике составляет 4–5% [5].

Таким образом, распространенность бессимптомной гематурии разная и варьирует в зависимости от возраста, пола пациента, факторов риска (ФР) и характера патологии, обуславливая высокий интерес к дальнейшему изучению особенностей этого симптома.

Причины бессимптомной микрогематурии

Согласно популяционному исследованию М. Kang и соавт. [12] среди 1619 лиц, не имеющих клинической симптоматики, у которых при скрининге выявлена гематурия и которые прошли дополнительные обследования (ультразвуковое исследование – УЗИ – 27%, компьютерная томография – КТ – 1% и цистоскопия – 9,8% пациентов), патология выявлена у 3,7%. Наиболее частая причина – наличие конкрементов в почках и мочевых путях; у 6 пациентов выявлен рак почки или рак мочевого пузыря. Согласно данным ретроспективного анализа, проведенного в 2012–2014 гг. в Дании с участием 1305 пациентов в возрасте старше 40 лет, у 0,8% лиц на основании КТ и цистоскопии диагностированы новообразования в мочевыводящих путях [13].

Среди наиболее частых причин отмечаются инфекция мочевыводящих путей (4–22%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (10–13%), конкременты почек и мочевыводящих путей (4–5%), рак мочевого пузыря (2–4%), поликистозная болезнь почек (1–3%), заболевания почечной паренхимы (1–3%), рак почек (<1%), рак простаты (<1%), стриктуры уретры (<1%) [14].

По данным N. Pillalamarti (2015 г.), причинами бессимптомной гематурии среди женщин в постменопаузе могут быть опущение тазовых органов или атрофия влагалища. Так, у 93% женщин в постменопаузе с диагностированной микрогематурией выявлено цистоцеле, но только 1/2 из них выполнена цистоскопия или визуализация почек [15]. В то же время В. Linder и S. Voogjans свидетельствуют о сомни-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-6581-4521

Самородская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-9320-1503

Контактная информация:

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(910)473-35-66; e-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Таблица 1. Рекомендации профессиональных сообществ по тактике ведения пациентов при выявлении бессимптомной микрогематурии (по B. Linder и соавт. с дополнениями из российских рекомендаций)

	Определе- ние микро- гематурии (количество эритроци- тов)	Возраст- ной ФР онкопато- логии	Сроки про- ведения дальнейше- го обследо- вания	Направление к нефрологу (показания)	Цистоско- пия (пока- зания по возрасту)	Приори- тетный метод ви- зуализа- ции	Цитологи- ческое ис- следование	Наблюде- ние
Российское общество урологов [30]	Более 3 в поле зрения микроскопа при изучении должным образом забранного образца мочи при отсутствии каких-либо очевидных доброкачественных заболеваний	≥35	Через 4–8 нед	Микрогематурия на фоне приема антикоагулянтов независимо от их типа и дозировки; микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия и/или почечная недостаточность либо другие клинические признаки, указывающие на поражение почечной паренхимы	Возраст ≥35 лет; если есть ФР – <35 лет	На усмотрение врача	Персистирующая микрогематурия и невозможность постановки диагноза с помощью стандартных методов или наличие ФР развития карциномы	Ежегодные анализы мочи как минимум в течение 2 лет после первичного обследования больного
AUA, R. Davis и соавт. [7]	≥3 в 1 правильно собранном образце мочи	≥35	Не указано	Патологические результаты eGFR, креатинин, мочевины, дисморфия эритроцитов в моче, цилиндрурия, протеинурия	Возраст ≥35 лет; если есть ФР – <35 лет	КТ с контрастом	Не рекомендуется на начальном этапе обследования	Повторные анализы мочи каждые 2 года
Canadian Consensus Document, W. Kassouf и соавт. [9]	≥3 в 2 образцах мочи	≥35	12 нед	Патологические результаты eGFR, протеинурия, изолированная гематурия с повышением АД в возрасте <40 лет	Возраст ≥35 лет	На усмотрение врача	Не рекомендуется	Ежегодно анализ мочи, по крайней мере 2 года. При наличии ФР цитология ежегодно
ACP, M. Nielsen и соавт. [8]	≥3	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не рекомендуется на начальном этапе	Не указано
RA/BAUS, J. Anderson и соавт. [26]	≥1 + с помощью диска в 2–3 образцах мочи	≥40	Не указано	Снижение eGFR, протеинурия, изолированная гематурия с повышением АД в возрасте <40 лет	≥40 лет	≥40 лет (без указания метода)	Не указано	При наличии симптомов нижних мочевых путей (LUTS), анализ мочи, протеинурия, eGFR, АД

Таблица 1. Рекомендации профессиональных сообществ по тактике ведения пациентов при выявлении бессимптомной микрогематурии (по В. Linder и соавт. с дополнениями из российских рекомендаций) [Окончание]

	Определе- ние микро- гематурии (количе- ство эритро- цитов)	Возраст- ной ФР онкопа- тологии	Сроки проведе- ния даль- нейшего обследо- вания	Направле- ние к неф- рологу (показания)	Цистоско- пия (пока- зания по возрасту)	Приоритет- ный метод визуализа- ции	Цитологи- ческое ис- следование	Наблюдение
Japanese Urological Associatio n, S. Horie и соавт. [27]	≥5	≥40	Не указано	Протеин- урия	≥40 лет	УЗИ	Пациенты без ФР	При наличии симптомов нижних моче- вых путей (LUTS), асимп- томной микро- гематурии, анализ мочи как компонент ежегодного об- следования
Dutch Association of Urology, A. van der Molen и соавт. [28]	>3 в 2–3 об- разцах мочи	>50	Не указано	Артериаль- ная гипер- тензия, MDRD- GFR, проте- инурия, аль- буминурия, дисморфные эритроциты	>50 лет; в возрасте <50 лет по решению врача	УЗИ >50 лет (если + ре- зультат УЗИ или цистоско- пии – КТ с контрастом). В возрасте <50 лет по усмотрению врача	>50 лет при отрицатель- ном резуль- тате КТ и цистоскопии	>40 лет при на- личии ФР, ана- лиз мочи, ци- тология, АД – через 6, 12, 24, 36 мес
Scottish guideline on CKD, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIN) [29]	Результата с помощью диска недо- статочно	Большая насторо- женность >50 лет	Не указано	Протеин- урия, повы- шенный креатинин	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано

Примечание. АД – артериальное давление.

тельности такой взаимосвязи: согласно их данным, среди женщин, поступивших на хирургическое лечение с пролапсом тазовых органов, микрогематурия выявлена всего в 3,5% случаев, и часть из них связана с раком мочевого пузыря, эрозией уретры и бессимптомными камнями [16].

По данным С. Volenz, 80% пациентов с негломерулярной асимптоматической микрогематурией имеют так называемую идиопатическую конституциональную микрогематурию, не имеющую клинической значимости. Но так можно расценивать симптом только после исключения других более опасных состояний [5, 14]. Однако выводы V. Sharp и С. Volenz о высокой распространенности идиопатической гематурии вызывают сомнения [5, 14]. Так, при проведении биопсии почек у 350 пациентов с изолированной микрогематурией только у 2 (0,6%) пациентов результаты биопсии являлись нормальными. Во всех остальных случаях выявлены те или иные формы гломерулопатий (IgA-нефропатия – в 46,9%, идиопатический мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит – в 43,1%, очаговый сегментарный гломерулосклероз – в 3,1%, незначительные гломерулярные изменения – в 1,7%, болезнь тонких базальных мембран – в 1,4% случаев и по 1,1% – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, нефропатия IgM, мембранозный гломерулонефрит). Важно от-

метить, что из исследования исключены пациенты, у которых микрогематурия сопровождалась протеинурией, пациенты старше 60 лет, отказавшиеся от биопсии, с выявленными анатомическими аномалиями (опухоли, камни), а также лица, у которых в анамнезе имелись заболевания МВС [17].

По данным А. Vivante [18], постоянная изолированная микрогематурия, оставаясь частью проявлением хронических заболеваний с поражением клубочков, увеличивает риск будущей хронической болезни почек. Авторы утверждают, что термин «доброкачественная микрогематурия» или «доброкачественная семейная микрогематурия» неправильный, особенно с учетом того, что в большинстве случаев не ставится ни гистопатологический, ни генетический диагноз.

Микрогематурия может быть связана и с приемом антикоагулянтов, но их прием не исключает других причин.

Таким образом, микрогематурия может быть обусловлена множеством причин как доброкачественного, так и злокачественного характера. В некоторых случаях причину микрогематурии установить не удастся. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного комплексного обследования пациентов с микрогематурией с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний и приема медикаментозной терапии.

Диагностическая тактика для установления/уточнения причин бессимптомной микрогематурии

При случайном выявлении микрогематурии следует в первую очередь исключить причины микрогематурии, связанные с неправильно собранным анализом (при менструации или дисфункциональных маточных кровотечениях, следствии травмы в результате недавней катетеризации мочевого пузыря). Если положительные результаты анализа мочи на гематурию получены с помощью тест-полосок, их необходимо в обязательном порядке подтвердить методом микроскопического анализа мочи до начала дальнейшего обследования [1–3, 6].

Обследование пациента начинается с исключения симптомов заболеваний, при которых возможна микрогематурия, а также уточнения наличия/отсутствия в анамнезе любого эпизода макрогематурии (что, в свою очередь, потребует другого алгоритма обследования). Дальнейшее обследование пациента проводится в зависимости от данных анамнеза и выявленных изменений при физикальном осмотре. Из лабораторных методов исследований всем пациентам показаны клинический анализ крови; биохимический анализ крови с обязательным определением уровня общего белка, глюкозы, мочевины, сывороточного креатинина и расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [19]. Для исключения инфекции мочевыводящих путей (в том числе бессимптомного течения) целесообразно выполнить посев мочи на флору. В то же время наличие положительного посева, особенно у лиц старшего возраста, не исключает других, не связанных с инфекцией мочевых путей, причин микрогематурии.

В рекомендациях American College of Physicians 2016 г. отмечается, что целесообразно проводить одновременное обследование на выявление как нефрологической, так и урологической патологии. Наличие микрогематурии на фоне приема антикоагулянтов также требует обследования пациентов на выявление нефрологической или урологической патологии [7].

При сочетании микрогематурии с протеинурией целесообразно провести серологические исследования с определением антиядерных антител (ANA), антител к двухцепочечной ДНК (dsDNA), антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), С-реактивного белка, криоглобулинов, ревматоидного фактора, антител к гломерулярной базальной мембране. Консультация нефролога показана в случае появления протеинурии, клеточных мочевых цилиндров, повышения уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, клинических признаков, свидетельствующих о поражении паренхимы почек, независимо от морфологии эритроцитов (отеки, артериальная гипертензия). При необходимости нефрологом решается вопрос о морфологическом исследовании ткани почки. Биопсия почек редко показана при изолированной бессимптомной микрогематурии, такое решение должен принимать консилиум с участием нефрологов. Эксперты CKD Work Group считают, что, если у пациента имеет место гломерулярное поражение почек (дисморфные эритроциты, цилиндры), визуализирующие методы исследования с контрастным веществом (магнитно-резонансная томография – МРТ, КТ) без достаточных оснований использоваться не должны [20]. При гломерулярном поражении почек С. Volenz и соавт. рекомендуют проводить оценку ФР прогрессирования поражения 1 раз в 6 мес.

Исключение онкологической патологии требуется в тех случаях, когда имеет место стойкая микрогематурия, которая не исчезает после так называемых доброкачественных причин (инфекционные заболевания, травмы, силовые упражнения), и есть основания подозревать наличие такой патологии. В табл. 1 представлены различия в подходах к диагностической тактике при микрогематурии. Согласно рекомендациям American College of Physicians (2016 г.) не следует назначать цитологическое исследование мочи и исследование на молекулярные онкомаркеры (NMP22, BTA-stat и UroVysion FISH) в качестве диагностического метода первого ряда для выявления рака мочевого пузыря. Однако при получении отрицательных результатов других исследований или наличии ФР развития карциномы *in situ* (например, симптомы цистита без воспаления, табакокурение в настоящее время или в прошлом, воздействие химических веществ) и сохранении персистирующей микрогематурии цитология может быть полезна [1, 2].

«Возрастной ценз» и ФР в определении показаний к исследованиям для исключения онкопатологии

Следует отметить, что «возрастной ценз» в рекомендациях разных профессиональных сообществ варьирует, и большинство специалистов считают, что решение принимается врачом в индивидуальном порядке, в зависимости от наличия симптомов и ФР. ФР злокачественных новообразований являются возраст старше 35 лет, мужской пол, дизурии, хроническая инфекция мочевых путей, табакокурение (текущее или в анамнезе), эпизоды макрогематурии, профессиональное воздействие химических веществ или красителей (бензолы или ароматические амины), урологические заболевания, лучевая терапия области таза, злоупотребление анальгетиками. В 2017 г. Американский колледж акушерства и гинекологии совместно с Американским обществом урогинекологии (Committee on Gynecologic Practice, American Urogynecologic Society) выпустил отдельные рекомендации по тактике ведения женщин с бессимптомной гематурией. Экспертная группа считает, что у женщин с низким уровнем риска рака МВС (моложе 50 лет, никогда не куривших, без эпизодов макрогематурии в анамнезе и наличием менее 25 эритроцитов в поле зрения при микроскопическом исследовании мочи) риск злокачественных новообразований мочевых путей минимальный и составляет 0,5% и менее. Поэтому эксперты рекомендуют проводить исследования, направленные на выявление рака МВС, женщинам в возрасте 35–50 лет без клинических симптомов и с низким уровнем риска его развития только в том случае, если в анализе мочи выявляется более 25 эритроцитов в поле зрения; в других случаях рекомендуется индивидуальная оценка риска и пользы. В то же время наличие макрогематурии у женщин старше 60 лет с табакокурением в анамнезе или являющихся курильщицами в настоящее время с наибольшей степенью вероятности свидетельствует о наличии урологического рака, и, следовательно, рекомендуется проведение комплексного обследования (цистоскопия и КТ) на выявление рака МВС.

Роль визуализирующих методов при бессимптомной микрогематурии

УЗИ почек в настоящее время в России – наиболее доступный метод выявления объемных образований, кист и конкрементов МВС. Отсутствие воздействия ионизирующего излучения, необходимости во внутривенном контрастировании и низкая стоимость – несомненные преимуще-

Таблица 2. Пациенты, у которых гематурия связана с интенсивными физическими нагрузками, наличием бактериальных или вирусных заболеваний либо менструацией

Исследование	Оценка по шкале целесообразности	Лучевая нагрузка
УЗИ почек и мочевого пузыря	3	0
КТ брюшной полости и таза без и с контрастом	2	⊗⊗⊗⊗
КТ брюшной полости и таза с контрастом	2	⊗⊗⊗⊗
КТ брюшной полости и таза без контраста	2	⊗⊗⊗⊗
Внутривенная урография	2	⊗⊗⊗
МРТ брюшной полости и таза без и с контрастом	2	0
МРТ брюшной полости и таза без контраста	2	0
Ретроградная пиелография	1	⊗⊗⊗
Артериография почек	1	⊗⊗⊗
Рентгенография брюшной полости и таза	1	⊗⊗

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: оценка по шкале целесообразности: 1, 2, 3 – обычно не целесообразно; 4, 5, 6 – может быть целесообразным; 7, 8, 9 – обычно целесообразно.

Таблица 3. Пациенты, у которых гематурия обусловлена известным заболеванием почечной паренхимы

Исследование	Оценка по шкале целесообразности	Лучевая нагрузка
УЗИ почек и мочевого пузыря	8	0
Ретроградная пиелография	2	⊗⊗⊗
КТ брюшной полости и таза без и с контрастом	2	⊗⊗⊗⊗
КТ брюшной полости и таза с контрастом	2	⊗⊗⊗⊗
КТ брюшной полости и таза без контраста	2	⊗⊗⊗⊗
МРТ брюшной полости и таза без и с контрастом	2	0
МРТ брюшной полости и таза без контраста	2	0
Артериография почек	1	⊗⊗⊗
Рентгенография брюшной полости и таза	1	⊗⊗
Внутривенная урография	1	⊗⊗⊗

ства этого вида исследования. Однако, согласно данным обзора P. Sountoulides [21], метод обладает невысокой диагностической точностью для выявления таких причин гематурии, как опухоли небольших размеров, тромбозы, мелкие конкременты. УЗИ почек нередко не позволяет установить диагноз, и за ним следует проведение дополнительных исследований с помощью других визуализирующих методов, что ведет к дополнительным временным и материальным затратам, несвоевременной постановке диагноза и начала терапии. В то же время на основании анализа исследований и существующих рекомендаций профессиональных сообществ С. Volenz с соавт. [5] высказывают мнение, что КТ с контрастом оправдана у пациентов:

- а) если при базовом исследовании не удалось выявить причины микрогематурии;
- б) у которых при УЗИ выявляется подозрительная на онкологию патология;
- в) с множественными ФР онкопатологии.

В связи с этим в качестве предпочтительного визуализирующего исследования рекомендуется мультиспиральная КТ – МСКТ (без или с внутривенным контрастным усилением) [1–3].

Если у пациента имеются относительные или абсолютные противопоказания для проведения МСКТ, в том числе

с контрастным усилением (почечная недостаточность, аллергия на йод, беременность), приемлемыми альтернативными методами визуализации являются:

- магнитно-резонансная урография (без или с внутривенным контрастированием);
- МРТ в сочетании с ретроградной пиелографией (Американское общество урологов, 2012).

В тех случаях, когда имеются относительные или абсолютные противопоказания для проведения МСКТ с контрастным усилением и МРТ (наличие металлических имплантов), возможно сочетание МСКТ без контрастирования или УЗИ почек с ретроградной пиелографией, что обеспечивает альтернативную оценку всех верхних отделов МВС.

Далее представлена позиция экспертов Американского колледжа радиологов [22] по критериям целесообразности применения методов диагностики при разных клинических ситуациях (табл. 2–4), в табл. 5 дана расшифровка условных обозначений лучевой нагрузки.

Если после проведения полного обследования рак МВС не выявлен, то при персистирующей или рецидивирующей бессимптомной микрогематурии следует проводить повторные исследования в течение 3–5 лет с учетом клинической картины и ФР.

Таблица 4. Все пациенты, за исключением вариантов 1 и 2

Исследование	Оценка целесообразности	Комментарии	Лучевая нагрузка
КТ брюшной полости и таза без и с контрастом	9	Должна включать изображение высокого разрешения во время экскреторной фазы	☼☼☼☼☼
КТ брюшной полости и таза без контраста	6		☼☼☼☼☼
Ретроградная пиелография	6	При противопоказаниях к йодсодержащему контрасту и подозрении на аномалию мочевыводящих путей	☼☼☼☼
КТ брюшной полости и таза с контрастом	5	Выраженное разногласие экспертов	☼☼☼☼☼
УЗИ почек и мочевого пузыря	5		○
МРТ брюшной полости и таза без и с контрастом	5	МР-урография. При противопоказаниях к йодсодержащему контрасту	○
МРТ брюшной полости и таза без контраста	4		○
Артериография почек	2		☼☼☼☼
Рентгенография брюшной полости и таза	2		☼☼☼
Внутривенная урография	1		☼☼☼☼☼

Таблица 5. Лучевая нагрузка

Лучевая нагрузка*	Значение эффективной дозировки у взрослого, mSv	Значение эффективной дозировки у ребенка
○	0	0 mSv
☼	<0,1	<0,03 mSv
☼☼	0,1–1	0,03–0,3 mSv
☼☼☼	1–10	0,3–3 mSv
☼☼☼☼	10–30	3–10 mSv
☼☼☼☼☼	30–100	Sv

*Лучевая нагрузка варьирует в зависимости от ряда факторов (например, области тела, подвергающейся воздействию ионизирующей радиации, используемого руководства по визуализации).

Общепопуляционный скрининг гематурии

В разных государствах по-разному подходят к проведению скрининга населения в отношении наличия микрогематурии. Так, в Швеции анализ мочи на выявление микрогематурии отменен в 1999 г., в Дании – в 2016 г. [23]. Согласно рекомендациям российского общества урологов и программам профилактических осмотров проведение общепопуляционного скрининга бессимптомной микрогематурии также не рекомендовано.

В то же время в Японии, Корее, Тайване обязательным является анализ мочи для школьников, при вступлении в ряды вооруженных сил и поступлении на работу с последующей биопсией почек по показаниям [24].

Такие различия могут быть связаны с недостаточными доказательствами по этому вопросу, сложностью оценки соотношения баланса рисков и преимуществ скрининга, необходимостью оптимизации расходов на общественное здравоохранение. В последние годы имеется тенденция к проведению скрининговых тестов на основании индивидуальной для пациента оценки соотношения риска и пользы. А. Vivante и соавт. [18] на основании проведенного обзора исследований по оценке долговременных последствий мик-

рогематурии у молодых людей считают, что необходимы дальнейшие исследования для изучения полезности скрининга населения на микрогематурию для улучшения клинических результатов.

Заключение

Рутинный скрининг населения с целью выявления микрогематурии в настоящее время не считается обоснованным. Однако каждый случай выявления симптомной или асимптомной микрогематурии требует тщательного анализа. На сегодня не существует полноценных крупномасштабных качественных популяционных исследований, в которых всем пациентам без клинических симптомов на этапе выявления микрогематурии проведены цистоскопия и КТ с внутривенным контрастным усилением и последующим длительным наблюдением. В части случаев после проведения рутинных исследований причина микрогематурии остается неясной, в небольшом проценте случаев злокачественные новообразования или гломерулярные поражения могут быть выявлены впоследствии.

Существующие рекомендации профессиональных сообществ свидетельствуют об отсутствии единого для всех пациентов алгоритма обследования при бессимптомной мик-

рогематурии. Основным принципом обследования является индивидуальная диагностическая тактика с учетом анамнеза, возраста, сопутствующих заболеваний и ФР. При вероятности злокачественного новообразования детальное обследование (с включением цистоскопии, КТ с внутривенным контрастированием, цитологического исследования мочевого осадка) принесет больше пользы, чем вреда. В то же время по мнению В. Linder и соавт. [25] в ситуации неопре-

деленности врачи всегда рискуют тем, что существует вероятность (пусть очень небольшая) того, что при невыполнении дорогих и обременительных для пациента исследований в последующем будет выявлено прогрессирование заболевания, и это может привести к судебному процессу с обвинениями в диагностической ошибке.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Urology. The Russian clinical recommendations. Under the editorship of Y.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.U. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
2. American Urological Association. Choosing Wisely: Ten Things Physicians and Patients Should Question. Linthicum, MD: American Urological Association; 2015. Available at: www.choosingwisely.org/societies/american-urological-association
3. Wollin T, Laroche B, Psooy K. Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(1):77-80.
4. Gulati S, Langman C. Hematuria. 2017. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/981898-overview>
5. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, et al. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(48):801-7. doi: 10.3238/arztebl.2018.0801
6. Jefferies E, Brewster S. Oncology BSo. Urological recommendations from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline, 2016: Suspected cancer: recognition and referral. *BJU international.* 2016;117(6):857-60. doi: 10.1111/bju.13355
7. Davis R, Jones J, Barocas D, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl.):2473-81. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.078
8. Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a Marker of Occult Urinary Tract Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(8):602. doi: 10.7326/M15-1496
9. Kassouf W, Aprikian A, Black P, et al. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(1-2):E46-80. doi: 10.5489/auaj.3583
10. Kelly J, Fawcett D, Goldberg L. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ.* 2009;338. doi: 10.1136/bmj.a3021
11. Loo R, Lieberman S, Slezak J, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(2):129-38. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.004
12. Kang M, Lee S, Jeong S, et al. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: a large case series of a Korean population. *Int J Urol.* 2015;22(4):389-93. doi: 10.1111/iju.12697
13. Sundelin M, Jensen J. Asymptomatic microscopic hematuria as a predictor of neoplasia in the urinary tract. *Scand J Urol.* 2017;5(51):373-5. doi: 10.1080/21681805.2017.1334699
14. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician.* 2013;88(11):747-54.
15. Pillalamarri N, Shalom D, Sanidad S, et al. The prevalence of microscopic hematuria in a cohort of women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2015;26(1):85-90. doi: 10.1007/s00192-014-2450-6
16. Linder B, Boorjian S, Trabuco E, et al. Defining the Prevalence of Asymptomatic Microscopic Hematuria Among Women With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: Implications for Recommending Subsequent Diagnostic Evaluation. *Urology.* 2017 May;103:68-72. doi: 10.1016/j.urology.2017.02.003
17. Lee H, Hyun J, Min J, et al. The Natural Course of Biopsy-Proven Isolated Microscopic Hematuria: A Single Center Experience of 350 Patients. *J Korean Med Sci.* 2016;31:909-14. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.909
18. Vivante A, Calderon-Margalit R, Skorecki K. Hematuria and risk for end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:325-30. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835f7241
19. Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. PMID: 19414839
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter (Suppl.)*. 2013;3:1-150.
21. Sountoulides P, Mykoniatis I, Metaxa L. Non-visible asymptomatic haematuria: a review of the guidelines from the urologist's perspective. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(3):203-16. doi: 10.1080/14737140.2017.1284589
22. Shen L, Raman S, Beland M, et al. Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria hematuria [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR) 2014. Available at: <https://guideline.gov/summaries/summary/49082/acr-appropriateness-criteria--hematuria?q=ACR+Appropriateness+Criteria>
23. Malmstrom P. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ.* 2003;326(7393):813-5. doi: 10.1136/bmj.326.7393.813
24. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16001. doi: 10.1038/nrdp.2016.1
25. Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int.* 2018;121:176-83. doi: 10.1111/bju.14016
26. Anderson J, Feehally J, Goldberg L, et al. Jointconsensus statement on the initial assessment of haematuria. Prepared on behalf of the Renal Association and British Association of Urological Surgeons. Available at: http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/joint-guidelines/joint-guidelines-archieve/Haematuria-RA-BAUS_consensus_guideline_2008.pdf
27. Horie S, Ito S, Okada H, et al. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:679-89.
28. Van der Molen A, Hovius M. Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:1256-65.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease 2008. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>
30. Гематурия у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждены Российским обществом урологов. 2016 [Gematuria u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny Rossiiskim obshchestvom urologov. 2016 (In Russ.)]. Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gematuriya-u-vzroslykh_13954/#part_6. Accessed 27rd Feb 2020

Поступила 27.02.2020

Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Н.Б. Лебедева¹, В.В. Гофман²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Кемеровской области», Кемерово, Россия

Аннотация

Обзор литературы посвящен вопросам выявления возрастного гипогонадизма и его связи со старением, особенностям его влияния на систему кровообращения и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В обзоре приводятся данные литературы о способах диагностики возрастного гипогонадизма, о наличии ассоциации его с такими традиционными факторами риска ССЗ, как дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия. Обсуждаются механизмы возможного непосредственного влияния тестостерона на эндотелий и сосудистый тонус, роль гормонозаместительной терапии как способа профилактики ССЗ.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 79–83. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200597

Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases

N.B. Lebedeva¹, V.V. Hoffman²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Kemerovo Region, Kemerovo, Russia

The literature review presents novel data on the prevalence of age-related hypogonadism and its relationship with aging, its impact on the circulatory system and cardiovascular diseases. This review summarizes the methods for diagnosing age-related hypogonadism, its association with traditional cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, insulin resistance and diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension. The mechanisms of the possible direct effect of testosterone on endothelium and vascular tone, the role of hormone replacement therapy as a way of preventing cardiovascular diseases are discussed.

Keywords: age-related hypogonadism, cardiovascular disease, risk factors

For citation: Lebedeva N.B., Hoffman V.V. Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020; 93 (1): 79–83. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200597

АГ – артериальная гипертензия
ВАД – вариабельность артериального давления
ВГ – возрастной гипогонадизм
ИБС – ишемическая болезнь сердца
СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система
ТС – тестостерон

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 2015 до 2050 г. численность населения в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится более чем в 2 раза и составит около 2 млрд человек [1]. В России также отмечается тенденция к увеличению доли пожилых людей в возрасте 60 лет и старше [2]. Демографическое старение населения связано с улучшением качества жизни и медицинской помощи, кроме того, этому процессу способствует снижение рождаемости [2].

Со старением у мужчин связано возрастное снижение уровня полового гормона тестостерона (ТС) [3, 4]. ТС представляет собой мужской половой гормон, который секретируется преимущественно клетками Лейдига и обладает широким спектром физиологических функций [5]. ТС отвечает за развитие вторичных половых признаков у мужчин, поддерживает сперматогенез, регулирует метаболизм углеводов, липидов и белков, оказывает влияние на развитие костей, рост мышечной ткани, процессы адипогенеза, стимулирует эритропоэз [5]. Пик секреции ТС у мужчин приходится на пубертатный период, а с 30-летнего возраста постепенно снижается на 0,8–2% в год в связи с началом возрастной инволюции яичек [6, 7]. Снижение уровня ТС с возрастом у каждого мужчины про-

исходит индивидуально, под влиянием различных факторов и приводит к возрастному гипогонадизму (ВГ) [8, 9].

Понятие ВГ принято российским и зарубежным научными сообществами – Российской ассоциацией эндокринологов, Международным обществом андрологии, Международным обществом по изучению стареющих мужчин [4, 7]. В настоящее время ВГ выделяют в отдельную форму приобретенного гипогонадизма и диагностируют при выявлении стойкого снижения уровня ТС и наличии клинических симптомов, связанных с ним [4, 10].

Из-за своей многофакторной этиологии клинические симптомы андрогенодефицита низкоспецифичны и могут выявляться у мужчин с нормальными показателями ТС [7, 11]. Для выявления симптомов ВГ применяются различные опросники, такие как ADAM, AMS, MMAS и МИЭФ-5 [7, 11, 12]. Однако, несмотря на высокую чувствительность опросников, их специфичность невелика и составляет 30–60% [7, 11, 12]. Вместе с тем преимущество опросников заключается в простоте применения и легкости обработки результатов. Для верификации андрогенодефицита помимо выявленных клинических проявлений необходимо опираться на лаборатор-

ные показатели уровня ТС [4, 7]. Российской ассоциацией эндокринологов в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению дефицита ТС за нижнее пороговое значение для общего ТС было принято значение 12,1 нмоль/л [4].

Взгляды на взаимосвязь старения мужчин и снижения уровня ТС в научном сообществе неоднозначны. Описана гормональная теория старения, согласно которой снижение уровня половых гормонов является частью физиологического процесса старения организма [6, 9]. И напротив, многие ученые сходятся во мнении, что возрастное снижение ТС не является физиологическим, а происходит под влиянием внешних факторов и различных заболеваний, которые нарушают функцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы [3, 7, 13, 14]. В пользу этой теории свидетельствует наличие большого количества мужчин старше 80 лет с нормальным уровнем ТС [8]. Кроме того, установлено, что стареющие мужчины с возрастассоциированными, а не общесоматическими заболеваниями имеют достоверно более низкие показатели общего ТС крови [15].

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии (ССП) и высокая смертность от нее обуславливают актуальность выявления и поиска новых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16]. По данным доклада Всемирной организации здравоохранения World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs, в структуре смертности от неинфекционных заболеваний наибольшая доля приходится на ССЗ, ежегодная смертность от которых составляет 17,9 млн человек, 44% всех случаев смерти от неинфекционных заболеваний [17].

У мужчин, страдающих соматической патологией, гораздо чаще выявляется дефицит андрогенов, чем в общей популяции, – до 80% случаев [18, 19]. В настоящее время накоплено много данных, подтверждающих ассоциацию ВГ не только с нарушением в половой сфере, но и различными заболеваниями, такими как депрессия, остеопороз, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких и др. [3, 20, 21]. Сердечно-сосудистая система (ССС) также находится под влиянием ТС, механизмы его воздействия в настоящее время активно изучаются [22–24]. Из-за менее продолжительной средней длительности жизни и более высокой заболеваемости ССП у мужчин ранее считалось, что ТС оказывает неблагоприятное воздействие на ССС [25, 26]. Однако на сегодняшний день накоплено немало достоверных данных о положительном воздействии референсных значений ТС и неблагоприятном влиянии андрогенного дефицита на такие факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертония и метаболический синдром [3, 27–30].

Как уже отмечалось ранее, ТС оказывает непосредственное влияние на метаболизм и обладает анаболическим и липолитическим эффектами [5]. ТС стимулирует развитие миоцитов, тормозит развитие адипоцитов, снижает синтез свободных жирных кислот, ингибирует ферменты, отвечающие за накопление триглицеридов жировой ткани [27]. Андрогенный дефицит ослабляет данные эффекты ТС, что приводит к нарушению липидного профиля и способствует развитию ожирения [30]. Это подтверждается клиническими исследованиями, по результатам которых выявлена положительная корреляция между уровнем липопротеидов высокой плотности и уровнем ТС, а также отрицательная корреляция между уровнями об-

щего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и уровнем ТС [3, 6, 31]. Кроме того, под влиянием дефицита андрогенов также повышается интенсивность перекисного окисления липидов [27, 29]. Такие нарушения липидного профиля повышают ССР, способствуют развитию атеросклероза, отягощают течение имеющейся ССП [32]. Медикаментозная коррекция андрогенного дефицита, напротив, приводит к улучшению липидного профиля и, соответственно, может способствовать снижению ССР [30, 32–34].

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь андрогенного дефицита и ожирения и выявляют отрицательную корреляцию между уровнем ТС и такими значимыми критериями ожирения, как окружность талии и индекс массы тела [3, 27–30]. Некоторые авторы считают андрогенный дефицит предиктором развития ожирения [30, 35]. Показано, что низкий уровень ТС сопровождается увеличением количества адипоцитов и избыточным отложением жира [30]. В рамках «парадокса ожирения» выделяют так называемое метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение; последнее характеризуется снижением подкожного жирового слоя и увеличением количества висцерального жира [36, 37]. Адипоциты висцеральной жировой ткани отличаются от адипоцитов подкожной жировой ткани интенсивностью метаболических процессов, разным набором рецепторов и спектром секретируемых адипокинов, что обуславливает разные риски развития метаболических нарушений при разных типах ожирения [36, 38]. Андрогенный дефицит как раз приводит к развитию метаболически нездорового ожирения, которое является самостоятельным значимым фактором ССР и способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа [27, 29, 30, 32].

С другой стороны, ожирение может способствовать развитию гипогонадизма или отягощать имеющийся за счет эндокринной активности жировой ткани [29, 30, 35]. Ароматизация избыточной жировой ткани превращает андрогены в эстрогены, которые за счет отрицательной обратной связи подавляют активность гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, и происходит снижение секреции гонадотропин-релизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению секреции ТС [30, 35].

Дефицит андрогенов вне зависимости от ожирения способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа, что подтверждается снижением чувствительности к инсулину после двухнедельного острого дефицита ТС [3, 29, 35]. Проведено достаточно много исследований, подтверждающих взаимосвязь СД 2-го типа и андрогенного дефицита, по результатам которых авторы пришли к выводу, что снижение уровня ТС может выступать в роли предиктора СД 2-го типа или усугублять течение заболевания [4, 27–29, 39]. Также существуют исследования, которые демонстрируют, что у мужчин с СД 2-го типа уровень ТС ниже, чем в общей популяции, а длительно текущий СД 2-го типа без должного контроля уровня глюкозы крови может провоцировать и усугублять андрогенный дефицит [27, 29].

В настоящее время активно обсуждается место ВГ в метаболических заболеваниях у мужчин. Большинство исследователей относит дефицит андрогенов к основным патогенетическим факторам, способствующим развитию более

Контактная информация:

Лебедева Наталья Борисовна – д.м.н., доц., ст. науч. сотр. лаб. реабилитации ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Тел.: +7(903)993-10-26; e-mail: lebenb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2769-3807

Сведения об авторах:

Гофман Владимир Викторович – зам. нач. поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области». ORCID: 0000-0003-3680-7415

тяжелых метаболических нарушений [29, 39]. Некоторые авторы рассматривают низкий уровень ТС как один из компонентов метаболического синдрома [3], а некоторые – как предиктор развития метаболического синдрома, не зависящий от возраста и наличия ожирения [35]. Исследования подтверждают, что у мужчин с низким ТС отмечаются более выраженные составляющие метаболического синдрома [31, 35, 40]. В свою очередь, метаболический синдром может являться причиной ВГ или усугублять течение уже имеющегося [4]. Результаты многих исследований говорят о положительном влиянии заместительной гормональной терапии препаратами ТС на метаболические нарушения и метаболический синдром в частности [4, 28, 33, 34, 40].

Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее значимых факторов ССР, который также усугубляется при наличии вариабельности артериального давления (ВАД), о чем свидетельствуют повышенная частота встречаемости АГ у мужчин с дефицитом андрогенов по сравнению с общей популяцией [3], ассоциация дефицита ТС с неконтролируемой АГ [41], выявляемая в исследованиях отрицательная корреляция между уровнем ТС и показателями АД [6], а также нормализация показателей АД при гормональной заместительной терапии ВГ препаратами ТС [6, 25]. Механизм взаимосвязи ВГ и АГ до конца не изучен, но предположительно одним из связующих патогенетических факторов является эндотелиальная дисфункция [25].

Кроме того, ВГ оказывает отрицательное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни, что в значительной степени обусловлено клиническими проявлениями в виде эректильной дисфункции, сопровождающейся депрессивными состояниями [39, 41]. По данным Массачусетского исследования старения, мужчины старше 40 лет в 35% случаев страдают эректильной дисфункцией, которая сопровождается психологическим дискомфортом [35]. Также существуют подтвержденные исследованиями данные об отрицательной корреляции между уровнем ТС и выраженностью депрессии и о положительной динамике при назначении ТС-заместительной терапии в виде уменьшения выраженности симптомов депрессии и улучшения когнитивных функций [3]. Как известно, депрессия оказывает существенное неблагоприятное влияние на развитие и течение ССЗ [32, 42].

Таким образом, снижение ТС опосредованно, через факторы ССР, влияет на ССС, способствуя развитию и отягощению течения ССП, повышая риск развития инфаркта миокарда и инсульта [7, 9, 41].

Кроме того, в настоящее время активно изучается непосредственное влияние снижения ТС на ССС *in vivo*, и результаты экспериментов свидетельствуют о пагубном влиянии андрогенного дефицита на сердце и сосуды [27, 43–45]. Так, эксперимент на крысах показал, что искусственно вызванный гипогонадизм приводит к выраженным изменениям в эндотелии, а введение ТС способствует частичному обратному развитию этих изменений [25]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, вносит вклад в патогенез ССЗ, приводя к нарушениям регуляции гемостаза, сосудистого тонуса, проницаемости сосудов [25, 32, 46]. Таким образом, дисфункция эндотелия является начальным этапом развития атеросклероза и других ССЗ [32]. Такая патогенетическая цепочка может быть одним из механизмов влияния дефицита ТС на развитие атеросклероза, что подтверждается многими авторами и исследованиями с более частым выявлением атеросклеротических бляшек у мужчин с ВГ по сравнению с мужчинами общей популяции [6, 23, 39, 47]. Некоторые исследования показывают наличие корреляции между уровнем ТС, толщиной ком-

плекса интима–медиа сонных артерий и степенью окклюзии коронарных артерий [6, 47].

Помимо опосредованного влияния через эндотелий ТС обладает прямым вазодилатирующим действием на коронарные артерии [25, 46]. Механизм данного эффекта до конца не изучен, предполагают возможную связь с активацией калиевых каналов [25]. В подтверждение вазодилатирующего действия ТС описывается ряд исследований, в которых отмечается повышение переносимой нагрузки у мужчин со стабильной стенокардией напряжения при приеме препаратов ТС [7, 23, 25]. При этом у пациентов с более выраженным ВГ был отмечен и более выраженный положительный ответ на заместительную терапию препаратами ТС. Положительный эффект гормонозаместительной терапии ВГ на течение ишемической болезни сердца (ИБС) описывается и другими авторами [6, 33, 48]. В целом ВГ отягощает течение ИБС. Так, при сочетании ИБС и ВАД отмечается увеличение частоты выявления и выраженности снижения фракции выброса левого желудочка, ангинозные боли чаще носят атипичный характер, что затрудняет диагностику, а безболевая депрессия сегмента *ST* встречается чаще и является более продолжительной, чем при ИБС без ВГ [48].

Еще один из механизмов влияния ТС на ССС – это его антиоксидантные свойства и влияние на окислительно-восстановительный баланс миокарда, вследствие чего андрогенный дефицит вызывает развитие окислительного стресса в кардиомиоцитах [27]. На фоне снижения ТС уменьшается устойчивость миокарда к гипоксии и воздействию свободных радикалов [7]. Заместительная терапия ТС пациентов с ВАД, напротив, снижает интенсивность окислительного стресса в кардиомиоцитах за счет повышения активности антиоксидантных ферментов [27].

Доказано, что уровень ТС оказывает влияние на вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. По результатам публикуемых исследований, более низкие показатели уровня ТС ассоциируются с более высокой частотой жестких конечных точек – сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта [9, 41]. Массачусетское исследование старения мужчин, в котором участвовали 3500 мужчин в течение 17 лет, показало, что при уровне ТС ниже 7 нмоль/л наблюдалось повышение смертности от ССЗ по сравнению с мужчинами с уровнем ТС 14,2–17,5 нмоль/л [9]. В другом исследовании у мужчин с искусственно вызванным андрогенным дефицитом посредством агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при лечении рака предстательной железы также выявлено повышение риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти [9]. Кроме того, ВГ способствует развитию гипертрофии миокарда [6, 7, 9, 49], что также увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 32, 49].

Вместе с тем при взгляде на проблему ВГ глазами кардиолога не все однозначно, возникают определенные противоречия. Так, Массачусетское исследование показало, что ВГ можно использовать как маркер повышенного риска ССЗ [50]. С другой стороны, в настоящее время накоплено много данных о непосредственном влиянии андрогенного дефицита на развитие факторов ССР [3, 27–30] и отягощение течения ССЗ [6, 9, 48], что позволяет считать снижение ТС отдельным независимым фактором ССР. Таким образом, ВГ и факторы ССР формируют порочный круг, в котором дефицит ТС может выступать в роли как маркера, так и самостоятельного фактора риска ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

С этих позиций ВГ можно рассматривать в качестве модифицируемого фактора риска ССЗ и мишени для первичной профилактики.

Заключение

Взаимосвязь между ВГ и ССП подтверждается большинством современных исследований, поэтому ранее выявление и своевременное начало лечения ВГ необходимо

рассматривать как часть лечебно-профилактических мероприятий не только андрологических, но и сердечно-сосудистых.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization, 2016.
- Кузин С.И. Старение населения: социально-экономический аспект. *Вестник университета (государственный университет управления)*. 2018;3:137-43 [Kuzin SI. Population aging: socio-economic aspect. *Vestnik universiteta (gosudarstvennyj universitet upravleniya)*. 2018;3:137-43 (In Russ.)]. doi: 10.26425/1816-4277-2018-3-137-143
- Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Галкин И.В. Андрогенная недостаточность: нужна ли мужчинам заместительная гормональная терапия? *Фарматека*. 2008;16:11-7 [Vertkin AL, Morgunov LYu, Galkin IV. Androgen deficiency: do men need hormone replacement therapy? *Pharmateca*. 2008;16:11-7 (In Russ.)].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4):83-92 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(4):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2017483-92
- Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О., и др. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин. *Эксперим. и клин. урология*. 2017;3:64-9 [Efremov EA, Shekhovcov SYu, Butov AO, et al. The modern view of the physiological effects of testosterone in men. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;3:64-9 (In Russ.)].
- Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Дзантиева Е.О., Коган М.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: лечить. Не лечить, кому лечить? *Вестн. урологии*. 2016;1:72-85 [Gusova ZR, Ibishev HS, Dzantieva EO, Kogan MI. Age-related androgen deficiency in men: treat. Do not treat someone to treat? *Bulletin of Urology*. 2016;1:72-85 (In Russ.)]. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-1-72-85
- Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Казаченко А.А., и др. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога. *Вестн. рос. военно-медицинской академии*. 2017;3:218-22 [Kuchmin AN, Evsyukov KB, Kazachenko AA, et al. Age-related androgen deficiency in the practice of a cardiologist. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3:218-22 (In Russ.)].
- Древал А.В., Редкин Ю.А. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2016;24(1):29-31 [Drevall AV, Red'kin YuA. Age-related hypogonadism: basic principles of diagnosis and treatment. *RMZh*. 2016;24(1):29-31 (In Russ.)].
- Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Возрастной андрогендефицит: патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение. *Забайкальский мед. вестн.* 2016;3:113-8 [Zajcev D.N., Govorin A.V. Age-related androgen deficiency pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;3:113-8 (In Russ.)].
- Киселев Е.А., Старцев В.Ю. Возможности и проблемы ранней диагностики возрастного гипогонадизма у мужчин. *Успехи современной науки и образования*. 2016;1:51-7 [Kiselev EA, Starcev VYu. Opportunities and problems of early diagnosis of age-related hypogonadism in men. *Uspekhi sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2016;1:51-7 (In Russ.)].
- Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Ашанина Е.Н., и др. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците. *Эксперим. клин. урология*. 2016;4:80-5 [Shestaeв AYu, Protoshchak VV, Ashanina EN, et al. Modern understanding of age-related androgen deficiency. *Experimental Clinical Urology*. 2016;4:80-5 (In Russ.)].
- Корнеев И.А., Глазнева С.Ю., Зассеев Р.Д., Люблинская А.А. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания. *Нефрология*. 2011;15(2):65-9 [Korneev IA, Glazneva SYu, Zasseev RD, Lyublinskaya AA. Algorithm for the diagnosis of age-related androgen deficiency in men with urinary disorders. *Nephrology*. 2011;15(2):65-9 (In Russ.)].
- Халимов Ю.Ш., Зайцев В.А., Матвеев С.Ю. Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;2:74-9 [Halimov YuSh, Zajcev VA, Matveev SYu. The state of the pituitary-gonadal system and spermatogenesis in military personnel taking part in the destruction of chemical weapons. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2016;2:74-9 (In Russ.)].
- Camacho E, Huhtaniemi I, O'Neill T, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445-55. doi: 10.1530/eje-12-0890
- Один В.И., Диденко В.И., Кочанова Е.А., и др. Типы старения и вегетативный статус у больных с эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе. *Вестн. рос. военно-медицинской академии*. 2017;3:105-8 [Odin VI, Didenko VI, Kochanova EA, et al. Types of aging and vegetative status in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3:105-8 (In Russ.)].
- Маринина Е.С., Нагибин О.А. Научное обоснование основных путей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Universum: Медицина и фармакология*. 2018;2(47):4-9 [Marinina ES, Nagibin OA. Scientific substantiation of the main ways of preventing cardiovascular diseases. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2018;2(47):4-9 (In Russ.)].
- World Health Organization. World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs. World Health Organization, 2018.
- Orshal J, Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R233-49. doi: 10.1152/ajpregu.00338.2003
- Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(11):1070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.088
- Верткин А.Л., Шахманаев Х.А. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких у мужчин с андрогенным дефицитом. *Клин. медицина*. 2014;11:38-42 [Vertkin AL, Shahmanaev HA. Optimization of treatment of chronic obstructive pulmonary disease in men with androgen deficiency. *Klinicheskaya medicina*. 2014;11:38-42 (In Russ.)].
- Кожевникова С.А., Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С. Влияние эндогенных гормонов с анаболическими свойствами на течение и исход хронической обструктивной болезни легких. *Клин. медицина*. 2017;95(6):519-23 [Kozhevnikova SA, Budnevskij AV, Malyshev EYu, Ovsyannikov ES. Influence of endogenous hormones with anabolic properties on the course and outcome of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya medicina*. 2017;95(6):519-23 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-519-523
- Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н., Омарова Д.А. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):303-8 [Ibragimova HI, Mammaev SN, Omarova DA. Sexual characteristics of blood pressure regulation and treatment of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):303-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308
- Наумов А.С., Карпунина Н.С., Наумов С.А. Андрогенный статус и клинические особенности стенокардии у мужчин. *Вестн. современной клинической медицины*. 2017;10(5):35-9 [Naumov AS, Karpunina NS, Naumov SA. Androgenic status and clinical features of angina pectoris in men. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2017;10(5):35-9 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40
- Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Фролов Д.С. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:67-74 [Halimov YuSh, Shustov SB, Frolov DS. Age-related androgen deficiency as a risk factor for cardiovascular pathology. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013;1:67-74 (In Russ.)].
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин. *РМЖ*. 2015;23(11):606-9 [Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AYu. The influence of testosterone on the somatic health of men. *RMZH*. 2015;23(11):606-9 (In Russ.)]

26. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*. 2013;217:25-45. doi: 10.1530/JOE-12-0455
27. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Пашкова Е.Ю. Мужское здоровье при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на метаболические и антиоксидантные свойства тестостерона. *Медицинский совет*. 2016;3:66-71 [Ametov AS, Kamynina LL, Rozhdstvenskaya OA, Pashkova EYu. Men's health in type 2 diabetes. Focus on the metabolic and antioxidant properties of testosterone. *Medical Advice*. 2016;(3):66-71 (In Russ.)]. doi: 10.21518 / 2079-701x-2016-3-66-71
28. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:84-94 [Dzantieva EO, Gusova ZR, Hripun IA, Vorob'ev SV. Features of the pathogenetic effect of androgen deficiency on the formation of disorders of carbohydrate metabolism in obese men. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;4:84-94 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00057
29. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):19-24 [Mkrtyunyan AM, Egshatyan LV. Effect of androgen deficiency in the state of carbohydrate metabolism in men. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2017319-24
30. Фадеева М.И., Савельева Л.В. Вторичное ожирение. Ожирение и метаболизм. 2014;1:42-7 [Fadееva MI, Savel'eva LV. Secondary obesity. *Obesity and Metabolism*. 2014;1:42-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2014142-47
31. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):26-31 [Kuznetsova EA, Adamchik AS, Goncharov NP, Kaciya GV. Diagnostic value of daily fluctuations in free forms of testosterone and cortisol in obesity and metabolic syndrome in men under 50. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):26-31 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33
32. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122 [Bojcov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
33. Каприн А.Д., Костин А.А., Иваненко К.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин. *Лечеб. дело*. 2017;3:6-10 [Kaprin AD, Kostin AA, Ivanenko KV, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of age-related androgen deficiency in men. *General Medicine*. 2017;3:6-10 (In Russ.)].
34. Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Ожирение и метаболизм*. 2010;2:36-43 [Tishova YuA, Kalinchenko SYu. The role of hypogonadism correction in the treatment of metabolic syndrome in men and safety aspects of long-acting testosterone therapy (results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study). *Obesity and Metabolism*. 2010;2:36-43 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5207
35. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы – новые возможности. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;2:55-65 [Ametov AS, Pashkova EYu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms – new possibilities. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;2:55-65 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00006
36. Филатова Г.А., Дэпши Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):58-67 [Filatova GA, Depyui TI, Grishina TI. Obesity: Controversial Issues Determining Metabolic Health. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58-67 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2018-00006
37. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):21-28 [Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity and predictors of subclinical atherosclerosis. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-28 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28
38. Сулаева О.Н., Белемец Н.И. Половые особенности регуляции жировой ткани. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017;4:11-20 [Sulaeva ON, Belemec NI. Sexual characteristics of adipose tissue regulation. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;4:11-20 (In Russ.)]. doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729
39. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Пчелин И.Ю., и др. Комплексная оценка обоснования организационных технологий оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа и возрастным андрогенным дефицитом. *Juvenis scientia*. 2017;8:12-5 [Vasil'kova ON, Mohort TV, Pchelin IYu, et al. Comprehensive assessment of the substantiation of organizational technologies for the provision of medical care to patients with type 2 diabetes mellitus and age-related androgen deficiency. *Juvenis scientia*. 2017;8:12-5 (In Russ.)].
40. Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e339-49. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.005
41. Петрова Е.В., Шутов А.М. Эректильная дисфункция и тревожно-депрессивное расстройство при артериальной гипертензии: патогенетические связи и подходы к лечению. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(14):11-8 [Petrova EV, Shutov AM. Erectile dysfunction and anxiety-depressive disorder in hypertension: pathogenetic relationships and treatment approaches. *Mezhdunarodny zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. 2017;5(14):11-8 (In Russ.)].
42. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2012;27(2):22-9 [Gromova EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease (literature review). *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012;27(2):22-9 (In Russ.)].
43. Li G, Feng J, Wang Z, et al. Adrenergic Modulation of Ultrarapid Delayed Rectifier K + Current in Human Atrial Myocytes. *Circ Res*. 1996;78(5):903-15. doi: 10.1161/01.res.78.5.903
44. Liu A, Gao L, Kang S, et al. Testosterone enhances estradiol's cardioprotection in ovariectomized rats. *J Endocrinol*. 2011;212(1):61-9. doi: 10.1530/joe-11-0181
45. Liu J, Tsang S, Wong T. Testosterone Is Required for Delayed Cardioprotection and Enhanced Heat Shock Protein 70 Expression Induced by Preconditioning. *Endocrinology*. 2006;147(10):4569-77. doi: 10.1210/en.2006-0297
46. Дорюфенко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2018;68:7-116 [Dorofienko NN. The role of vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changes in its activity (literature review). *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;68:107-16 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210
47. Моргенталер А., Цицман М., Трейш А.М., и др. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(3):15-31 [Morgentaler A, Cicman M, Trejsh AM, et al. Fundamental Concepts Relating to Testosterone Deficiency and Treatment: Consensus Recommendations from a Panel of International Experts. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(3):15-31 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2016315-31
48. Шустов С.Б., Кицышин В.П., Фролов Д.С., Макарова А.В. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца. *Вестн. Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(1):28-33 [Shustov SB, Kicyshin VP, Frolov DS, Makarova AV. Influence of age-related androgen deficiency on the course of coronary heart disease. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):28-33 (In Russ.)].
49. Федорова Н.Н., Хабибулина М.М. Структурные изменения миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией и андрогенным дефицитом. *Междунар. журн. экспериментального образования*. 2015;11:690-2 [Fedorova NN, Habibulina MM. Structural changes in the left ventricular myocardium in men with arterial hypertension and androgen deficiency. *International Journal of Experimental Education*. 2015;11:690-2 (In Russ.)].
50. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo A, et al. Erectile Dysfunction as a Predictor of the Metabolic Syndrome in Aging Men: Results From the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 2006;176(1):222-6. doi: 10.1016/s0022-5347(06)00503-9

Поступила 12.06.2019

Кальцификация и атеросклероз коронарных артерий

Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Аннотация

Кальцификация – весьма распространенное явление в коронарных артериях, являющееся частью атеросклеротического процесса, а степень кальцификации может предсказать клинические исходы у пациентов с высоким риском коронарных событий. Как степень кальцификации, так и закономерности ее распределения имеют прогностическое значение, однако связь кальцификации коронарных артерий с нестабильностью атеросклеротической бляшки чрезвычайно сложна и не до конца изучена. Данная статья посвящена изучению маркеров кальцификации и их влиянию на развитие атеросклеротического очага.

Ключевые слова: кальцификация, коронарный атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, маркеры кальцификации

Для цитирования: Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Кальцификация коронарных артерий и ее роль в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 84–86. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200598

Calcification and atherosclerosis of the coronary arteries

E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Calcification is a very common phenomenon in the coronary arteries, which is part of the atherosclerotic process, and the degree of calcification can predict clinical outcomes in patients at high risk of coronary events. Both the degree of calcification and the patterns of its distribution are of prognostic importance, but the relationship of coronary artery calcification with atherosclerotic plaque instability is extremely complex and not fully understood. This article is devoted to the study of calcification markers and their influence on the development of atherosclerotic foci.

Keywords: calcification, coronary atherosclerosis, atherosclerotic plaque, calcification markers

For citation: Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Ragino Yu.I. Calcification and atherosclerosis of the coronary arteries. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 84–86. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200598

ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарные артерии
ОК – остеокальцин

ОКС – острый коронарный синдром
ОП – остеопонтин
ОПГ – остеопротегерин
ВМР – костные морфогенетические белки

В последнее время проблема кальциноза коронарных артерий (КА) стала одной из приоритетных в кардиологии. Кальцификация является весьма распространенным явлением в КА. Так, F. Ulusoy и соавт. (2015 г.), исследовав 410 пациентов с атипичной болью в груди и без ранее выявленной ишемической болезни сердца (ИБС), указали, что кальциноз является частью атеросклеротического процесса, в нормальном сосуде кальциноз отсутствует. Степень кальцификации может предсказать клинические исходы у пациентов с высоким риском коронарных событий [1]. P. Geneux и соавт. (2014 г.), исследовав 6855 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых выполнено чрескожное коронарное вмешательство, установили, что частота смерти, тромбоза стента и реваскуляризации миокарда в течение 1 года после ОКС значительно выше у пациентов с умеренной и тяжелой кальцификацией КА [2].

Исследования показывают, что в целом микрокальцификация чаще связана с нестабильными бляшками [3], а обширные кальцификации – в большей степени со стабильными бляшками [4, 5]. S. Puchner и соавт. (2018 г.), исследовав 260 пациентов с ОКС и без, пришли к выводу, что общий, но не локальный коронарный кальций является маркером риска ОКС. Локальная обширная кальцификация высокой плотности представляет более стабильную стадию атеросклеротического очага, в то время как неста-

бильные бляшки характеризуются меньшим количеством кальция [6]. Однако связь кальцификации КА с нестабильностью атеросклеротической бляшки чрезвычайно сложна и не до конца изучена.

Самой ранней формой кальциноза КА является микрокальцификация, наблюдаемая при поражениях с патологическим утолщением интимы, размером от 0,5 до 15,0 мкм [7, 8]. В пределах липидного пула ранняя микрокальцификация, как полагают, происходит из-за апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) [8, 9] или может быть связана с матричными везикулами, обогащенными кальцийсвязывающими белками [10], которые высвобождаются клетками внутри бляшки. Такие агрегации кальцинированных матричных везикул обнаруживаются в атеромах человека [11, 12]. Апоптоз ГМК приводит к тонким микрокальцификациям, в то время как апоптотические тела, высвобождаемые во время гибели макрофагов [12], имеют относительно более крупный вид. Эти кальциевые отложения обычно видны в более глубоких областях некротического ядра, близко к внутренней эластичной мембране. Микрокальцификаты со временем сливаются в большие массы, образуя более крупные кальцификаты. В некротическом ядре кальцификация прогрессирует и распространяется от внешнего края некротического ядра в богатую коллагеном матрицу, которая охватывает ядро. Дальнейшее развитие кальцификации приводит к каль-

цинированным бляшкам с участием ГМК и коллагеновой матрицы независимо от некротического ядра.

Хотя точный механизм, посредством которого микрокальцификация вносит вклад в уязвимость бляшек, еще предстоит выяснить, исследования показывают, что наличие микрокальцификации в фиброзной крышке атеромы может усиливать механические напряжения на поверхности фиброзной бляшки, приводя к разрыву бляшки [7, 13].

Сосудистая кальцификация – это сложный процесс, который имеет общие механизмы с нормальной кальцификацией костей, включая экспрессию основных проостеогенных факторов, таких как остеокальцин (ОК), остеопротегерин (ОПГ), остеопонтин (ОП) и костные морфогенетические белки (ВМР)-2 и 4. Исследования показывают, что компонентами сосудистой кальцификации являются соли кальция, фосфаты, ОП, остеоонектин, ОПГ, ОК, коллаген 1-го типа и другие соединения, характерные для костной ткани [14–17]. Так, исследования Р. Сісегі и соавт. (2016 г.) показали, что остеоонектин постоянно присутствует в сосудистых ГМК и его экспрессия увеличивается при прогрессировании кальцификации [18].

Высокие концентрации ОПГ и ОП могут быть причиной ряда изменений в атеросклеротической бляшке, способствующих развитию нестабильности бляшки. Оба белка связаны с декальцификацией артерий, что может способствовать разрыву бляшек [19–21]. Показано, что ОП является хемотаксическим для воспалительных клеток, тем самым способствуя инфильтрации макрофагов и, как следствие, высвобождению протеолизитических ферментов [22]. ОП обнаружен в кальцифицированных атеросклеротических бляшках у пациентов с ИБС, что сопровождалось повышением его концентрации в сыворотке крови [23]. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы – с другой [24, 25].

Механизм, посредством которого ОПГ регулирует кальцификацию артерий, мало изучен. Показано, что ОПГ, участвующий в процессе резорбции костной ткани, модулирует высвобождение разрушающих матрикс ферментов, таких как катепсины, и, следовательно, может также оказывать важное влияние на стабильность бляшки [26]. Два модулятора остеокластогенеза (ОПГ и его лиганд) присутствовали в атеросклеротической стенке сосуда и на ранних стадиях атеросклеротических поражений. При прогрессирующих кальцифицированных поражениях ОПГ присутствовал в кальцификатах, тогда как лиганд ОПГ (л-ОПГ) присутствовал только во внеклеточном матриксе, окружающем отложение кальция. Наблюдаемая экспрессия как ОПГ, так и л-ОПГ во время атерогенеза может указывать на регуляторную роль этих белков не только в остеокластогенезе, но и в атеросклеротической кальцификации [27]. О.Л. Барбараш и соавт. (2015 г.), изучая пациентов с ИБС, указали, что выраженный кальциноз КА значимо ассоциируется с более низкими уровнями ОПГ и катепсина К [28]. Расширение знаний о действии ОПГ на артериальную стенку позволит понять его клиническое и терапевтическое значение при атеросклерозе.

По мере формирования атеросклеротического очага наблюдается дифференциальная экспрессия регуляторных белков костного матрикса в бляшках человека. Исследования С. Dhore и соавт. (2001 г.) показали наличие ОК, матричного белка Gla и костного сиалопротейна на всех стадиях развития атеросклеротического очага, что свидетельствует о постоянном ингибировании кальцификации в стенке атеросклеротического сосуда. По мере увеличения кальцификации в атеросклеротических бляшках повышалась экспрессия ВМР-2, ВМР-4, ОП и остеоонектина. Причем ОК, матричный белок Gla и костный сиалопротейн присутствовали как на ранних, так и на поздних стадиях поражения, тогда как ВМР-2, ВМР-4, ОП и остеоонектин проявляли свою активность только в «запущенных» фиброкальцинированных бляшках, имеющих обогащенные коллагеном и кальцинированные участки и в очагах с признаками хондрогенных и остеогенных образований [27]. Кроме того, обширная микрокальцификация с повышенной экспрессией маркеров кальцификации, таких как ОК и ВМР-2, наблюдалась у пациентов с ИБС. Несмотря на то, что сосудистые ГМК могут подвергаться остеогенной трансформации в остеобластоподобные клетки, фактическое образование костной ткани внутри КА встречается нечасто [29].

Исследования показывают, что процесс сосудистой кальцификации тесно связан с хроническим воспалением [30]. Кальцификация начинается в областях воспаления, где наблюдается локальное уменьшение коллагеновых волокон. Макрофаги, лимфоциты проникают в бляшки и выделяют цитокины, которые регулируют кальцификацию [31]. Исследование, в котором принимали участие 200 пациентов с подозрением на ИБС, показало связь уровня интерлейкина-37 с высоким уровнем коронарного кальция, что может быть связано с активацией воспаления и другими соответствующими факторами, такими как ОПГ или С-реактивный белок [32].

W. Zheng и соавт. (2008 г.), изучая уровни провоспалительных биомаркеров и медиаторов образования костной ткани в фиброзной покрывке и области плеча некальцифицированной и кальцифицированной бляшек сонной артерии, показали, что уровни моноцитарного хемотаксического фактора-1 и интерлейкина-8 выше в некальцифицированных бляшках в сравнении с кальцифицированными бляшками. Содержание ВМР-6 и белка ОК выше в кальцинированных бляшках по сравнению с некальцинированными бляшками. Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере усиления кальцификации в атеросклеротических бляшках наблюдается снижение воспаления [33].

Поскольку кальцификация сосудов значительно влияет на заболеваемость и смертность у пациентов с коронарным атеросклерозом, лучшее понимание ее индукции и развития проложит путь к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках и при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-015-00055, бюджетной темы по Государственному заданию №АААА-А17-117112850280-2.

Сведения об авторах:

Полонская Яна Владимировна – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0002-3538-0280

Рагино Юлия Игоревна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., врио рук. ORCID: 0000-0002-4936-8362

Контактная информация:

Кастанова Елена Владимировна – д.б.н., зав. лаб. клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. Тел.: +7(383)267-97-55; e-mail: elekstanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2268-4186

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ulusoy FR, Yolcu M, Ipek E, et al. Coronary artery disease risk factors, coronary artery calcification and coronary bypass surgery. *Clin Diagn Res.* 2015;9(5):OC06-10. doi: 10.7860/JCDR/2015/12081.5989
2. Genereux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic Outcomes After Coronary Intervention of Calcified Vessels in Acute Coronary Syndromes Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trials. *JACC.* 2014;63(18):1845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.034.4
3. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshizawa M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2004;110(22):3424-9. doi: 10.1161/01.cir.0000148131.4142.5.e9
4. Inaba M, Ueda M. Vascular Calcification – Pathological Mechanism and Clinical Application. The significance of arterial calcification in unstable plaques. *Clin Calcium.* 2015;25(5):679-86. doi: 10.1056/79686
5. Holzapfel GA, Mulvihill JJ, Cunnane EM, Walsh MT. Computational approaches for analyzing the mechanics of atherosclerotic plaques: a review. *J Biomech.* 2014;47(4):859-69. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.011
6. Puchner SB, Mayrhofer T, Park J, et al. Differences in the association of total versus local coronary artery calcium with acute coronary syndrome and culprit lesions in patients with acute chest pain: The coronary calcium paradox. *Atherosclerosis.* 2018;274:251-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.017
7. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:14678-83. doi: 10.1073/pnas.0606310103
8. Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(26):10741-6. doi: 10.1073/pnas.1308814110
9. Kapustin AN, Shanahan CM. Calcium regulation of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(5):133-7. doi: 10.1016/j.tcm.2012.07.009
10. Wu LN, Genge BR, Lloyd GC, Wuthier RE. Collagen-binding proteins in collagenase-released matrix vesicles from cartilage. Interaction between matrix vesicle proteins and different types of collagen. *J Biol Chem.* 1991;266(2):1195-203.
11. Bobryshev YV, Killingsworth MC, Huynh TG, et al. Are calcifying matrix vesicles in atherosclerotic lesions of cellular origin? *Basic Res Cardiol.* 2007;102:133-43. doi: 10.1007/s00395-006-0637-9
12. New SE, Goettsch C, Aikawa M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2013;113(1):72-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036
13. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(5):H619-28. doi: 10.1152/ajpheart.00036.2012
14. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Ассоциация остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016;162(12):691-4 [Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin and calcitonin with biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016;162(12):691-4 (In Russ.)].
15. Roijers RB, Debernardi N, Cleutjens JP, et al. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries. *Am J Pathol.* 2011;178(6):2879-87. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.004
16. Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, et al. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. *Exp Mol Pathol.* 2015;99(3):654-62. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.11.010
17. Higgins CL, Isbilir S, Basto P, et al. Distribution of alkaline phosphate, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma. *Protein J.* 2015;34(5):315-28. doi: 10.1007/s10930-015-9620-3
18. Ciceri P, Elli F, Cappelletti L, et al. Osteonectin (SPARC) Expression in Vascular Calcification: In Vitro and Ex Vivo Studies. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(5):472-80. doi: 10.1007/s00223-016-0167-x
19. Golledge J, McCann M, Mangan S, et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35(7):1636-41. doi: 10.1161/01.STR.0000129790.00318.a3
20. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-46. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64482-3
21. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin. Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2002;22(4):549-53. doi: 10.1161/01.atv.0000012303.37971.da
22. Gravalles EM. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system. *J Clin Invest.* 2003;112(2):147-9. doi: 10.1172/JCI19190
23. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003;170(2):333-7. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00298-3
24. Kerr PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *CEPP.* 2007;34(7):683-7. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.046.60.x
25. Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev.* 2001;21(4):274-301. doi: 10.1002/med.1010
26. Wittrant Y, Couillaud S, Theoleyre S, et al. Osteoprotegerin differentially regulates protease expression in osteoclast cultures. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(1):38-44. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00179-1
27. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1998-2003. doi: 10.1161/hq1201.100229
28. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015;11(2):5-13 [Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;11(2):5-13 (In Russ.)].
29. Zhou X, Cui Y, Han J. Phosphate/pyrophosphate and MV-related proteins in mineralisation: discoveries from mouse models. *Int J Biol Sci.* 2012;8(6):778-90. doi: 10.7150/ijbs.4538
30. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location a longitudinal FDG-PET/CT Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):747-54. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000382
31. Li H, Hong S, Zheng Y, et al. Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+ and CD8+T cells. *Blood.* 2010;116:210-7. doi: 10.1182/blood-2009-11-255026
32. Chai M, Zhang HT, Zhou YJ, et al. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(5):285-91. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.013
33. Zheng W, Kang H, Shu C, et al. Expression and significance of inflammatory factors and bone formation mediators in carotid atherosclerotic plaque. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008;33(8):746-50.

Поступила 25.03.2019

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа

В.А. Вернер, М.В. Мельник, С.А. Князева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Исследование жесткости сосудистой стенки, являющейся важным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом, гипертонической болезнью и сахарным диабетом, проводится по различным параметрам, среди которых особый интерес вызывает сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – СЛСИ (cardio-ankle vascular index, CAVI). Цель данного обзора – анализ данных зарубежных и российских исследований, касающихся использования СЛСИ при оценке жесткости магистральных артерий. СЛСИ измеряется неинвазивным методом при помощи портативных устройств, которые можно использовать как в амбулаторных отделениях у пациентов, проходящих профилактические осмотры, так и в условиях стационара у пациентов, находящихся на лечении. Для измерения СЛСИ от персонала не требуются специальных навыков, процедура занимает несколько минут. Значения СЛСИ не зависят от колебаний артериального давления, он более точно отражает степень структурных поражений сосудов по сравнению с плече-лодыжечной скоростью распространения пульсовой волны. Его показания коррелируют со многими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с наличием (и степенью) атеросклеротических поражений сосудов, диастолической дисфункцией левого желудочка, наличием стенокардии. СЛСИ может использоваться в клинике для ранней диагностики поражений органов-мишеней и сосудов у пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2-го типа. Внедрение СЛСИ в стандартный протокол обследования пациентов группы риска позволит осуществить профилактику сердечно-сосудистых осложнений, снизить смертность и увеличить ожидаемую продолжительность жизни таких пациентов.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, сосудистая стенка, жесткость сосудов, пульсовая волна, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, артериальное давление

Для цитирования: Вернер В.А., Мельник М.В., Князева С.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 87–93. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200599

Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes

V.A. Verner, M.V. Mel'nik, S.A. Knjazeva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Assesment of arterial stiffness – the substantial prognostic factor for evaluating complications of cardiovascular diseases (CVD) in patients with atherosclerosis, hypertension and type 2 diabetes, may be performed using different parameters, including cardio-ankle vascular index (CAVI). The main purpose of this review is to analyze data from studies where CAVI is used to test the arterial wall stiffness in magistral vessels. CAVI measurement is non-invasive and performed by portable devices which makes it comfortable for ambulatory use in patients who come for a check-up and also in those who already are hospitalized. It does not require any special knowledge from investigator and the test lasts a couple of minutes long. CAVI does not depend on blood pressure changes and is more specific in structural changes of arterial wall assessment than brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). CAVI shows considerable correlation with markers of CVD like atherosclerotic plaques in vessels, diastolic disfunction of left ventricle and angina pectoris. CAVI may be used for early monitoring and assessing the lesions of target organs in patients with atherosclerosis, chronic hypertension and type 2 diabetes. Establishing CAVI as a standart parameter in assessing patients who are at risk of CVD can help to improve complications prevention, reduce mortality and prolong their lifespan.

Keywords: cardio-ankle vascular index, blood vessels, vascular wall, arterial stiffness, pulse wave, atherosclerosis, type 2 diabetes, blood pressure

For citation: Verner V.A., Mel'nik M.V., Knjazeva S.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 87–93. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200599

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
КА – коронарная артерия
ЛЖ – левый желудочек
плСПВ – плече-лодыжечная скорость пульсовых волн (скорость распространения пульсовой волны между плечевой и лодыжечной артериями)
САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЛСИ (cardio-ankle vascular index – CAVI) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
СПВ – скорость пульсовых волн
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистое осложнение
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система

Значение показателя жесткости артерий и его измерение

Среди современных методов оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наиболее персонализированы те, которые не просто отражают наличие факторов риска, как, например, стратификация риска ССО SCORE, а позволяют оценить реализацию факторов риска, их интенсивность и длительность воздействия на сердечно-сосудистую систему (ССС) в течение жизни. Учитывая, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) связано с действием на сосудистую стенку, маркеры субклинического поражения сосудов, среди которых кальцификация коронарных артерий (КА), утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, аугментация центрального аортального давления, снижение лодыжечно-плечевого индекса и артериальная жесткость приобретают важное значение. В клинической практике для оценки эффективности профилактических мероприятий и стратификации риска пациентов наиболее предпочтительны неинвазивные, реализуемые без значительных технических и временных затрат методы исследования, из которых наиболее перспективными являются направленные на определение жесткости артерий.

Жесткость стенки артерий является важным параметром при оценке состояния ССС, определяющим ее транспортную и демпфирующую функции, при нарушении которых развиваются патологические явления, увеличивающие риск ССО. За счет демпфирующей функции происходит сглаживание колебательного давления крови, возникающего при ее циклическом выбросе левым желудочком (ЛЖ), и превращение пульсирующего артериального кровотока в непрерывный капиллярный кровоток. При нарушениях демпфирующей функции, т.е. снижении растяжимости аорты и других артерий, развивается повышение систолического артериального давления (САД), пульсового артериального давления (АД) и снижение диастолического АД (ДАД), так как кинетическая энергия потока крови из ЛЖ не переходит в потенциальную энергию растягивающейся артериальной стенки. Это приводит к увеличению постнагрузки на ЛЖ, развитию его гипертрофии, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности [1]. С другой стороны, повышение САД ускоряет повреждение артерий и ассоциируется с поражением органов-мишеней при развитии ССО [2].

Благодаря эластичности стенок артерий они способны генерировать пульсовую волну. Пульсовая волна распространяется вдоль артериального ствола и формирует множество отраженных волн, которые наслаиваются и прогрессивно усиливают ее от центра к периферии. Так сохраняется энергия пульсовой волны и обеспечивается капиллярный кровоток, транспортная функция ССС. Отраженные волны, распространяющиеся в ретроградном направлении, достигают основания аорты и в физиологических условиях увеличивают центральное давление преимущественно в начальный период диастолы, что существенно для коронарного

кровотока [3]. При повышении артериальной жесткости происходит увеличение скорости пульсовых волн (СПВ) – отраженные волны возвращаются к устью аорты во время систолы, наслаиваются на центральную пульсовую волну, увеличивают пульсовое АД и САД, при этом снижается ДАД. Таким образом, высокая жесткость магистральных артерий различными путями способствует увеличению в аорте САД и снижению ДАД [4].

К основным факторам повышения жесткости артерий относят АГ, нарушенную толерантность к глюкозе, ожирение, АГ, сахарный диабет 1-го (СД 1) и 2-го типа (СД 2), гиперхолестеринемию (ГХС), высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе, пожилой возраст, недостаточную физическую активность, хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, ревматоидный артрит, системные васкулиты и атеросклеротический процесс [5–11].

Механизмы увеличения жесткости сосудистой стенки могут быть разными. При атеросклерозе в основе патогенеза изменения жесткости артерий лежит утолщение внутреннего слоя их стенки – интимы (увеличивается соотношение толщины интимы и меди – внутреннего и среднего слоев стенки сосуда) и формирование атеросклеротических бляшек [12]. При старении патогенез связан с дегенеративными процессами в среднем слое сосудистой стенки – артериосклерозом, сопровождающимся накоплением в нем коллагена (структурного белка) и кальция, а также разрушением эластина (белка, отвечающего за эластичность стенки) вследствие повторяющихся стрессовых воздействий на стенку артерии [13]. В случае СД механизм повреждения сосудистой стенки связывают с усиленной продукцией конечных продуктов гликирования (AGEs – advanced glycation-end-products), которые вызывают изменения в структуре коллагена среднего слоя сосудистых стенок [14].

В клинических условиях жесткость артерий может быть определена при помощи измерения СПВ от сонных до бедренных артерий (каротидно-фemorальная СПВ), которая увеличивается прямо пропорционально жесткости сосудистых стенок. Этот метод основывается на определении отношения расстояния, которое проходит пульсовая волна по сосудам, ко времени ее прохождения. Он имеет ряд ограничений в связи с особенностями прохождения пульсовой волны по артериям (наличие отраженных пульсовых волн) и технической сложностью проведения исследования, поэтому постепенно вытесняется методами ультразвуковой оценки [15] и более упрощенным вариантом определения скорости распространения пульсовой волны между плечевой и лодыжечной артериями (плече-лодыжечная СПВ – плСПВ). Главный недостаток традиционных методов состоит в том, что они искажаются при колебании АД: при резком повышении давления показатели жесткости увеличиваются, хотя никаких структурных изменений в стенке не происходит [16]. Быстрое снижение АД приводит к улучшению прогноза при оценке по различным шкалам, но оно не отражает уменьшения поражения сосудов, требующего длительной коррекции имеющихся нарушений.

Для более точного определения жесткости сосудов японскими исследователями предложен сердечно-лодыжечный

Сведения об авторах:

Вернер Владимир Андреевич – аспирант каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии. ORCID: 0000-0001-6196-0134
Князева Светлана Анатольевна – к.м.н., доц. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования. ORCID: 0000-0001-5723-1633

Контактная информация:

Мельник Мария Валерьевна – д.м.н., проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования. Тел.: +7(499)242-00-73; e-mail: melnik.m.v@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8800-4628

сосудистый индекс – СЛСИ (cardio-ankle vascular index – CAVI), который разрабатывался для оценки жесткости крупных и средних артерий независимо от колебаний АД. СЛСИ рассчитывается на основе индекса сосудистой жесткости β , предложенного в 1982 г. К. Niki и соавт. [17], по формуле, впервые опубликованной К. Shirai и соавт. в 2006 г. [18]. В отличие от плСПВ, в расчетах СЛСИ исходят из отношений формы волны закрытия аортального клапана, измеряемой фонокардиографом во 2-м межреберье слева, и колебания пульсового давления в лодыжечных и плечевых артериях, измеряемого сфигмоманометрами [16]. Так же, как плСПВ, он измеряется неинвазивным способом, но точнее отражает состояние сосудистой стенки, а именно состояние ее гладкой мускулатуры и структурные характеристики – «функциональную» и «органическую» жесткость [19, 20]. Показано, что при назначении селективных β -адреноблокаторов, которые понижают сократимость сердечной мышцы и снижают АД, не оказывая влияния на тонус сосудов, плСПВ уменьшалась, а СЛСИ – нет. При этом назначение α 1-антагонистов, снижающих АД через расслабление гладких мышц периферических артерий, приводило к уменьшению СЛСИ, т.е. его значения могут быстро меняться в ответ на колебания тонуса артерий [21]. В исследовании с участием 130 пациентов со стенокардией, прошедших полную инструментальную и лабораторную диагностику, СЛСИ является приоритетным параметром по определению жесткости сосудистой стенки по сравнению с плече-лодыжечной СПВ, поскольку только его изменения связаны с диастолической дисфункцией ЛЖ, нарушением жирового обмена и наличием стенокардии [22]. В исследовании с участием 696 пациентов, перенесших коронароангиографию из-за нестабильной стенокардии, доказано, что СЛСИ связан с уровнем СРБ и более достоверно оценивает риск осложненной атеросклероза, чем СПВ [23]. Исследование с участием 443 пациентов, у которых с помощью ультразвукового исследования и коронароангиографии оценивалась толщина стенки КА, доказало, что СЛСИ более точно, чем СПВ, отражает прогрессирование атеросклероза в КА [24].

К независимым факторам риска, влияющим на значения СЛСИ, согласно исследованию с участием 27 тыс. здоровых пациентов, можно причислить пожилой возраст, тахикардию и повышенное среднее АД [25]. Что касается индекса массы тела (ИМТ), то в данном исследовании доказывается его обратная корреляция с СЛСИ у здоровых пациентов. Одновременно существуют работы, показывающие прямую корреляцию с СЛСИ в случае наличия других факторов риска – повышенного АД, объема талии, гипергликоземии натощак [10]. При этом есть данные, показывающие положительную корреляцию ИМТ с жесткостью сосудистой стенки.

Таким образом, измерение СЛСИ в клинических условиях может осуществляться при помощи аппаратов VaSera (Fukuda-Denshi Company, LTD, Tokyo, Japan), оснащенных датчиками электрокардиографии, фонокардиографом и сфигмоманометрами для измерения АД. Исследуемый ложится на спину, на его лодыжки и предплечья надеваются манжеты сфигмоманометра, устанавливаются электроды электрокардиографии, и во второе левое межреберье около грудины ставится датчик фонокардиографа. Для проведения процедуры от исследователя не требуется никаких специализированных навыков. Длительность исследования – не более 3 мин – за это время считываются все необходимые параметры и компьютер вычисляет индекс, который потом может быть клинически интерпретирован [26].

Для определения нормальных значений СЛСИ провели масштабное исследование с участием 32 627 городских жи-

телей 20–74 лет, проходивших скрининг на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в 2004–2006 гг. Для анализа отобрано 5969 пациентов без ССЗ, и после статистической обработки результатов обследования установили контрольные значения индекса СЛСИ соответственно полу и возрасту пациентов [27]. Согласно результатам исследования, средние значения СЛСИ оказались выше среди мужчин, чем среди женщин, что отражает повышенную жесткость артерий и подтверждает факт большей заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями среди мужчин. Значение СЛСИ менее 8,0 считается нормальным, с 8,0 до 9,0 – пограничным, а при показателе 9,0 и более следует заподозрить наличие атеросклероза. Пациенты с пограничным СЛСИ занимают промежуточное положение между пациентами с нормальными и патологическими значениями СЛСИ по распространенности факторов риска и наличию мультифокального атеросклероза [28, 29].

Клиническое применение СЛСИ

СЛСИ в диагностике и профилактике ССЗ

С 2004 г. СЛСИ начал активно использоваться в клинических исследованиях, особенно среди пациентов с доказанными ССЗ, а также у лиц, имеющих высокий риск их появления, как прогностический критерий в оценке ССР [30].

В исследовании Т. Miyoshi и соавт. [31] более глубоко проанализирована связь СЛСИ с атеросклерозом – выявлена связь СЛСИ как с количеством пораженных атеросклерозом сосудов, так и с протяженностью атеросклероза. В этой работе с участием пациентов, имеющих показания к ангиографии и которым проводилась ультрасонография, СЛСИ ассоциирован с состоянием ЛЖ, а также наличием и степенью тяжести атеросклеротического поражения КА [32]. В работе Y. Mineoka и соавт. [33] с участием 371 пациента с СД 2, каждый из которых прошел сердечно-сосудистый скрининг, показано, что СЛСИ является независимым параметром, коррелирующим с индексом коронарного кальция и степенью стеноза КА. В этом же исследовании установлена связь СЛСИ с дислипидемией (повышение общего холестерина более 220 мг/дл, триглицеридов более 150 мг/дл и липопротеинов высокой плотности более 40 мг/дл). Уровень СЛСИ может служить для оценки риска послеоперационных осложнений, таких как инсульт или летальный исход, при коронарном шунтировании [34].

Несмотря на то, что СЛСИ в первую очередь применяется для оценки состояния крупных артерий на участке от аортального клапана до лодыжки, он также отражает тяжесть течения атеросклероза сосудов головного мозга. Имеется значительная связь между СЛСИ и степенью выраженности атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [24, 35]. Доказано, что СЛСИ повышен у пациентов, перенесших асимптомный лакунарный инсульт [36]. То же показано в работе К. Takatog и соавт. [37] у пациентов молодого и среднего возраста, имеющих заболевания мелких сосудов головного мозга – микрокровоизлияния, лакунарные инсульты или фокальные повреждения белого вещества головного мозга. В этом же исследовании СЛСИ с успехом использовался для оценки восстановления эластичности сосудов в ходе реабилитации у пациентов после инсульта. Согласно российским исследованиям, у пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих повышенный СЛСИ, чаще выявляются стенозы экстракраниальных артерий и сопутствующие сердечно-сосудистые патологии (СД, хроническая сердечная недостаточность, нарушение ритма) [38].

Оценка СЛСИ может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости не только для динамического наблюдения за течением заболевания и прогнозирования осложнений, но и для профилактики у бессимптомных пациентов. По данным исследования с участием 531 пациента без симптомов ССЗ под контролем магнитно-резонансной томографии выявлена связь степени кальцификации и стеноза КА с показателями СЛСИ, причем 50% риск наличия клинически не выраженного стеноза КА соответствовал значениям индекса СЛСИ \geq 8,0 [39]. В том же исследовании установили, что значения СЛСИ \geq 8,0 коррелируют с наличием атеросклероза КА вне зависимости от наличия других факторов риска – мужского пола, пожилого возраста, АГ и ГХС В другом исследовании К. Kadota и соавт. [40] с участием более 1 тыс. пациентов показано, что СЛСИ ассоциирован с толщиной интима–медиа сосудов и может использоваться для скрининга атеросклеротических поражений сосудов. Т. Shimoyama и соавт. [41] применили СЛСИ при диагностике цереброваскулярных заболеваний на субклинических стадиях. Согласно другим исследованиям, СЛСИ может быть использован для определения мер вторичной профилактики и реабилитации у больных с ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов головного мозга [42]. СЛСИ отражает в том числе функционирование почечных сосудов: в работе Т. Kubozono и соавт. [43] СЛСИ имел сильную обратную зависимость от функции почек у пациентов, не имеющих каких-либо клинических проявлений снижения почечной функции. В исследованиях К. Kotani и соавт., А. Higashiyama и соавт. [44, 45] выявили, что у здоровых пациентов СЛСИ коррелирует с наличием маркеров хронического воспаления, таких как СРБ, амилоид А. Влияние физической нагрузки как фактора, определяющего жесткость сосудов, показано в крупном шведском исследовании SAPALDIA. На базе исследования SAPALDIA доказано, что пациенты старше 50 лет, физическая активность которых по шкале IPAQ расценена высокой (что эквивалентно ежедневным часовым занятиям физическими упражнениями средней интенсивности – катание на велосипеде, плавание, настольный теннис), имеют более низкий СЛСИ, а значит, более эластичные сосуды [46].

В некоторых работах рассмотрели применение СЛСИ при СД 1 и СД 2. При СД СЛСИ не только отражает тяжесть течения болезни, но и позволяет оценить риск развития осложнений. Показано, что СЛСИ является потенциальным предиктором таких осложнений СД, как полинейропатия [47] и почечная недостаточность [48]. СЛСИ может использоваться как независимый показатель риска сердечно-сосудистых нарушений, что доказали в исследовании с участием 1 тыс. пациентов, страдающих от СД 2, АГ и/или дислипидемии, в возрасте в среднем 63 ± 11 лет, дважды в течение 2 лет проходивших скрининг [49]. СЛСИ также независимо коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина [50, 51], и по его значениям в динамике можно отслеживать степень улучшения контроля над СД [33].

В эндокринологии СЛСИ можно использовать также для оценки эффективности терапии у пациентов с акромегалией. Исследование с участием 21 пациента с акромегалией показало, что при данном заболевании СЛСИ понижен обратно пропорционально концентрации инсулиноподобного фактора роста (ИФР) [52]. В данном исследовании доказано, что при успешной терапии пациентов соматостатинами в сочетании с хирургическим вмешательством на гипофизе концентрация ИФР понижается, а СЛСИ – повышается. Это со-

относится с тем фактом, что понижение концентрации ИФР увеличивает жесткость сосудистой стенки, а повышение СЛСИ ассоциируется с ее уменьшением.

СЛСИ применим не только для оценки состояния сосудов у пациентов с доказанными заболеваниями ССС и из группы риска, но также и для других категорий пациентов на ранних этапах повышения сосудистой жесткости – при васкулитах [53]. Таким образом, СЛСИ может быть задействован на различных этапах – от диагностики и оценки тяжести поражения артериальных сосудов до первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Ограничения применения СЛСИ при оценке жесткости сосудов

О том, как связаны атеросклероз и жесткость артериальной стенки, в литературе встречаются различные данные. Имеются гипотезы, согласно которым повышенная ригидность становится одной из причин развития атеросклероза, и гипотезы, по которым атеросклероз создает предпосылки снижения эластичности сосудистых стенок. Для внесения ясности проводились исследования, изучающие другие факторы, связанные с СЛСИ, помимо атеросклероза, влияющие на жесткость сосудов [54].

Атеросклероз – системный процесс, не всегда поражающий разные сосудистые бассейны. При использовании СЛСИ в диагностике атеросклероза необходимо учитывать, что этот индекс не определяет конкретную локализацию атеросклеротического процесса, но отражает общую картину – вероятность наличия атеросклеротического поражения сосудов. Поэтому при наличии повышенного СЛСИ у лиц с нормальной толщиной комплекса интима–медиа целесообразно применение дуплексного сканирования на определенном участке исследуемой артерии в конкретном сосудистом бассейне [55].

Большинство исследований СЛСИ провели среди пациентов азиатской национальности. Учитывая различную генетическую предрасположенность у разных национальных групп и рас, в настоящий момент существует потребность в увеличении исследовательской базы с участием пациентов других национальностей [56]. Одним из крупных исследований СЛСИ с участием пациентов европейской национальности является SAPALDIA, в котором доказано, что СЛСИ применим для оценки показателей ССР как для азиатских национальностей, так и для европейцев [57]. Также появляются сравнительные исследования с участием пациентов японского и средневропейского (в том числе российского) происхождения [58].

У пациентов, имеющих показания к коронарному шунтированию, показания СЛСИ не всегда отражают связь между жесткостью артерий и числом пораженных КА. Делается предположение, что это связано с тяжестью поражения сосудов – на этапе, когда имеются стенозы артерий, артериальная жесткость и число пораженных артерий не всегда коррелируют. Та же самая тенденция прослеживается у пациентов с поражением периферических артерий. При оценке СЛСИ пациенты, имеющие лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9, обычно исключаются, поскольку их лодыжечно-плечевой индекс обычно низкий, и показатель жесткости может быть ложнопониженным. У данных пациентов целесообразно использовать дополнительные неинвазивные методы оценки жесткости сосудов, такие как измерение СПВ традиционными или модифицированными способами [59, 60]. Таким образом, СЛСИ не рекомендовано использовать для оценки распространенности атеросклероза

у пациентов, имеющих стенозы КА, и у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Еще одним ограничением применения СЛСИ может быть его способность отражать колебания степени жесткости сосудов, возникающие в ответ на увеличение концентрации вазоактивных пептидов в крови [61]. В таком случае показания СЛСИ могут меняться в течение нескольких минут. Необходимо проводить дальнейшие исследования факторов, влияющих на краткосрочное изменение жесткости сосудистой стенки, чтобы точнее интерпретировать показания СЛСИ.

В то время как во многих исследованиях СЛСИ ассоциирован с висцеральным ожирением, окружностью талии, наличием СД 2 и предиабета, он не всегда коррелирует с ИМТ [62].

В некоторых исследованиях у пациентов с ишемической болезнью сердца частота выявления патологического СЛСИ и его средние значения не ассоциированы с выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ [35]. При этом в других исследованиях, где у пациентов диастолическая дисфункция сочеталась с АГ, СЛСИ достоверно коррелировал с ее выраженностью [63]. Делается предположение, что вариабельность показателей СЛСИ у пациентов с диастолической дисфункцией связана с тем, что жесткость сосудов является не единственным фактором ее возникновения.

Перспективы использования СЛСИ в клинической практике

Изучение изменения значений СЛСИ на фоне лекарственной терапии может позволить глубже понять механизмы воздействия лекарственных препаратов на сосудистую стенку. В некоторых исследованиях СЛСИ применяется для оценки функции эндотелия на фоне приема антикоагулянтов – выявлена положительная корреляция [64]. Также СЛСИ снижался у пациентов с АГ на фоне приема фиксированной комбинации препаратов валсартана и амлодипина [65].

Использование оценки СЛСИ в качестве скрининга пациентов позволит эффективнее проводить первичную профилактику ССО. Дальнейшей разработки требует направление по оценке сосудистой жесткости в первичном амбулаторном звене при проведении профилактических осмотров для выявления групп повышенного ССР. В Российской Федерации запланирована организация регистра по использованию прибора сосудистого скрининга VaSera 1500

для уточнения нормативных показателей и возможности его использования в комплексных программах профилактического осмотра и диспансерного наблюдения [42].

СЛСИ обладает перспективой при изучении влияния образа жизни на жесткость сосудов – в настоящее время существует небольшое количество исследований связи эластичности сосудистой стенки с курением, диетой, употреблением алкоголя, массой тела, физическими упражнениями, что создает большое поле для работы исследователям.

По данным метаанализа выявлена положительная корреляция жесткости сосудов со степенью тяжести воспаления у пациентов с ревматоидным артритом [66]. Определение сосудистой жесткости с помощью СЛСИ может быть полезным у таких пациентов с целью выявления бессимптомных кардиоваскулярных нарушений, выделения групп высокого риска ССО и для динамического наблюдения при активном лечении, что диктует целесообразность проведения дальнейших исследований СЛСИ у пациентов с ревматоидным артритом.

СЛСИ может использоваться для поиска новых факторов ССО, как это сделано в исследовании среди здоровых пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к ССЗ, в частности к гетерозиготной семейной ГХС [67].

Заключение

Таким образом, СЛСИ широко применяется в исследованиях среди различных популяций для оценки изменений жесткости сосудистой стенки. Благодаря своей высокой чувствительности данный индекс может использоваться как у пациентов с клиническими проявленными болезнями, так и у здоровых пациентов – для профилактики. Кроме того, СЛСИ позволяет оценить тяжесть заболевания и эффект от проводимой терапии. При интерпретации СЛСИ следует помнить, что данный параметр отражает не только жесткость сосудов, связанную с органическими изменениями в их стенках, но и функциональную жесткость, обусловленную тонусом гладких мышц сосудов. СЛСИ обладает перспективой для изучения действия лекарств на артериальную жесткость, а также для профилактических задач и разработки новых моделей стратификации риска ССО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, et al. Large Artery Stiffness Predicts Ischemic Threshold in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC*. 2002;40(4):773-9. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02009-0
- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105:1652-60. doi: 10.1152/jappphysiol.90549.2008
- Taylor M.G. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Pulsatile Blood Flow. Ed. EO Attinger. New York: McGrawHill, 1964; p. 343-7. doi: 10.1016/j.artres.2009.02.002
- Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1202-6. doi: 10.1161/hypertensionaha.106.076166
- Aoun S, Blacher J, Safar ME, et al. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens*. 2001;15(10):693-700. doi: 10.1038/sj.jhh.1001253
- Collaboration of authors. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
- Yun J, Kim JY, Kim OY, et al. Associations of plasma homocysteine level with brachialankle pulse wave velocity, LDL atherogenicity, and inflammation profile in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(2):136-43. doi: 10.1016/j.numecd.2009.08.003
- Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:37. doi: 10.1186/1471-2261-12-37
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235

10. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):148. doi: 10.1186/s12933-016-0465-7
11. Cecelj M, Chowieczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653
12. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60. doi: 10.1161/01.STR.32.2.454
13. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.050
14. Corman B, Duriez M, Poitevin P, et al. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(3):1301-6. doi: 10.1073/pnas.95.3.1301
15. Brands PJ, Willigers JM, Ledoux LAF, et al. A noninvasive method to estimate pulse wave velocity in arteries locally by means of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(9):1325-35. doi: 10.1016/s0301-5629(98)00126-4
16. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*. 2004;58:S95-8. doi: 10.1016/s0753-3322(04)80015-5
17. Niki K, Sugawara M, Chang D, et al. Noninvasive measurement of common carotid artery effect with echo phase tracking system. *Journal of Japanese College of Angiology*. 1982;22:241-8. doi: 10.1007/s003800200037
18. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101-7. doi: 10.5551/jat.13.101
19. Kim B, Takada K. Influence of blood pressure on cardio-ankle vascular index (CAVI) examined based on percentage change during general anesthesia. *Hypertens Res*. 2011;34(6):779-83. doi: 10.1038/hr.2011.31
20. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2011;34(6):684-85. doi: 10.1038/hr.2011.40
21. Shirai K, Song M, et al. Contradictory effects of β 1- and α 1-adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(1). doi: 10.5551/jat.3582
22. Takaki A, et al. Cardio-Ankle Vascular Index Is Superior to Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as an Index of Arterial Stiffness. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1347-55. doi: 10.1291/hypres.31.1347
23. Horinaka S, Yabe A, et al. Comparison of Atherosclerotic Indicators Between Cardio Ankle Vascular Index and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity. *Angiology*. 2008;60(4):468-76. doi: 10.1177/0003319708325443
24. Izuhara M, Shioji K, et al. Relationship of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis. *Circ J*. 2008;72(11):1762-7. doi: 10.1253/circj.cj-08-0152
25. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, et al. Inverse relationship of cardio-ankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;13:1-9. doi: 10.2147/VHRM.S119646
26. Fukuda-Denshi Company L, Tokyo, Japan. Available at: <http://www.fukuda.co.jp>. Accessed: 16.04.2013.
27. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51
28. Сумин А.Н., Щеглова А.В., и др. Взаимосвязь пограничных значений сердечно-лodyжечного сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС. *Сиб. научный мед. журн*. 2014 [Sumin AN, Shcheglova AV, et al. Correlation of borderline values of cardio-vascular ankle indexes with clinical and instrumental parameters in patients with coronary heart disease. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2014 (in Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-67-70
29. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;27. doi: 10.2147/ibpc.s34423
30. Laucevičius A, Rylškytė L, Balsytė J, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina*. 2015;51(3):152-8. doi: 10.1016/j.medic.2015.05.001
31. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with the Severity of Coronary Atherosclerosis and Left Ventricular Function in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(3):249-58. doi: 10.5551/jat.1636
32. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72(4):598-604. doi: 10.1253/circj.72.598
33. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2011;27(2):160-5. doi: 10.1007/s00380-011-0138-0
34. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Значения сердечно-лodyжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):67-72 [Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Values of cardiac-ankle vascular index in healthy people of different age by the data of ESSE-RF study in Kemerovskaya region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):67-72 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-67-72
35. Hu H, Cui H, Han W, et al. A cut-off point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*. 2013;36(4):334-41. doi: 10.1038/hr.2012.192
36. Saji N, Kimura K, Shimizu H et al. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2012;35(7):756-60. doi: 10.1038/hr.2012.20
37. Takatori K, Matsumoto D, et al. Effect of Intensive Rehabilitation on Physical Function and Arterial Function in Community-Dwelling Chronic Stroke Survivors. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19(5):377-83. doi: 10.1310/tsr1905-377
38. Сумин А.Н., Отт М.В., Колмыкова Ю.А., и др. Факторы, ассоциированные с патологическим сердечно-лodyжечным сосудистым индексом у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):67-75 [Sumin AN, Ott MV, et al. Factors associated with pathological cardio-ankle vascular index in patients with acute ischemic stroke. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):67-75 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-67-75
39. Park HE, Choi S-Y, et al. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol*. 2012;60(5):372-76. doi: 10.1016/j.jcc.2012.07.005
40. Kadota K, Takamura N. Availability of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Screening Tool for Atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72(2):304-8. doi: 10.1253/circj.72.304
41. Shimoyama T, Iguchi Y, Kimura K, et al. Stroke patients with cerebral microbleeds on MRI scans have arteriolosclerosis as well as systemic atherosclerosis. *Hypertens Res*;35(10):975-9. doi: 10.1038/hr.2012.84
42. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016 [Vasyuk YA, Ivanova SV, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
43. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al. Association between Arterial Stiffness and Estimated Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population. *J Atheroscler Thromb*. 2010;16(6):840-5. doi: 10.5551/jat.1230
44. Kotani K, Yamada T, Miyamoto M, et al. The correlation between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and serum amyloid A in asymptomatic Japanese subjects. *Heart Vessels*. 2012;27(5):499-504. doi: 10.1007/s00380-011-0182-9

45. Higashiyama A, Wakabayashi I, Kubota Y, et al. Does high-sensitivity C-reactive protein or low-density lipoprotein cholesterol show a stronger relationship with the cardio-ankle vascular index in healthy community dwellers?: the KOBE study. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(11):1027-34. doi: 10.5551/jat.13599
46. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, et al. Long-term physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults: longitudinal results of the SAPALDIA cohort study. *Age and Ageing.* 2016;45(1):110-5. doi: 10.1093/ageing/afv172
47. Ando A, Miyamoto M, Kotani K, et al. Cardio-Ankle Vascular Index and Indices of Diabetic Polyneuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;1-8. doi: 10.1155/2017/2810914
48. Zhang C, Zhong Y, Tian H. Increased cardio-ankle vascular index is independently associated with chronic kidney disease: A cross-sectional study in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2019;33(9):623-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.009
49. Sato Y, Nagayama D, Ban N, et al. Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) is an independent predictor of cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl. 1):P1586. doi: 10.1093/eurheartj/eh308.p1586
50. Ibata J, Sasaki H, Hanabusa T, et al. Increased arterial stiffness is closely associated with hyperglycemia and improved by glycemic control in diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 2012;4(1):82-7. doi: 10.1111/j.2040-1124.2012.00229.x
51. Gómez-Marcos M, Recio-Rodríguez J, Patino-Alonso M, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1):7. doi: 10.1186/s12933-014-0167-y
52. Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, et al. Reduced arterial stiffness in patients with acromegaly: non-invasive assessment by the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Endocr J.* 2013;60(1):29-36. doi: 10.1507/endocr.je12-0189
53. Masugata H, Senda S, Himoto T, et al. Detection of Increased Arterial Stiffness in a Patient with Early Stage of Large Vessel Vasculitis by Measuring Cardio-Ankle Vascular Index. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219(2):101-5. doi: 10.1620/tjem.219.101
54. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., и др. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого и лодыжечно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Терапевтический архив.* 2016;88(12):11-20 [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, et al. The values of cardio-ankle vascular index in patients with impaired glucose metabolism according to research ECVE-RF in the Kemerovo region. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(12):11-20 (in Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881211-20
55. Гайсенко О.В., Медведев П.А., и др. Применение индекса CAVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология.* 2015;55(7):51-6 [Gaisenk OV, Medvedev PA, et al. Application of CAVI Index in Clinical Practice: Calculated Vascular Age as a Tool for Decision on Additional Examination of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya.* 2015;55(7):51-6 (in Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2015.7.51-56
56. Wang H, Shirai K, Liu J, et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(8):596-601. doi: 10.3109/10641963.2014.897715
57. Endes S, Schindler C, Schaffner E, et al. Reproducibility of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Caucasians (SAPALDIA 3). *Eur Heart J.* 2013;34(suppl. 1):1588. doi: 10.1093/eurheartj/eh308.p1588
58. Uurtuya S, Taniguchi N, Kotani K, et al. Comparative study of the cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index between young Japanese and Mongolian subjects. *Hypertens Res.* 2009;32(2):140-4. doi: 10.1038/hr.2008
59. Wu H-T, Lee C-H, Liu A-B, et al. Arterial Stiffness Using Radial Arterial Waveforms Measured at the Wrist as an Indicator of Diabetic Control in the Elderly. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2011;58(2):243-52. doi: 10.1109/tbme.2010.2084087
60. Wu H-T, Hsu P-C, Liu A-B, et al. Six-channel ECG-based pulse wave velocity for assessing whole-body arterial stiffness. *Blood Pressure.* 2012;21(3):167-76. doi: 10.3109/08037051.2012.681853
61. Sakuma K, Shimoda A, Shiratori H, et al. Angiotensin II acutely increases arterial stiffness as monitored by cardio-ankle vascular index (CAVI) in anesthetized rabbits. *J Pharmacol Sci.* 2019;140(2):205-9. doi: 10.1016/j.jphs.2019.06.004
62. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., и др. Взаимосвязь висцерального ожирения и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с нарушением углеводного обмена по данным исследования ЭССЕ-РФ в регионе Западной Сибири. *Клиническая медицина.* 2018;96(2):137-47 [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, et al. The relationship of visceral obesity and cardio-ankle vascular index with impaired glucose metabolism according to the ESSE_RF study in west siberian region. *Clinical Medicine.* 2018;96(2):137-47 (in Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-2-137-146
63. Sakane K, Miyoshi T, Doi M, et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(5):261-8. doi: 10.5551/jat.e576
64. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е., и др. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(4):25-31 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE, et al. Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(4):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-25-31
65. Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д., и др. Влияние фиксированной комбинации Валсартан/Амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертензией 1–2 степени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(6):831-9 [Borisova EV, Kochetkov AI, Ostroumova OD, et al. The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):831-9 (in Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839
66. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015;47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950
67. Soska V, Dobsak P, Dusek L, et al. Cardio-ankle vascular index in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(5):453-61. doi: 10.5551/jat.9639

Поступила 03.09.2019

Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами

Ю.А. Васюк¹, Т.В. Довженко², Т.И. Дубровская¹, Е.А. Нестерова¹, Е.Ю. Шупенина¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзорной статье рассматривается важная проблема – течение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами. Актуальность рассматриваемой темы определяется значительной частотой возникновения каждого из этих патологических состояний, а также их влиянием на качество жизни и социальное функционирование пациентов. В статье освещаются проблемы коморбидности и мультиморбидности. Представлены данные литературы по комплексному лечению артериальной гипертензии, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами с использованием антидепрессантов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, тревожно-депрессивные расстройства, взаимосвязь патогенетических механизмов, антидепрессанты

Для цитирования: Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Дубровская Т.И. и др. Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 94–99. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200567

Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders

Yu.A. Vasyuk¹, T.V. Dovzhenko², T.I. Dubrovskaya¹, E.A. Nesterova¹, E.Yu. Shupenina¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

This article covers an important subject – clinical course of arterial hypertension in patients with metabolic abnormalities with obesity and anxiety-depressive disorders. Relevance of this topic is defined with high incidence of each aforementioned conditions and their influence on quality of life and social functioning of patients. Review of literature covers subjects of comorbidity and multimorbidity. Relevant data are presented which are focusing on complex management of arterial hypertension co-existing with obesity and anxiety-depressive disorders.

Key words: arterial hypertension, obesity, anxiety-depressive disorders, interconnection of pathogenetic mechanisms, antidepressants

For citation: Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Dubrovskaya T.I., et al. Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 94–99. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200567

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ГПН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый
ГК – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела
ОШ – отношение шансов
СРБ – С-реактивный белок
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЦНС – центральная нервная система

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из основных причин преждевременной смертности в мире [1]. 10 млн смертей во всем мире ежегодно связано с высоким артериальным давлением (АД). Стабильное повышение АД – причина каждого 7-го летального исхода. Более 200 млн человек живут с инвалидностью вследствие осложнений АГ. Геморрагический инсульт ежегодно диагностируется у 2 млн человек, ишемический инсульт – еще у 1,5 млн [2].

Отличительной особенностью АГ является высокий уровень коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну, а чаще несколько сопутствующих патологий [3]. Согласно результатам ряда исследований, от 10 до 43% пациентов с АГ имеют как минимум 2 сопутствующих заболевания, от 3 до 18% – 3 и более [4]. Проанализировав результаты обследования 30 092 пациентов с АГ, J. Noh и

соавт. установили, что наиболее частые сопутствующие заболевания у них – ожирение (60,1%), дислипидемия (57,6%) и гипергликемия натощак (45,1%), являющиеся наряду с АГ компонентами метаболического синдрома [5].

Чрезмерное увеличение массы тела, связанное с висцеральным ожирением, является основной причиной АГ, на которую приходится 65–75% риска первичной гипертонии [6]. По сравнению с данными последней четверти прошлого века число людей, имеющих лишнюю массу тела, во всем мире выросло в 2 раза и на сегодняшний день составляет более 1,9 млрд взрослых, из которых около 500 млн страдают ожирением [7].

Необходимо отметить наблюдаемый в последние десятилетия стремительный рост числа расстройств эмоциональной сферы различной степени тяжести [8]. Среди факторов, отягощающих состояние больных АГ, важное место занимают психоэмоциональный стресс и тревожно-депрессивные

расстройства [9, 10]. Согласно метаанализу Z. Li и соавт., суммарная распространенность депрессии среди пациентов с АГ составляет 26,8% [11], а в соответствии с данными другого метаанализа риск развития АГ у пациентов с депрессией значительно выше, чем у пациентов без депрессии (отношение шансов – ОШ 1,42) [12].

Изучение вопроса о связи депрессии и ожирения в рамках концепции коморбидности демонстрирует наличие взаимосвязи между этими расстройствами [9]. Результаты метаанализа M. Mannan и соавт. показали, что у пациентов с ожирением риск развития депрессии на 37% выше, в то время как у пациентов с депрессией риск формирования в будущем ожирения возрастает на 18% [13].

Существование причинно-следственных связей между АГ, ожирением и расстройствами эмоциональной сферы доказано многими исследованиями. В то же время не всегда ясно, какая из патологий является первичной, а какая – следствием и какой механизм лежит в основе этой связи [14]. В последнее время эта проблема все чаще рассматривается с позиций концепции мультиморбидности [15]. Данный подход основан на идее единства патологического процесса, проявляющегося в нозологически разнообразных, но патологически «комплементарных» расстройствах. Психопатологические состояния при этом рассматриваются не как случайные или самостоятельные коморбидные расстройства, а как проявления, вызванные изменениями функциональных систем, участвующих в сопряженных патологических процессах. Мультиморбидность в сфере психосоматических соотношений подтверждается результатами генетических исследований, которые указывают на общность генов, предопределяющих возникновение как соматических заболеваний, так и ряда психопатологических состояний [15].

Возможные патофизиологические механизмы, определяющие развитие у пациентов с АГ и ожирением тревожно-депрессивных расстройств

В последние два десятилетия проблема причинно-следственной связи между АГ, ожирением и эмоциональным паттерном данных расстройств вызывает большой интерес [14]. В то же время в большинстве исследований определяли лишь наличие этой связи, без рассмотрения вопроса в динамике [16].

Согласно результатам ряда исследований, вероятную связь между тревожно-депрессивными расстройствами и заболеваниями, составляющими метаболический синдром, можно описать как ответ организма на хронический стресс [17]. Биологические адаптивные реакции организма на стресс опосредованы регуляторными механизмами, известными как стресс-реализующая система. Она включает ак-

тивацию центральной нервной системы (ЦНС), повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и вегетативной нервной системы (ВНС), участвующих в патогенезе всех описываемых состояний [18].

В то время как в нормальных условиях активация ГГН-оси подавляет провоспалительный иммунный ответ, в условиях длительного стресса возникает состояние аллостатической нагрузки, характеризующееся истощением адаптационного механизма и снижением продукции глюкокортикоидов (ГК) [19]. Этот процесс, называемый резистентностью к ГК, развивается вслед за потерей чувствительности иммунных клеток к противовоспалительному действию ГК как компенсация их постоянной секреции [20].

В ответ на стрессовый фактор в паравентрикулярном ядре гипоталамуса высвобождаются вазопрессин и кортикотропин-релизинг-гормон, который стимулирует продукцию адренкортикотропного гормона гипофизом и повышает уровень норадреналина. Вследствие этого увеличивается секреция надпочечниками кортизола и катехоламинов, что вызывает воспалительную реакцию с продукцией цитокинов и белков острой фазы [9]. Кортизол подавляет воспалительную активность, норадреналин модулирует транскрипцию гена иммунного ответа, в основном за счет стимуляции β -адренергических рецепторов [21].

Активация симпатического отдела ВНС ингибирует ее парасимпатическую ветвь, которая модулирует иммунные ответы, позволяя предотвратить чрезмерное воспаление [22]. Это состояние проявляется дезадаптацией, тревогой и депрессией, и в конечном итоге способствует формированию эндотелиальной дисфункции, которая играет ключевую роль в патогенезе АГ [23]. Вследствие функциональных и структурных изменений эндотелий теряет свою защитную и антитромботическую функцию, активирует процессы пролиферации и механизмы ремоделирования, превращаясь в проатеросклеротическую структуру [24].

Физиологические изменения, связанные с активацией ГГН- и симпатoadреналовой осей при воздействии хронического стресса, изучались в ряде исследований, авторы которых наблюдали в сыворотке крови пациентов повышенные концентрации катехоламинов [25], кортизола и дегидроэпандростерона [26]. В работе Н. Kim и соавт. у лиц с высоким уровнем дистресса выявили снижение потокзависимой вазодилатации по сравнению с лицами с низким уровнем дистресса ($p < 0,001$) [27].

Считается, что в патогенезе ожирения принимают участие несколько регуляторных систем – ГГН-ось, половые гормоны, гормон роста, лептин, ВНС, а также адренергические, дофаминергические и серотонинергические центральные пути. Также высока роль генетических факторов [28]. Постоянное иммунное воспаление, связанное с увеличением жировой ткани, может быть связано с провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ)-6, вырабатываемыми самой жировой тканью, что объясняет нейроэндокринную активацию и изменения метаболизма липидов или глюкозы, наблюдаемые при ожирении [29]. Гиперактивация ГГН-оси может спровоцировать ожирение гомеостатическим и негомеостатическим путями. Первый включает подавление кортикотропин-релизинг-гормона, резистентность к леп-

Сведения об авторах:

Довженко Татьяна Викторовна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаб. психологического консультирования и психотерапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0002-5456-2573

Дубровская Татьяна Игоревна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0044-6056

Нестерова Елена Александровна – к.м.н., доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1808-6127

Шупенина Елена Юрьевна – к.м.н., доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6188-4610

Контактная информация:

Васюк Юрий Александрович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(985)767-85-84; e-mail: vyasyuk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2913-9797

тину и повышенное высвобождение нейрпептида Y, который способствует росту и дифференцировке адипоцитов и ангиогенезу в присутствии рациона с высоким содержанием жира и сахара [30]. Негомеостатические пути включают в себя прием пищи, связанной с вознаграждением и удовольствием (дофаминергические и опиоидергические пути), вызывающий переход к гиперкалорийной диете [31].

Белый жир представляет собой резервуар адипоцитов, нервной ткани, иммунных и строма-васкулярных клеток, а также соединительной ткани. Провоспалительные и противовоспалительные адипокины, основными из которых являются лептин, резистин и адипонектин, секретируются адипоцитами. Лептин является провоспалительным адипокином, который регулирует диетическое потребление через одноименные рецепторы, расположенные в гипоталамусе. Резистин – провоспалительный адипокин, увеличивает секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α из макрофагов и одновременно повышает его уровень под действием тех же цитокинов. Уровень адипонектина, у которого преобладает противовоспалительная активность, снижается при ожирении, ингибируя реакции Т-хелперов 1, поляризуя провоспалительные макрофаги типа М1 на противовоспалительный тип М2, продуцируя ИЛ-6 и ФНО- α и увеличивая секрецию цитокинов ИЛ-10 [32]. Этот сдвиг от физиологической к дисфункциональной экспрессии адипокинов приводит к изменению профиля жировой ткани на провоспалительный [33]. Отклонения уровня лептина также могут быть ответственными за связанное с депрессией изменение массы тела [34]. В исследовании С. Asferg и соавт. продемонстрировали значительную связь между уровнями лептина и АД (ОШ 1,28) [35]. Результаты исследования А. Shankar и соавт. показали, что у пациентов с АГ существует прямая зависимость «доза-ответ» между уровнями лептина в плазме и АД. Эти эффекты лептина не зависят от возраста, пола и массы тела [36]. Системные цитокины, такие как ИЛ-6, ФНО- α , также имеют доступ к ЦНС, что приводит к активации микроглии, которая трансформирует периферическое воспаление в центральное. Гематоэнцефалический барьер реагирует на раздражители, изменяя свою проницаемость и выделяя воспалительные медиаторы как в сердечно-сосудистой системе, так и в ЦНС, что приводит к нейровоспалению [37]. Провоспалительные цитокины могут активировать индоламинную 2,3-диоксигеназу и вызывать нейровоспаление посредством синтеза нейротоксических катаболитов триптофана, включая кинуренин, 3-гидрокскинуруенин и хинолиновую кислоту. Предполагается, что депрессия связана с продуктами выделения этих нейротоксических продуктов в дополнение к истощению серотонина, возникающему в результате повышенного катаболизма триптофана, связанного с функционированием индоламинной 2,3-диоксигеназы [38].

Хронический стресс может способствовать развитию депрессии, воздействуя через нейробиологические механизмы, ведущие к нейровоспалению, а также оказывая влияние на поведенческие особенности. В этой связи на первый план выходит роль индивидуальных различий стрессовой реактивности, влияние генетических факторов на взаимодействие между когнитивной, аффективной и биологической восприимчивостью уровней триптофана и серотонина [39].

Генетическая предрасположенность также может быть значимым фактором, способствующим увеличению массы тела, хотя и не всегда приводит к развитию ожирения, поскольку привычки питания и модели физической активности могут играть более значительную роль [40]. В метаанализе М. Rivera и соавт. показано наличие сильной связи между

полиморфизмом гена *FTO*, депрессией и показателями индекса массы тела (ИМТ). При этом отмечали, что депрессия усиливает эффект гена *FTO* на ИМТ [41].

Таким образом, наличие коморбидности в виде ожирения и депрессии зависит от взаимосвязи нейроэндокринной и иммунной регуляторных систем в аллостатических состояниях в контексте генетической уязвимости и поведенческих реакций на хронический стресс.

Гиперфункцию ГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемию можно рассматривать как связывающее патогенетическое звено депрессии, ожирения и АГ. Согласно исследованию С. Gragnoli и соавт., гиперактивация ГН-оси может быть обусловлена наличием особенностей сочетания вариантов генов рецепторов CRH (*CRHR1*, *CRHR2*), рецепторов кортикотропина (или рецепторов меланокортина – *MC1R-MC5R*, рецептора ГК (*NR3C1*), рецептора минералокортикоида (*NR3*) и NR3 белка 51, связывающего FKBP5). Эти варианты могут частично определять клиническую связь депрессии и метаболических нарушений. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что полиморфизм гена *825T* связан с АГ, ожирением и депрессией [42].

Хронический стресс может привести к гомеостатическому дисбалансу, аномальным иммунным реакциям и увеличению воспалительной активности. Все эти процессы являются ведущими в патогенезе депрессии [43]. В крови пациентов, страдающих депрессией, обнаруживается высокий уровень маркеров воспаления даже при отсутствии другой патологии, а у пациентов, имеющих значительные показатели цитокинов, выявлен повышенный риск развития депрессии [44]. В метаанализе 24 исследований, посвященных определению уровня цитокинов у пациентов с депрессией, показано, что у лиц с большим депрессивным расстройством концентрация ФНО- α и ИЛ-6 значительно выше, чем у здоровых респондентов [45]. В других исследованиях уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α выше у пациентов с депрессией, не отвечающих на лечение антидепрессантами, в сравнении с группой респондентов [46]. Депрессия также сопровождается увеличением уровня белков острой фазы, таких как гаптоглобин, α 1-антитрипсин, церулоплазмин и С-реактивный белок (СРБ) [47]. В ряде исследований выявлена стойкая взаимосвязь повышенного уровня СРБ с увеличением риска возникновения депрессии и других расстройств эмоциональной сферы [48, 49]. Также отмечали значение высокого уровня СРБ в плазме крови как фактора риска развития АГ [50].

Косвенным доказательством наличия общих патофизиологических механизмов между этими заболеваниями является наличие общих факторов риска, которые способствуют реализации генетической предрасположенности к манифестированию этих заболеваний [51]. Алкогольные напитки и высококалорийная диета, богатая углеводами и жирами, помимо набора массы тела, способствуют увеличению триглицеридов, которые, в свою очередь, представляют собой дополнительный фактор риска формирования АГ [51, 52]. Согласно другим исследованиям, психологические травмы, в том числе полученные в детском возрасте, в совокупности с генетической предрасположенностью к депрессивным состояниям приводят к развитию ожирения у взрослых [53]. Вызывают интерес результаты исследования L. Pulkki-Råback и соавт., согласно которым наличие ожирения в детстве является предиктором развития симптомов депрессии у взрослых [54].

Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АГ, ожирения с расстройствами эмоциональной сферы, представляют собой совокупность

сложного взаимодействия нейроэндокринных и иммунных факторов и остаются не до конца раскрытыми. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на установление ключевых детерминант повышения АД.

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение АГ и ожирение

Среди пациентов с АГ и ожирением значительную часть составляют лица трудоспособного возраста. Они, как правило, подвергаются повышенному риску прогрессирования АГ и ожирения, испытывая как социальный стресс, так и эмоциональные расстройства, связанные с наличием соматических заболеваний.

Выраженная депрессия, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с АГ приводят к увеличению частоты случаев нестабильной стенокардии, гипертонических кризов и госпитализаций, связанных с ними, а также способствуют ухудшению приверженности терапии и выполнению немедикаментозных рекомендаций врача [55].

Пациенты с ожирением часто очень ранимы, склонны к негативным эмоциональным реакциям. У них выявляются повышенная личностная и ситуационная тревожность. Результаты исследований свидетельствуют, что у большинства пациентов (67–79%) ожирение сочетается с колебаниями настроения и высоким уровнем тревоги [56]. J. Tomiyama и соавт. отмечают важную роль стигматизации лиц с избыточной массой тела в обществе [57].

Таким образом, у пациентов с АГ и ожирением имеется более высокая вероятность развития депрессивных и тревожных расстройств, чем у пациентов только с АГ или только с ожирением. Косвенно этот вывод подтверждается результатами исследования К. Moazzami и соавт. [58]. Проанализировав результаты обследования 18 025 пациентов с различными метаболическими нарушениями, авторы пришли к заключению, что по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела самые высокие шансы развития депрессии имеют лица с ожирением и метаболическими нарушениями (ОШ 2,30), за которыми следовала группа с ожирением без метаболических нарушений (ОШ 1,51) и группа с нормальной массой тела и с метаболическими нарушениями (ОШ 1,39).

Таким образом, наличие тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ приводит к нарастанию соматических расстройств. Это, в свою очередь, способствует сохранению депрессивной симптоматики или возникновению новых депрессивных проявлений. Формируется так называемая круговая зависимость, при которой соматические и психологические (психические) расстройства представляют собой единый патологический процесс, порочный круг взаимодействия соматических и психологических (психических) нарушений.

Использование антидепрессантов в комплексной терапии АГ, ожирения и тревожно-депрессивных расстройств

С учетом высокого риска развития тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ и выраженным ожирением при выборе терапевтической тактики необходимо ориентироваться на комплексное лечение соматического заболевания и сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. В клинической практике психологические факторы учиты-

ваются недостаточно или полностью игнорируются, что снижает эффективность терапии, ухудшает прогноз, увеличивает риск развития осложнений [59].

Основными задачами терапии больных АГ и ожирением являются достижение нормальных значений АД, снижение ИМТ (особенно важна коррекция висцеральных жировых отложений), уменьшение инсулинорезистентности, достижение кардиопротективного эффекта, уменьшение гиперволемии и замедление развития сахарного диабета [60]. Согласно данным регистра «ПРОФИЛЬ», пациенты с АГ и ожирением, принимавшие стандартную антигипертензивную терапию, реже достигали целевого уровня АД, чем пациенты без ожирения ($p < 0,05$) [61]. Сочетание же тревожно-депрессивных нарушений и соматических заболеваний еще в большей степени осложняет выбор терапевтической стратегии [23].

Сходные патофизиологические механизмы 3 описанных расстройств позволяют предположить, что лечение одного состояния, по-видимому, может улучшить течение другого [38]. У пациентов с АГ и избыточной массой тела комбинированная α - и β -адренергическая блокада значительно снижала уровень АД [62].

Влияние антидепрессантов на уровень АД и массу тела определяется рядом факторов, в большей степени генетических. Указанные нарушения требуют персонализированного лечения, что обуславливает необходимость контроля таких показателей, как гормональный статус, наличие и выраженность симптомов депрессии, дозы и механизм действия различных антидепрессантов [34]. В литературе имеются данные о том, что пациенты с генотипом *CC* функционального полиморфизма *G1165C* позитивно реагировали на лечение сертралином в 5 раз чаще по сравнению с другими вариантами генотипа (ОШ 5,7, $p = 0,005$). Кроме того, носители аллеля *C* в 3 раза чаще позитивно реагировали на сертралин, чем пациенты с аллелем *G* ($p = 0,001$; ОШ 3,3) [63]. Носители аллеля *Del* генотипа *DelDel* полиморфизма (*I/D*) *rs4291* в гене ангиотензинпревращающего фермента значительно лучше реагировали на терапию сертралином, чем флуоксетином ($p = 0,0006$, ОШ 3,0 и $p = 0,006$, ОШ 3,7).

Представляют интерес также результаты исследования V. Salvi и соавт. [64], позволившие выявить достоверную связь между сродством антидепрессантов к H_1 -рецептору и увеличением массы тела ($p < 0,001$). Наличие антигистаминергической активности являлось самым значимым предиктором увеличения массы тела при применении антидепрессантов. Авторы предлагают избегать назначения этой группы антидепрессантов пациентам с риском кардиометаболических нарушений, а антидепрессанты с низким аффинитетом к гистаминовым рецепторам (сертралин и бупропон) рассматриваются ими как препараты выбора при лечении пациентов с избыточной массой тела или пациентов с риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Анализ результатов исследования C. Licht и соавт. [65], в котором приняли участие 2838 пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, показал, что использование трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина увеличивает симпатический контроль ВНС, тогда как использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина уменьшает его.

В исследовании R. Uher и соавт. [66] отмечали, что более высокий ИМТ и ожирение являются предикторами негативной реакции на трициклические антидепрессанты, но не оказывают значительного влияния на результаты терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Заключение

В современном обществе хронический стресс является постоянным спутником индивидуума. В совокупности с неправильным питанием и гиподинамией это создает благодатную почву для развития ожирения, которое, в свою очередь, ведет к развитию ипохондрических фиксаций, возникновению тревожно-депрессивных расстройств, усугубляющих имею-

щуюся патологию. Все это определяет необходимость поиска новых стратегий лечения пациентов, имеющих коморбидные заболевания. Крайне важно, чтобы эти стратегии были направлены не только на купирование симптоматики, но и предусматривали комплексное лечение всех имеющихся заболеваний, с учетом генетических и наследственных факторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):433-40 [Chesnikova AI, Batushin MM, Terent'ev VP. Arterial hypertension and comorbidity: current state of the problem. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;22(5):433-40 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
- Abad-Díez JM, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatr*. 2014;14:75. doi: 10.1186/1471-2318-14-75
- Noh J, Kim HC, Shin A, et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: The Korea national health and nutrition examination survey 2007–2013. *Korean Circ J*. 2016;46(5):672-80. doi: 10.4070/kcj.2016.46.5.672
- Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 28.05.2019.
- WHO. Depression. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed: 25.05.2019.
- Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзорные психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;1:65-78 [Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms for the formation of comorbidity of depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;1:65-78 (In Russ.)].
- Fishta A, Backé EM. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(8):997-1014. doi: 10.1007/s00420-015-1019-0
- Li Z, Li Y, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1317. doi: 10.1097/md.0000000000001317
- Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30(5):842-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
- Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr*. 2016;21:51-66. doi: 10.1016/j.ajp.2015.12.008
- Васюк В.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009 [Vasyuk VA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL, Yushchuk EN. Depressive and Anxiety Disorders in Cardiology. Moscow: Anakharsis, 2009 (In Russ.)].
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149
- Hiles SA, Révész D, Lamers F, et al. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):754-64. doi: 10.1002/da.22512
- Meurs M, Groenewold NA, Roest AM, et al. The associations of depression and hypertension with brain volumes: Independent or interactive? *NeuroImage Clin*. 2015;8:79-86. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.020
- Ouakinin SRS, Barreira DP, Gois CJ. Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:431. doi: 10.3389/fendo.2018.00431
- Lee S, Rhee DK. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J Ginseng Res*. 2017;41(4):589-94. doi: 10.1016/j.jgr.2017.01.010
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774-815. doi: 10.1037/a0035302
- Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2011;462(6):779-94. doi: 10.1007/s00424-011-1022-6
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524
- DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76. doi: 10.1038/nrendo.2014.44
- Маянская С.Д., Попова А.А., Маянская Н.Н., и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (Ч. II). *Вестн. современной клинической медицины*. 2009;2(3):43-8 [Mayanskaya SD, Popova AA, Mayanskaya NN, et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II). *Vestn. sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2009;2(3):43-8 (In Russ.)].
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The “neuroadrenergic hypothesis” in hypertension: Current evidence. *Exp Physiol*. 2010;95(5):581-86. doi: 10.1113/expphysiol.2009.047381
- Izawa S, Saito K, Shirotaki K, et al. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: A study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):852-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.10.001
- Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. *Korean Circ J*. 2013;43(5):295-302. doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.295
- Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2005;20(Suppl. 3):302-6. doi: 10.1016/S0924-9338(05)80180-4
- Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:77-110. doi: 10.1196/annals.1367.008
- Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med*. 2007;13(7):803-11. doi: 10.1038/nm1611
- Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):169-77. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.12.011

32. Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology*. 2015;96(Part A):124-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.023
33. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
34. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин. *Психическое здоровье*. 2016;14(6):72-8 [Mazo G.E., Rukavishnikov G.V. Pathophysiological mechanisms of depression formation: focus on leptin. *Mental health*. 2016;14(6):72-8 (In Russ.)]
35. Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):327-33. doi: 10.1038/ajh.2009.244
36. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010;56(4):623-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148213
37. Guillemot-Legrès O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-53. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005
38. Jantarantotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(1):1-10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003
39. Schepers R, Markus CR. Gene × cognition interaction on stress-induced eating: Effect of rumination. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:41-53. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.013
40. Racette SB, Deusinger SS, Strube MJ, et al. Weight changes, exercise, and dietary patterns during freshman and sophomore years of college. *J Am Coll Heal*. 2005;53(6):245-51. doi: 10.3200/JACH.53.6.245-251
41. Rivera M, Locke AE, Corre T, et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals. *Br J Psychiatry*. 2017;211(2):70-6. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475
42. Klenke S, Kussmann M, Siffert W. The GNB3 C825T polymorphism as a pharmacogenetic marker in the treatment of hypertension, obesity, and depression. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(9):594. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283491153
43. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):677-86. doi: 10.1681/ASN.2015050562
44. Patel A. Review: The role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub*. 2013;25(Suppl 2):216-23. doi: 10.1007/7854_2012_211
45. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
46. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):1428-32. doi: 10.4088/JCP.14m09009
47. Qin T, Liu W, Yin M, et al. Body mass index moderates the relationship between C-reactive protein and depressive symptoms: Evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-11. doi: 10.1038/srep39940
48. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Price LH. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(6):402-10. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01892.x
49. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176-84. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.102
50. Cheung BMY, Ong KL, Tso AWK, et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *J Hum Hypertens*. 2012;26(2):108-16. doi: 10.1038/jhh.2010.125
51. Cavalcanti AM, Kusma SZ, da Veiga Chomatas ER, et al. Noncommunicable diseases and their common risk factors in Curitiba, Brazil: results of a cross-sectional, population-based study. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2018;(42):e57. doi: 10.26633/rpsp.2018.57
52. Dumith SC, Maciel FV, Borchardt JL, et al. Health predictors and conditions associated to moderate and vigorous physical activity among adults and elderly from Southern Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:e190023. doi: 10.1590/1980-549720190023
53. Midei AJ, Matthews KA, Chang YF, Bromberger JT. Childhood physical abuse is associated with incident metabolic syndrome in mid-life women. *Heal Psychol*. 2013;32(2):121. doi: 10.1037/a0027891
54. Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M, et al. Depressive Symptoms and the Metabolic Syndrome in Childhood and Adulthood: A Prospective Cohort Study. *Heal Psychol*. 2009;28(1):108-16. doi: 10.1037/a0012646
55. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462
56. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion regulation in binge eating disorder: A review. *Nutrients*. 2017;9(11):1274. doi: 10.3390/nu9111274
57. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, et al. How and why weight stigma drives the obesity "epidemic" and harms health. *BMC Med*. 2018;16(1):123. doi: 10.1186/s12916-018-1116-5
58. Moazzami K, Lima BB, Sullivan S, et al. Independent and Joint Association of Obesity and Metabolic Syndrome with Depression and Inflammation. *Heal Psychol*. 2019;38(7):586. doi: 10.1037/hea0000764
59. Kiessling SG, McClanahan KK, Omar HA. Obesity, hypertension, and mental health evaluation in adolescents: A comprehensive approach. *Int J Adolesc Med Health*. 2008;20(1):5-15. doi: 10.1515/IJAMH.2008.20.1.5
60. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А., и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Ч. II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(1):88-98 [Nedogoda SV, Barykina IN, Chalyabi TA, et al. Obesity and hypertension. Part II: features of antihypertensive therapy in obesity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;8(1):88-98 (In Russ.)].
61. Захарова А.В., Лукина Ю.В., Воронина В.П., и др. Портрет больного ожирением по результатам амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями «Профиль». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):44-9 [Zakharova AV, Lukina YuV, Voronina VP, et al. Portrait of a obesity patient by the results of the outlook register of patients with cardiovascular diseases "Profile". *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(4):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-44-49
62. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of α - and β -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14(7):694-698. doi: 10.1016/S0895-7061(01)01293-6
63. Firouzabadi N, Raeesi R, Zomorrodian K, et al. Beta adrenoceptor polymorphism and clinical response to sertraline in major depressive patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20:1-7. doi: 10.18433/j3w31f
64. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1637-77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.08.012
65. Licht CMM, Penninx BWJH, De Geus EJC. Effects of antidepressants, but not psychopathology, on cardiac sympathetic control: A longitudinal study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2487-95. doi: 10.1038/npp.2012.107
66. Uher R, Mors O, Hauser J, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):367-75. doi: 10.1017/S1461145710000933

Поступила 19.06.2020

Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению

Е.В. Онучина

Иркутская государственная академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Аннотация

Полипы желчного пузыря являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости желчного пузыря. Их распространенность в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8%. Согласно современной классификации полипы желчного пузыря подразделяют на доброкачественные неопухольевые, «доброкачественные» опухолевые и злокачественные опухолевые полипы. В обзоре современной литературы представлены когортные и рандомизированные контролируемые исследования, в том числе обобщенные в метаанализах и систематических обзорах, свидетельствующие о том, что доминирующей формой полиповидных образований желчного пузыря являются холестериновые псевдополипы, не имеющие злокачественного потенциала, ассоциированные с нарушением метаболизма холестерина, часто сочетающиеся с холестерозом желчного пузыря, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Накапливаются доказательства эффективности урсодезоксихолевой кислоты для контроля компонентов метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков. Препараты урсодезоксихолевой кислоты могут стать перспективными для ведения холестериновых полипов.

Ключевые слова: полипы желчного пузыря, холестериновые полипы желчного пузыря, метаболический синдром, сердечно-сосудистые риски, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200544

Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment

E.V. Onuchina

Irkutsk State Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

Gallbladder polyps are an elevation of the mucous membrane that protrudes into the lumen of the gallbladder cavity. Their prevalence in the general population varies from 0.3 to 13.8%. According to the modern classification, polyps of the gallbladder are divided into benign non-tumor, "benign" tumor and malignant tumor polyps. A review of modern literature presents cohort and randomized controlled trials, including those summarized in meta-analyses and systematic reviews, suggesting that the dominant form of polypoid formations of the gallbladder are cholesterol pseudo-polyps with no malignant potential associated with impaired cholesterol metabolism, often combined with gallbladder cholesterosis, metabolic syndrome and cardiovascular morbidity. Evidence is building up on the effectiveness of ursodeoxycholic acid for controlling components of the metabolic syndrome and cardiovascular risks. Ursodeoxycholic acid preparations may become promising for the management of cholesterol polyps.

Keywords: gallbladder polyps, cholesterol polyps of the gallbladder, metabolic syndrome, cardiovascular risks, ursodeoxycholic acid

For citation: Onuchina E.V. Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200544

БС – билиарный сладж
ДИ – доверительный интервал
ЖП – желчный пузырь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КТ – компьютерная томография
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ТА УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЛ – холецистолитиаз
ХС – холестерин
ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
GCA – гликохолевая желчная кислота
GCDCA – гликохенодезоксихолевая желчная кислота
TCA – таурохолевая желчная кислота
TCDCА – таурохенодезоксихолевая желчная кислота

Полипы желчного пузыря (ЖП) являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости ЖП [1]. Распространенность полипов ЖП в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8% [2]; 0,6–4% холецистэктомий выполняется только по причине полипов ЖП [3]. Частота малигнизации полипов ЖП достигает 0–27 и 34–88% – при полиповидных образованиях до 10 и более 10 мм в диаметре соответственно [4]. Согласно выводам Кокрановского обзора 27 рандомизированных клинических исследований риск озлокачествления полипов размером 10–20 мм составляет

43–77%, полипы больше 20 мм независимо от субтипа имеют злокачественный потенциал для рака ЖП, достигающий 100% [5]. Между тем в систематическом обзоре 21 исследования N. Bhatt и соавт. (2016 г.) указали на существование злокачественных полипов ЖП диаметром до 10 мм [6].

Гендерно-возрастная характеристика пациентов с полипами ЖП дана в систематическом обзоре 43 исследований, включивших 11 685 участников. В целом соотношение мужчины:женщины составило 1,3:1; средний возраст 49; 95% доверительный интервал (ДИ) 32–83 года. Пациенты со зло-

качественными полипами ЖП имели средний возраст 58; ДИ 50–66 лет с соотношением мужчины:женщины 0,78:1 [7].

Единой общепринятой классификации полипов ЖП нет. В одной из ранних версий выделены доброкачественные опухоли, такие как аденома, доброкачественные псевдоопухоли, такие как аденоматозная гиперплазия, аденомиома, воспалительные полипы, холестериновые полипы и злокачественные опухоли, такие как аденокарцинома [8]. В современной классификации [9] полипы ЖП подразделяют на:

- 1) доброкачественные полипы неопухолевые: псевдополипы (холестериновые, воспалительные, гамартозные, гранулематозные, смешанные), гиперплазии (аденоматозные, аденомиоматозные, лимфоидные), гетеротопии (желудочную, кишечную слизистую, панкреатическую и печеночную тканевую), разное (гранулематозное воспаление, паразитозы, др.);
- 2) «доброкачественные» опухолевые полипы: аденомы (папиллярные и непиллярные), мезинхиматозные опухоли (гемангиомы, липомы, лейомиомы, фибромы, нейрофибромы, гранулярно-клеточные опухоли);
- 3) злокачественные опухолевые полипы (аденокарциномы, меланомы, прозрачноклеточные, метастатические, др.).

По данным систематического обзора В. Вави и соавт. (2015 г.), псевдополипы (в широком смысле, включая истинные псевдополипы, гиперплазии и гетеротопии) выявляют чаще (более 70% случаев), чем настоящие полипы. 75% доброкачественных неопухолевых случаев локализованы в проксимальной половине ЖП [7]. До 95% из них имеют диаметр менее 10 мм [9].

Холестериновые полипы считаются самыми распространенными. На их долю приходится до 60–70% всех случаев полипоидных поражений ЖП. Холестериновые полипы преимущественно выявляются у повздорнослужащих женщин в возрасте 40–50 лет. Чаще множественные (64,7%), чем одиночные. Их диаметр обычно не превышает 10 мм. Холестериновые полипы могут иметь ножку – чаще очень тонкую ножку, прикреплены к стенке ЖП, как «шарик на стене», не дают акустической тени. Возникают в отсутствие холецистита, но сочетаются с холестерозом ЖП в 60% случаев. Лишены желез, содержат в своем составе макрофаги, нагруженные холестерином (ХС). Принято считать, что холестериновые полипы образуются в результате фагоцитоза сложных эфиров ХС и других липидов (триглицеридов и эстерифицированных стеридов) макрофагами собственной пластинки слизистой оболочки ЖП. Накопление развивается как результат нарушения метаболизма ХС [9]. В исследовании Н. Лее и соавт. (2016 г.) независимыми прогностическими переменными для холестериновых полипов против «нехолестериновых» стали: возраст менее 48,5 года (отношение шансов – ОШ 2,352; ДИ 1,018–5,432; $p=0,045$); размер полипа менее 13,25 мм (ОШ 5,429; ДИ 2,218–13,291; $p<0,001$) и множественность полипов (ОШ 4,702; ДИ 1,848–11,965; $p<0,001$) [10].

Фибро (мио-) железистые полипы – аденомиомы, занимают второе место по частоте встречаемости после холестериновых полипов. Их выявляют до 25% случаев. Фибро (мио-) железистые полипы в основном наблюдаются у женщин старше 50 лет. Считается, что эти поражения развиваются без воспалительного процесса в результате гипер-

плазии слизистой оболочки или мышечной ткани, и образуют стенку ЖП. Обычно они расположены в дне ЖП, небольшие (не более 4 мм), с широкими ножками, часто множественные (45%) с включением микрокост и/или эффектом реверберации от них, подтверждающих наличие интрамурально расположенных синусов Рокитанского–Ашоффа. Состоят из (мио-) фибробластической ткани и дольковых железистых единиц. Могут развиваться в виде локализованной, сегментарной, кольцевой и генерализованной (аденомиоматоз) форм [9].

Клинико-патологический анализ 447 случаев неопухолевых полипов ЖП, из которых только 21 (5%) были ≥ 1 см, установил, что очаговая дисплазия низкой степени выраженности наблюдалась в 3% случаев холестериновых полипов и 9% пациентов с аденомиомами. О. Taskin и соавт. (2020 г.) пришли к выводу, что неопухолевые полипы могут включать диспластические изменения, но последние всегда ограничиваются пределами образования и сами по себе не являются причиной развития рака ЖП [11]. Между тем, по данным S. Kocaöz, G. Turan (2019 г.), аденомиоматозная гиперплазия в любых других формах помимо локализованной может иметь неопластическую прогрессию [12].

Аденомы относятся к настоящим полипам. На их долю приходится 4% полипоидных поражений. Аденомы имеют тенденцию быть единичными, до 88% локализованы в дистальной части ЖП, могут сопровождаться желчными камнями [9]. Множественный регрессионный анализ установил, что размер полипов более 1,15 см с ОШ 4,06; ДИ 2,17–7,59, внутрполиповый кровоток с ОШ 6,43; ДИ 2,07–19,98 и отсутствие холецистита с ОШ 11,76; ДИ 4,72–29,34 ассоциированы с аденомой ЖП [13]. Аденомы ЖП гистологически классифицируют на трубчатые, папиллярные, тубулопапиллярные и ворсинчатые. Приблизительно 1/4 аденом в ЖП становятся злокачественными. Риск развития рака, достигающий 25–75%, имеют полипы, превышающие 1 см в диаметре. Считается, что все аденомы диаметром более 12 мм содержат «раковые клетки» [14]. В отличие от последовательности «аденома–карцинома», которая хорошо описана для полипов толстой кишки, последовательность «аденома–карцинома» в ЖП менее понятна. Предполагают, что некоторые аденокарциномы ЖП действительно возникают из ранее существовавших аденом, между тем подавляющее большинство аденокарцином ЖП – первичные злокачественные новообразования [4].

Ретроспективный анализ 686 пациентов с подтвержденными полипами ЖП после холецистэктомии в 79,0% случаев обнаружил неопухолевые полипы, 19,5% – неопластические [13]. В другом азиатском исследовании доброкачественные полипы ЖП диагностированы у 256 (88,0%) пациентов, злокачественные – у 35 (12,0%) [15]. Авторы в ходе проведения множественного регрессионного анализа выявили ключевые маркеры злокачественности полипов: возраст более или равный 60 лет (61,1 \pm 2,0 года против 47,1 \pm 0,7 года; ОШ 8,16; $p=0,021$), отсутствие ножки полипа (60,0% против 10,5%; ОШ 7,7; $p<0,001$), размер 10–19 мм (ОШ 8,87; $p=0,009$), более или равный 20 мм (27,97 \pm 2,46 см против 8,56 \pm 0,36 см; ОШ 77,03; $p<0,001$).

В европейском исследовании 134 пациентов с холецистэктомией по поводу полипов ЖП после гистопатологического исследования псевдополипы обнаружены в 75 (56%) образцах, а диспластические или злокачественные полипы – только в 6 (4,5%). Средний размер последних составил 33 мм [16]. В другом исследовании 2085 полипов ЖП 56,4% из них являлись опухолевыми (40,1% – предраковыми, 59,9% – злокачественными) и 43,6% неопухолевыми (41,5% – холесте-

Сведения об авторе/Контактная информация:

Онучина Елена Владимировна – д.м.н., проф. каф. терапии. Тел.: +7(964)543-86-94; e-mail: elonu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1954-6639

Таблица 1. Факторы риска развития полипов ЖП

Фактор риска	ОР	95% ДИ
Мужской пол	1,63	1,42–1,87
СД	1,18	0,90–1,54
Индекс массы тела выше 25 кг/м ²	1,23	0,85–1,78
Табакокурение	1,72	0,89–3,30
Снижение ХС липопротеинов высокой плотности	1,29	0,92–1,80
Повышение общего ХС	1,10	0,95–1,28
Повышение триглицеридов	1,07	0,88–1,13
НВsAg+	1,55	1,35–1,78
Желчнокаменная болезнь	1,33	0,89–1,99

Таблица 2. Факторы риска неопластических полипов

Фактор риска	Направление ассоциации	Сила ассоциации
Возраст	Положительное	20,7% у пациентов старше 50 лет
Сидячий полип (отсутствие ножки)	Положительное	13,9% у сидячих по сравнению с полипами на ножке
Присутствие камней в ЖП	Неубедительное	Согласно данным А. Aldouri и соавт. (2009 г.) желчные камни повышали риск развития злокачественной опухоли ЖП с ОШ 3,2; ДИ 1,42–7,22. J. Park и соавт. (2008 г.) не установили связи ($p=0,27$)
Индийская этническая принадлежность	Положительное	ОШ 12,92; ДИ 3,77–44,29
Первичный склерозирующий холангит	Положительное	40–60% полипов

риновыми полипами, 37,0% – аденомиоматозом, 21,5% имели другое происхождение); 50,5% полипов не превышали 1 см в диаметре; 72,9% полипов ≥ 1 см были отнесены к неопластическим. Неопластические полипы отличались от неопухолевых полипов: по размеру (18,1 мм против 7,5 мм; $p<0,001$); одиночностью (88,2% против 68,2%; $p<0,001$); утолщению стенки ЖП (29,1% против 15,6%; $p<0,001$) и наличию камней в ЖП (50,1% против 40,4%; $p=0,001$) [17].

Факторы риска развития полипов ЖП в независимости от субтипа по данным крупного систематического обзора и метаанализа, включившего 16 исследований, 227 021 человека, в том числе 17 261 пациента с полипами ЖП и 209 760 пациентов без полипов ЖП [18], представлены в **табл. 1**.

Согласно выводам систематического обзора R. McCain и соавт. (2018 г.) в **табл. 2** продемонстрированы факторы риска неопластических полипов ЖП [2].

В исследовании N. Akuyrek и соавт. (2005 г.) из 56 пациентов с полипами ЖП, выявленными трансабдоминальным ультразвуковым исследованием (ТА УЗИ), 48 (86%) имели симптомы. Боль в правом верхнем квадранте живота беспокоила 59%, дискомфорт в эпигастрии – 32%, тошнота – 41%, метеоризм – 22%, пищевая непереносимость – 15% больных [19]. По данным İ. Şahiner, M. Dolapçı (2018 г.), у 1/3 пациентов с полипами ЖП клинические симптомы отсутствовали. Часть пациентов с полипами ЖП обращались с жалобами на: дискомфорт в правом верхнем квадранте живота (59,3%); боль в правом верхнем квадранте (18,2%); тошноту/рвоту (11,9%), непереносимость пищи (10,6%) [20]. По данным ретроспективного анализа 686 пациентов с подтвержденными полипами ЖП после холецистэктомии, из 522 лиц с холестериновыми полипами у 254 человек симптомы отсутствовали, 122 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 141 – абдоминальная боль. Из 134 пациентов с аденомами

ЖП у 87 симптомы отсутствовали, 11 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 31 – абдоминальная боль. Из 10 пациентов с аденокарциномами ЖП у 6 симптомы отсутствовали, 1 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 3 – абдоминальная боль [13].

Полипы на ножках могут повреждаться, индуцируя коликоподобные боли, механическую желтуху и холангит. Аденомиоматозные поражения ЖП в виде кольцевой и генерализованной форм, вызывая сужение, могут стать причиной билиарной гипертензии [9].

Основными задачами диагностики полипов ЖП, по мнению С.-Н. Wu и соавт., 2018 [21], являются следующие:

- установить наличие патологических образований в ЖП;
- исключить патологические образования в ЖП иного происхождения;
- отличить полипы истинные от псевдополипов;
- установить субтип полипа(ов);
- определить количество и размеры полипа(ов);
- идентифицировать факторы риска злокачественных полипов ЖП.

С помощью ТА УЗИ может быть обнаружено 36–90% случаев полипов ЖП [9]. По мере увеличения диаметра полипов повышается чувствительность, специфичность, позитивная и негативная предсказуемая значимость метода (**табл. 3**) [19].

На результаты ТА УЗИ влияют «газовое эхо», сочетание полипов с холецистолитиазом (ХЛ), современность аппарата и способности сонографистов [22]. В недавней публикации А. Smereczyński и соавт. (2020 г.), опираясь на собственные и литературные данные, прокомментировали дополнительные приемы, повышающие диагностическую ценность ТА УЗИ ЖП [23]. В стратегии управления обна-

Таблица 3. Диагностические возможности ТА УЗИ в обнаружении полипов ЖП <1 и >1 см

Параметр, %	Полипы <1 см	Полипы >1 см
Чувствительность	20	80
Специфичность	95,1	99,3
Позитивная предсказуемая значимость	4,76	57,14
Негативная предсказуемая значимость	98,99	99,74

руженными полипами ЖП авторы предложили их измерение на изображении, увеличенном с помощью функции увеличения. Этот метод также позволяет более точно оценить форму и экоструктуру образований. Увеличенное изображение полипа способствует более точному отслеживанию его динамики во времени.

Между тем дифференциальная диагностика полипов и исключение рака ЖП с использованием ТА УЗИ ЖП могут быть наиболее проблематичными.

В Кокрановском обзоре S. Wennmacker и соавт. (2018 г.), включившем 16 исследований, отражены возможности ТА УЗИ в сравнении с эндоскопическим УЗИ (ЭУЗИ) при полипах ЖП на различных этапах диагностического поиска [3]. В ходе обнаружения полипозных образований ЖП ТА УЗИ имело чувствительность 0,84 (0,59–0,95) и специфичность 0,96 (0,92–0,98). В группе из 1 тыс. человек с распространенностью полипов ЖП 6,4% это привело бы к гипердиагностике у 37 и пропущенным полипам – у 7 пациентов. Литературные данные по применению ЭУЗИ с указанной целью авторами не выявлены. При решении задачи различия между истинными полипами и псевдополипами ЖП показатели ТА УЗИ составили 0,68 (0,44–0,85), 0,79 (0,57–0,91); ЭУЗИ – 0,85 (0,46–0,97), 0,90 (0,78–0,96), чувствительность и специфичность соответственно. В группе из 1 тыс. участников, в которой 10% имеют истинные полипы, это приведет к гипердиагностике у 189 и невыявлению – у 32 при применении ТА УЗИ; гипердиагностике 90 и невыявлению истинных полипов у 15 пациентов при применении ЭУЗИ. В ходе различия между диспластическими полипами/карциномами и аденомами/псевдополипами ЖП показатели ТА УЗИ составили 0,79 (0,62–0,90), 0,89 (0,68–0,97); ЭУЗИ – 0,86 (0,76–0,92), 0,92 (0,85–0,95), чувствительность и специфичность соответственно. В группе из 1 тыс. участников с полипами ЖП (5% с диспластическими полипами/карциномой) это приведет к 105 случаям гипердиагностики и 11 пропущенным диспластическим полипам/карциномам для ТА УЗИ; 76 – гипердиагностики и 7 пропущенным диспластическим полипам/карциномам для ЭУЗИ.

УЗИ высокого разрешения, УЗИ с контрастным усилением и доплеровская визуализация кровотока обеспечивают эффективность дифференциальной диагностики полипов без применения инвазивных методик. Ультразвук высокого разрешения работает на более высокой частоте, чем ТА УЗИ (5–7 МГц), но более низкой частоте, чем при ЭУЗИ (5–12 МГц). J. Jang и соавт. (2009 г.) сравнили УЗИ высокого разрешения, ЭУЗИ и компьютерную томографию (КТ) в дифференциальной диагностике полипов ЖП у 144 пациентов [24]. Диагностическая чувствительность и специфичность к злокачественности являлась самой высокой при применении УЗИ высокого разрешения по сравнению с ЭУЗИ и КТ. Полипы можно дифференцировать с помощью доплерографии, которая демонстрирует присутствие кровотока в неопластических полипах и отсутствие такового в неопухолевых полипах [25]. При УЗИ с контрастным усилением различия между аденомой и аденокарциномой становятся более отчетливыми [22].

Другие методы диагностики полипов ЖП, такие как двухэнергетическая КТ, КТ с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная и ультразвуковая эластография, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, инфракрасная спектроскопия, эндоскопическая или перкутанная ультразвуковая аспирационная биопсия, эндоскопическое транспапиллярное дренирование ЖП целесообразнее применять для верификации подозрительных в отношении злокачественности полипов уже после выполнения ТА УЗИ. Невзирая на недостатки, ТА УЗИ остается легкодоступным, дешевым, неинвазивным тестом диагностики полипов ЖП без радиационной нагрузки [2, 9, 26, 27].

Проспективные наблюдения полипозных поражений ЖП ограничены. В исследовании A. Csendes и соавт. (2001 г.) средний возраст на момент начала исследования составлял 49 лет у мужчин и 45 лет у женщин с соотношением полов 1,1:1 [28]. При постановке диагноза клинические проявления отсутствовали у всех пациентов. Исходно 80% полипов ЖП имели размеры менее 5 мм; 74% из них были единичные, 70% – холестериновыми. Средний период наблюдения 98 пациентов составил 71 мес (от 24 до 144 мес). При повторных визитах ни у одного из них не обнаружено симптомов, камней в ЖП или аденокарциномы. В 50% случаев характеристики полипов ЖП не изменились, в 25% – полипы увеличились в количестве или размере; еще 25% – уменьшились в размере/количестве или исчезли. Максимальное увеличение размера составило 8 мм; рост числа полипов варьировал от 1 до 4, тогда как уменьшение числа – от 1 до 5. Таким образом, у 50% пациентов не имелось изменений в размере или количестве полипов в течение 71 мес наблюдений, и в 100% случаев отсутствовала их малигнизация.

W. Kratzer и соавт. (2008 г.) наблюдали 34 пациентов с полипами ЖП без указания субтипов [29]. Исходный средний диаметр полипов составил 5 мм (2–10 мм). Средний диаметр полипов через 30 мес соответствовал 5 мм (2–12 мм); через 84 мес – 4 мм (2–9 мм). На момент первого наблюдения (через 30 мес) изменений в диаметре полипов не обнаружено у 81,0% (n=17) пациентов, установлено уменьшение диаметра у 4,8% (n=1) и увеличение диаметра у 14,3% (n=3). Во время повторного наблюдения через 84 мес не выявлено увеличения диаметра полипов у 76,9% (n=10), установлено уменьшение диаметра у 7,7% (n=1). Авторы указали на отсутствие признаков злокачественного заболевания ЖП у всех пациентов когорты к концу исследования.

L. Heitz и соавт. (2019 г.) отслежили когорту из 413 пациентов (190 женщин, 223 мужчины; возраст 29–75 лет) с полипами ЖП без указания субтипов [30]. Распространенность полипов ЖП составила 6,1% (115/1880) в исследовании 2002 г. и 12,1% (50/413) в исследовании 2013 г. Через 11 лет полипы сохранились у 51,9%, исчезли у 48,1% пациентов. Количество полипов увеличилось в 43% случаев, уменьшилось – в 43%, осталось неизменным – в 14%. Средний размер полипа составил 4,7 мм ± 2,2 мм в 2002 г. и 4,0 мм ± 1,9 мм – в 2013 г. Уменьшение размера полипа отмечено у 50%, увеличение размера – у 35,7%, без изменений –

у 14,3%. Форма полипов изменилась «с ножкой» на сидячую в 14,3% случаев, с сидячей на «с ножкой» – в 7,1%.

J. Park и соавт. (2009 г.) обследовали 1558 пациентов с диагнозом «полипы ЖП» [31]. Совокупный уровень выявления неопластических полипов составил 1,7% через 1 год, 2,8% – через 5 лет и 4% – через 8 лет после постановки диагноза. Исходный размер полипов и наличие камней в ЖП стали факторами риска развития опухолевой прогрессии. Полипы более 10 мм имели в 24,2 раза больший риск злокачественности, чем полипы менее 10 мм. Однако 15 (45,5%) из 33 неопластических полипов на момент постановки диагноза имели диаметр менее 10 мм. Во время наблюдения в 36 (3,5%) из 1027 случаев обнаружено увеличение размера; из них 9 (25%) стали опухолевыми полипами. J. Park и соавт. резюмировали, что даже небольшие полипы имеют риск развития злокачественных новообразований, только тщательное долговременное наблюдение за полипами ЖП поможет своевременно выявить ранний рак ЖП.

Группа европейских профессиональных сообществ (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology – ESGAR, European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques – EAES, International Society of Digestive Surgery – European Federation – EFISDS и European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) в 2017 г. выпустила рекомендацию по диагностике и таргетному ведению полипов ЖП [1]. Мнение экспертов сформулировано следующим образом:

1. Первичное исследование полипов должно быть выполнено с использованием ТА УЗИ органов брюшной полости. Рутинное применение других методов визуализации не рекомендуется. Альтернативные методы визуализации (такие как ЭУЗИ) могут быть полезными для принятия решений в сложных случаях (доказательства низкого качества, согласие 100%).
2. При полипоидном поражении ЖП с размерами более 10 мм холецистэктомия рекомендуется, если пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства умеренного качества, согласие 89%).
3. При полипоидном поражении ЖП с симптомами холецистэктомия предлагается, если нет альтернативной причины для симптомов и пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства низкого качества, согласие 89%).
4. Если холецистэктомия не показана по размеру полипа ЖП и наличию симптомов, факторы риска их озлокачествления (возраст старше 50 лет, первичный склерозирующий холангит, индийская этническая принадлежность, сидячий полип, включая очаговое утолщение стенки ЖП > 4 мм) должны быть установлены (доказательства низкого – умеренного качества, согласие 78%).
5. Если у пациента есть факторы риска развития злокачественного заболевания ЖП и полип имеет размеры 6–9 мм, рекомендуется холецистэктомия, если пациент «подходит» и принимает операцию (доказательства низкого – умеренного качества, согласие 78%).
6. Если пациент имеет отсутствие факторов риска развития злокачественных новообразований ЖП и полип 6–9 мм или факторы риска малигнизации и полип ЖП 5 мм или менее, рекомендуется повторное УЗИ ЖП через 6 мес, 1 год, а затем ежегодно до 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78%).
7. Если у пациента нет факторов риска развития злокачественной опухоли и полип ЖП ≤ 5 мм, рекомендуется обследование через 1, 3 и 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78%).

8. Если при последующем наблюдении полип ЖП увеличивается на 2 мм или более, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 78%).

9. Если за время наблюдения полип ЖП достигает 10 мм, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 100%).

10. Если во время наблюдения полип ЖП исчезает, следует прекратить последующее наблюдение (доказательства умеренного качества, согласие 100%).

Большой интерес в последние годы представляет ассоциация полипов ЖП с метаболическим синдромом.

В исследовании Y. Choi и соавт. (2016 г.) 23 827 корейцев, прошедших ТА УЗИ в связи с обследованием состояния здоровья, распространенность полипов ЖП – 9,96% [32]. Мужчины составили 65,9% пациентов, их средний возраст соответствовал 45,9 (21–76) годам. Средний возраст женщин не превышал 45,6 (21–83) года. Из 2378 полипов 1610 были множественными. По результатам многофакторного логистического анализа только хроническая инфекция вирусного гепатита В с ОШ 1,403; ДИ 1,095–1,797 и наличие метаболического синдрома с ОШ 1,748; ДИ 1,489–2,051 явились предикторами развития полипоидных поражений ЖП. Кроме того, наличие метаболического синдрома явилось фактором риска развития множественных полипов ЖП по сравнению с одиночными.

По данным S. Lim и соавт. (2007 г.), из 1523 пациентов (264 с полипами ЖП и 1259 – контроля) у 20,8 и 5,9% пациентов с полипами ЖП и контроля соответственно присутствовал метаболический синдром (ОШ 2,347; ДИ 1,53–3,60) [33]. Из его маркеров абдоминальное ожирение с ОШ 1,40; ДИ 1,05–1,88; $p=0,024$ и индекс НОМА-IR с ОШ 1,638; ДИ 1,19–2,26; $p=0,003$ значимо вносили вклад в обнаружение полипов ЖП.

J. Lee и соавт. (2016 г.) в популяционной базе данных провели анализ пациентов, которым выполнены ТА УЗИ и мультиспиральная КТ с измерениями площади висцеральной жировой ткани и общей жировой ткани. У 93 (5,8%) из 1615 обследованных выявили полипы ЖП, в 80% случаев – холестериновые полипы [34]. Группу сравнения составили 186 лиц, сопоставимых по возрасту и полу, без полипов ЖП. При статистической обработке данных факторами риска обнаружения полипов ЖП явились: артериальная гипертензия (ОШ 2,512; ДИ 1,381–4,569; $p=0,003$); сахарный диабет – СД (ОШ 2,942; ДИ 1,061–8,158; $p=0,038$); общий холестерин > 240 мг/дл (ОШ 2,232; ДИ 1,043–4,778; $p=0,039$). Влияние площади висцеральной жировой ткани и общей жировой ткани на обнаружение полипов ЖП представлено в табл. 4. Размеры полипов ЖП коррелировали с площадью общей и висцеральной жировой ткани ($r=0,238$, $p=0,022$; $r=0,210$, $p=0,043$ соответственно).

По данным популяционного исследования Z. Yamin и соавт. (2019 г.), охватившего 97 117 участников, распространенность полипов ЖП составила 7,3% [35]. Авторы установили независимую связь с полипами ЖП: мужского пола, возраста более 50 лет, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, а также уровня ЛПНП. Повышение ЛПНП увеличило риск формирования полипов ЖП в 1,488 раза. Показатель был значимо выше у пациентов с множественными полипами и полипами диаметром более или равным 5 мм.

Ассоциация между метаболическими нарушениями и полипами может предопределять связь полипов ЖП с сердечно-сосудистой заболеваемостью. С.-Н. Chen и соавт. (2019 г.) оценили риск развития ишемической болезни

Таблица 4. Фрагмент многофакторного анализа факторов риска развития полипов ЖП

Показатель	ОШ (ДИ)	p
<i>Visceral adipose tissue, cm²</i>		
Quartile I (M<33.9, F<23.0)	1,000	
Quartile II (M 33.9–51.5, F 23.0–39.8)	1,098 (0,563–3,077)	0,572
Quartile III (M 51.5–71.8, F 39.8–55.8)	3,174 (1,434–7,026)	0,004
Quartile IV (M>71.98, F>55.80)	2,941 (1,325–6,529)	0,008
<i>Total adipose tissue, cm²</i>		
Quartile I (M<94.9, F<93.7)	1,000	
Quartile II (M 94.9–119.6, F 93.7–119.9)	1,079 (0,465–2,500)	0,860
Quartile III (M 119.6–146.1, F 119.9–148.8)	2,450 (1,105–5,433)	0,027
Quartile IV (M>146.1, F>148.8)	3,568 (1,625–7,833)	0,002

сердца (ИБС) после постановки диагноза полипов ЖП в общенациональном популяционном 11-летнем когортном исследовании 2815 пациентов с полипами ЖП и 11 260 лиц без полипов, сопоставимых по полу и возрасту [36]. В когорте пациентов с полипами ЖП определен более высокий риск развития ИБС, чем у контрольной когорты (11,1 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; отношение рисков – ОР 1,28; ДИ 1,07–1,53). Риск ИБС был значительно выше у пациентов с полипами ЖП, не подвергшихся холецистэктомии, чем без полипов (10,9 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; ОР 1,28; ДИ 1,06–1,55). Риск ИБС, обусловленный полипами ЖП, снизился после холецистэктомии (12,3 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; ОР 1,24; ДИ 0,83–1,85).

Ранее те же авторы установили связь между полипами ЖП и риском инсульта [37]. В базе данных медицинского страхования из 15 975 обследованных пациентов 12 780 и 3195 были отнесены к группам с отсутствием полипов ЖП и полипами ЖП соответственно. За 11-летний период последующего отслеживания установлена более высокая общая частота инсультов в когорте с полипами, чем без полипов ЖП (6,66 против 5,20 на 1 тыс. человеко-лет), с коэффициентом заболеваемости 1,28, ДИ 1,15–1,42. Риск инсульта у пациентов с полипами возрос до 1,32 раза после поправки на возраст, пол, уровень дохода, уровень урбанизации, род занятий и сопутствующие желчнокаменную болезнь, заболевания, связанные с употреблением алкоголя, СД, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ожирение, ИБС, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму.

Большой интерес с точки зрения коррекции неблагоприятных метаболических рисков при полипах ЖП может иметь исследование М.-Ф. Zhao и соавт. (2016 г.), включившее 18 пациентов с холестериновыми, 9 – с аденоматозными полипами ЖП и 20 – с холестериновыми желчными камнями [38]. Для определения концентрации 8 конъюгированных желчных кислот (гликохолевой – GCA; таурохолевой – TSA; гликохенодезоксихолевой – GCDCA; таурохоленедоксихолевой – TCDCSA; гликодезоксихолевой – GDCA; тауродезоксихолевой – TDCA; тауролитохолевой – TLCA; таурорудезоксихолевой – TUDCA) в желчи и сыворотке крови пациентов использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография. В образцах желчи пациентов с холестериновыми полипами в сравнении с группами аденоматозных полипов и холестеринового холелитиаза был выше уровень TCDCSA; в сравнении с группой холестеринового холелитиаза – уровень GCDCA. Содержание TUDCA составило $335,61 \pm 180,81$ мкг/мл в группе холестериновых и было в

2 раза выше – в группе аденоматозных полипов ЖП ($687,33 \pm 153,9$ мкг/мл, все $p < 0,05$). В образцах сыворотки крови пациентов с холестериновыми полипами были значимо ниже, чем в группе с аденоматозными полипами, уровни GCA, GCDCA и TCDCSA. Показатели в сыворотке крови не различались в группах холестериновых полипов и холестериновых камней. По мнению авторов, определение концентрации GCA, GCDCA и TCDCSA в сыворотке крови может стать ценным методом для дифференциации холестериновых и аденоматозных полипов. В свою очередь, обнаруженные изменения в пуле желчных кислот обуславливают возможности использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) не только для ведения холестериновых камней, но и холестериновых полипов.

Накапливаются доказательства эффективности УДХК для контроля компонентов метаболического синдрома и рисков сердечно-сосудистой заболеваемости. Так, систематический обзор и метаанализ 20 исследований на фоне лечения УДХК показал снижение уровня общего ХС (WMD: -13,85 мг/дл, ДИ -21,45, - 6,25; $p < 0,001$); ХС ЛПНП (WMD: -6,66 мг/дл, ДИ -13,99, 0,67; $p = 0,075$); триглицеридов (WMD: - 1,42 мг/дл, ДИ -7,51, 4,67; $p = 0,648$) [39]. По данным другого систематического обзора и метаанализа 7 исследований, включавших 8 групп лечения, после терапии УДХК установлено: значительное снижение уровня глюкозы натощак (WMD: -3,30 мг/дл, ДИ -6,36, -0,24; $p = 0,034$); значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (WMD: -0,41% мг/дл, 95% ДИ -0,81, -0,01; $p = 0,042$); значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81, -0,19; $p = 0,025$) и эффект на индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (WMD: -0,20 мг/дл, ДИ: -0,42, 0,01; $p = 0,057$) [40].

Препараты УДХК перспективны для ведения холестериновых полипов. Так, А.А. Ильченко, Ю.В. Дрожжина (2009 г.) обследовали 450 больных с холестериноассоциированной патологией билиарного тракта: 100 – с билиарным сладжем (БС), 200 – с холестериновым холелитиазом, 150 – с холестериновыми полипами [41]. У всех больных оценены уровни содержания в сыворотке крови общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а у 52 больных с БС, 128 – с холестериновым холелитиазом и 81 – с холестериновыми полипами прослежена динамика этих показателей после 3-месячного курса лечения УДХК. УДХК назначали в дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь. Контроль за элиминацией БС, растворением желчных камней и динамикой холестериновых полипов осуществляли с помощью УЗИ через каждые 3 мес. Гиперхолестеринемии имели все пациенты, включенные в исследование. Ее частота снизилась

Таблица 5. Влияние приема УДХК на регресс холестериновых полипов

Эффект по данным ТА УЗИ	Нормохолестеринемия (n=30)	Гиперхолестеринемия (n=30)
Полный регресс полипов	5 (16,6%)	3 (10%)
Уменьшение размеров или количества полипов	17 (56,7%)	11 (36,7%)
Нет эффекта	8 (26,7%)	16 (53,3%)*

*Достоверное отличие между группами, $p < 0,05$.

до 36,5% в группе БС, 49,2% – в группе холестеринового холелитиаза и 49,4% – группе холестериновых полипов (все $p < 0,05$). В зависимости от коррекции гиперхолестеринемии влияние на динамику полипов ЖП представлено в табл. 5.

Таким образом, доминирующей формой полиповидных образований ЖП являются холестериновые псевдополипы, не имеющие злокачественного потенциала, ассоциированные с нарушением метаболизма ХС, часто сочетающиеся с холестерозом ЖП, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Накапливаются доказательства эффективности УДХК для контроля компонентов метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков.

Препараты УДХК могут стать перспективными для ведения холестериновых полипов.

Референтным препаратом УДХК в Европейском союзе и Российской Федерации является Урсофальк. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, представленными в РФ, продемонстрирована на популяциях пациентов с первичным билиарным холангитом, а также БС.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. A Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27(9):3856-66. doi: 10.1007/s00330-017-4742-y
- McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2844-52. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2844
- Wenmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, et al. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012233. Published 2018 Aug 15. doi: 10.1002/14651858.CD012233.pub2
- Martin E, Gill R, Debru E. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. *Can J Surg.* 2018;61(3):200-7. doi: 10.1503/cjs.011617
- Gurusamy KS, Abu-Amara M, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD007052. Published 2009 Jan 21. doi: 10.1002/14651858.CD007052.pub2
- Bhatt NR, Gillis A, Smoothery CO, et al. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14(5):278-86. doi: 10.1016/j.surge.2015.12.001
- Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):455-62. doi: 10.1007/s00423-015-1302-2
- Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol.* 1970;90(5):423-32.
- Dilek ON, Karasu S, Dilek FH. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(1):40-8. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1294
- Lee H, Kim K, Park I, et al. Preoperative predictive factors for gallbladder cholesterol polyp diagnosed after laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of gallbladder. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016;20(4):180-6. doi: 10.14701/ahbps.2016.20.4.180
- Taskin OC, Bellolio E, Dursun N, et al. Non-neoplastic Polyps of the Gallbladder: A Clinicopathologic Analysis of 447 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):467-76. doi: 10.1097/PAS.0000000000001405
- Kocaöz S, Turan G. Preneoplastic and neoplastic gallbladder lesions detected after cholecystectomy. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(3):193-7. doi: 10.5114/pg.2019.82675
- Sun Y, Yang Z, Lan X, Tan H. Neoplastic polyps in gallbladder: a retrospective study to determine risk factors and treatment strategy for gallbladder polyps. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(3):219-27. doi: 10.21037/hbsn.2018.12.15
- Guo J, Wu G, Zhou Z. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 160 cases with special reference to diagnosis and treatment in China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11569-78. Published 2015 Sep 1.
- Kwon W, Jang JY, Lee SE, et al. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):481-7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.481
- Pickering O, Pucher PH, Toale C, et al. Prevalence and Sonographic Detection of Gallbladder Polyps in a Western European Population. *J Surg Res.* 2020;250:226-31. doi: 10.1016/j.jss.2020.01.003
- Wenmacker SZ, van Dijk AH, Raessens JHJ, et al. Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc.* 2019;33(5):1564-71. doi: 10.1007/s00464-018-6444-1
- Yamin Z, Xuesong B, Guibin Y, et al. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg.* 2020;43(1):52-9. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.03.015
- Akyürek N, Salman B, Irkörücü O, et al. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. *HPB (Oxford).* 2005;7(2):155-8. doi: 10.1080/13651820510003762
- Şahiner İT, Dolapçı M. When should gallbladder polyps be treated surgically? *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(12):1697-700. doi: 10.17219/acem/75678
- Wu CH, Luo Y, Fei X, et al. Algorithmic approaches to the diagnosis of gallbladder intraluminal lesions on ultrasonography. *J Chin Med Assoc.* 2018;1(4):297-304. doi: 10.1016/j.jcma.2018.01.002
- Okaniwa S. Role of conventional ultrasonography in the diagnosis of gallbladder polypoid lesions [published online ahead of print, 2019 Dec 11]. *J Med Ultrason (2001).* 2019;10.1007/s10396-019-00989-5. doi: 10.1007/s10396-019-00989-5
- Smereczyński A, Kołaczyk K, Bernatowicz E. Optimization of diagnostic ultrasonography of the gallbladder based on own experience and literature. *J Ultrason.* 2020;20(80):e29-e35. doi: 10.15557/JoU.2020.0006

24. Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer. *Ann Surg.* 2009;250(6):943-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b5d5fc
25. Miwa H, Numata K, Sugimori K, et al. Vascular evaluation using trans-abdominal ultrasound for gallbladder polyps [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *J Med Ultrason (2001)*. 2020;10.1007/s10396-020-01008-8. doi: 10.1007/s10396-020-01008-8
26. Yin SN, Chi J, Liu L, et al. Dual-energy CT to differentiate gallbladder polyps: cholesterol versus adenomatous [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Acta Radiol.* 2020;284185120916202. doi: 10.1177/0284185120916202
27. Yang X, Liu Y, Guo Y, et al. Utility of radiomics based on contrast-enhanced CT and clinical data in the differentiation of benign and malignant gallbladder polypoid lesions [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;10.1007/s00261-020-02461-2. doi: 10.1007/s00261-020-02461-2
28. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, et al. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg.* 2001;234(5):657-60. doi: 10.1097/00000658-200111000-00011
29. Kratzer W, Haenle MM, Voegtle A, et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:41. Published 2008 Sep 15. doi: 10.1186/1471-230X-8-41
30. Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J; EMIL study group. Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):42. Published 2019 Mar 18. doi: 10.1186/s12876-019-0959-3
31. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):219-22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x
32. Choi YS, Do JH, Seo SW, et al. Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1370-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1370
33. Lim SH, Kim DH, Park MJ, et al. Is Metabolic Syndrome One of the Risk Factors for Gallbladder Polyps Found by Ultrasonography during Health Screening? *Gut Liver.* 2007;1(2):138-44. doi: 10.5009/gnl.2007.1.2.138
34. Lee JK, Hahn SJ, Kang HW, et al. Visceral Obesity Is Associated with Gallbladder Polyps. *Gut Liver.* 2016;10(1):133-9. doi: 10.5009/gnl14506
35. Yamin Z, Xuesong B, Zhen Z, et al. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps-A large retrospective study among Chinese population. *Asian J Surg.* 2020;43(1):181-5. doi: 10.1016/j.asj-surg.2019.01.013
36. Chen CH, Lin CL, Kao CH. The risk of coronary heart disease after diagnosis of gallbladder polyp: a retrospective nationwide population-based cohort study. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):753. doi: 10.21037/atm.2019.11.114
37. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association of Gallbladder Polyp and Stroke: A Nationwide, Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2192. doi: 10.1097/MD.0000000000002192
38. Zhao M-F, Huang P, Ge CL, et al. Conjugated bile acids in gallbladder bile and serum as potential biomarkers for cholesterol polyps and adenomatous polyps. *Int J Biol Markers.* 2016;31(1):e73-e79. Published 2016 Feb 28. doi: 10.5301/ijbm.5000173
39. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):88. Published 2019 Apr 6. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4
40. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144-9. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
41. Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;8:96-101 [Il'chenko AA, Drozhzhina YuV. Efficiency of Ursotherapy in Cholesterol-Associated Pathology of the Gallbladder. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009;8:96-101 (In Russ.)].

Поступила 05.11.2020

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19

О.В. Калюжин¹, Т.М. Андропова², А.В. Караулов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²АО «Пептек», Москва, Россия

Аннотация

В условиях пандемии COVID-19 помимо специфической иммунизации актуализируется неспецифическая иммунопрофилактика SARS-CoV-2-инфекции и других острых респираторных инфекций, которые могут усугубить течение COVID-19. Вакцина БЦЖ представляется одним из иммуностимуляторов-кандидатов в этом отношении. Вместе с тем внимания заслуживают и другие препараты микробного происхождения, индуцирующие состояние тренированного иммунитета. БЦЖ и иные бактериальные иммуностимулирующие агенты, содержащие большое количество биологически активных субъединиц, давно рассматриваются как объекты поиска перспективных фармакологических веществ. В обзоре проанализированы взаимосвязи БЦЖ, микобактериальных адъювантов, бактериальных лизатов, тренированного иммунитета, мурамилпептидов (МП) и рецепторов NOD2 в свете выбора низкомолекулярной альтернативы многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики острых респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. Поиски ключевых молекул, за счет которых бактерии стимулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции, идут по спирали. На разных витках этой спирали МП неоднократно воспроизводили неспецифические эффекты многокомпонентных бактериальных адъювантов, вакцин и иммуностимуляторов. МП и содержащие их пептидогликаны определяют адъювантные свойства клеточных стенок микобактерий и их пептидо-гликолипидной фракции (воска D). МП смогли заменить *Mycobacterium tuberculosis* в полном адъюванте Фрейнда. МП обуславливают NOD2-зависимую способность БЦЖ индуцировать тренированный иммунитет. Вероятно, МП обеспечивают NOD2-опосредованное стойкое профилактическое действие бактериальных лизатов. Вышесказанное побудило переосмыслить полученные ранее доказательства эффективности глюкозаминилмурамилдипептида как агониста NOD2 в лечении/профилактике респираторных инфекций. Мы полагаем, что МП, в частности глюкозаминилмурамилдипептид, при рационально подобранной схеме применения смогут во многих аспектах воспроизвести неспецифические эффекты БЦЖ и многокомпонентных бактериальных иммуностимуляторов в предотвращении респираторных инфекций во время пандемии COVID-19 и в постпандемический период.

Ключевые слова: БЦЖ, мурамилпептиды, глюкозаминилмурамилдипептид, NOD2, тренированный иммунитет, адъювант Фрейнда, бактериальные лизаты, COVID-19, SARS-CoV-2, респираторные инфекции

Для цитирования: Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 108–113. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554

BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic

O.V. Kalyuzhin¹, T.M. Andronova², A.V. Karaulov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Peptek, Moscow, Russia

During a pandemic, nonspecific immunoprophylaxis of SARS-CoV-2 infection and other acute respiratory infections (ARI), which can worsen the course of COVID-19, is increasingly in demand in addition to specific immunization. BCG vaccine appears to be one of the candidate immunostimulants in this regard. At the same time, other microbe-derived preparations capable of inducing a state of trained immunity deserve attention. BCG and other bacterial immunostimulatory agents containing a large number of biologically active subunits have long been considered as objects of search for promising pharmacological substances. The review analyzes the linkages between BCG, mycobacterial adjuvants, bacterial lysates, trained immunity, muramylpeptides (MPs) and NOD2 receptors in light of the choice of a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for ARI prevention during the COVID-19 pandemic. The search for key molecules by which bacteria stimulate innate and adaptive immune responses proceeds in a spiral. On different loops of this spiral, MPs have repeatedly reproduced the nonspecific effects of multicomponent bacterial adjuvants, vaccines and immunostimulants. MPs and peptidoglycans containing MPs determine the adjuvant properties of the cell walls of mycobacteria and their peptide-glycolipid fraction (wax D). MPs were able to replace *Mycobacterium tuberculosis* in complete Freund's adjuvant. MPs determine the NOD2-dependent ability of BCG to induce trained immunity. Probably, MPs provide NOD2-mediated long-term prophylactic action of bacterial lysates. All of the above has prompted revisiting the previously obtained evidence of the efficacy of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) as a NOD2 agonist in treatment/prevention of respiratory infections. We speculate here that MPs, in particular GMDP, at rational dosing regimens will be able to reproduce many aspects of the nonspecific effects of BCG and multicomponent bacterial immunostimulants in preventing ARI during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic period.

Keywords: BCG, muramyl peptides, glucosaminylmuramyl dipeptide, NOD2, trained immunity, Freund's adjuvant, bacterial lysates, COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory infections

For citation: Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 108–113. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200554

ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
МДП – мурамилдипептид
МП – мурамилпептид

ОРИ – острая респираторная инфекция
РКИ – рандомизированные клинические исследования
NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2) – цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета
NLR – NOD-подобные рецепторы

На фоне дефицита противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), а также многогранности и неполной изученности патогенеза COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), постоянно обновляемые руководства по этиотропному и патогенетическому лечению этого заболевания в России и за рубежом по-прежнему далеки от статуса «золотых стандартов» [1]. В этих условиях тяжело переоценить значение противозидемических и профилактических мероприятий по недопущению распространения COVID-19, а также предотвращению других острых респираторных инфекций (ОРИ), которые могут усугубить течение SARS-CoV-2-инфекции. Помимо разработки и внедрения средств специфической иммунопрофилактики COVID-19 и иммунизации групп риска против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии актуализируются поиск и рациональное применение эффективных и безопасных неспецифических иммуностимуляторов.

Важнейшими критериями выбора иммуностимулирующих препаратов для повышения сопротивляемости респираторным патогенам являются стойкость защитного действия и пригодность для использования на этапах сезонной профилактики. Особого внимания заслуживают иммуностимуляторы микробного происхождения, которые обладают способностью индуцировать тренированный иммунитет – длительное состояние повышенной резистентности к различным инфекционным агентам, связанное с репрограммированием клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников [2–5].

Одним из первых и наиболее изученных индукторов тренированного иммунитета является вакцина БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin), оказывающая неспецифические защитные эффекты далеко за рамками профилактики туберкулеза. Сейчас потенциал БЦЖ как средства профилактики COVID-19 оценивается в целой серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), инспирированных, с одной стороны, концепцией тренированного иммунитета, а с другой – эпидемиологическими данными о негативной связи между охватом населения БЦЖ-иммунизацией и бременем SARS-CoV-2-инфекции [6]. Аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* в составе этой вакцины и многие другие виды микобактерий давно рассматриваются в качестве объектов поиска перспективных фармакологических веществ. В последнее десятилетие раскрыты механизмы БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, включающие агонизм рецепторов NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2). NOD2-опосредованные сигналы

предположительно обеспечивают стойкость неспецифического профилактического действия бактериальных лизатов в отношении ОРИ. Низкомолекулярный агонист NOD2 – глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП (Ликопид®) зарегистрирован как лекарственный препарат в России и ряде постсоветских стран и с 1990-х годов применяется в лечении/профилактике респираторных инфекций, проявляя при этом устойчивые фармакологические эффекты. Вышеописанное с разных сторон привлекает внимание к мурамилпептидам (МП) как перспективным средствам предотвращения инфекций дыхательных путей в период активной циркуляции SARS-CoV-2.

Цель обзора – проанализировать взаимосвязи БЦЖ, микобактериальных адьювантов, бактериальных лизатов, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете поиска низкомолекулярной альтернативы многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики ОРИ в условиях пандемии COVID-19. Обзор является логическим продолжением ранее опубликованной работы [6].

Актуальность неспецифической иммунопрофилактики COVID-19 и других ОРИ в условиях пандемии

Не вызывает сомнения востребованность специфической иммунопрофилактики COVID-19. 3 ноября 2020 г. на разных этапах клинических испытаний/внедрения находилось 47 кандидатных вакцин против SARS-CoV-2, а 155 вакцин проходили доклинические исследования [7]. Очевидно, SARS-CoV-2 продолжит циркуляцию среди людей в течение ближайших лет, при этом эволюционируя в направлении множества квазивидов и подтипов. Мнения специалистов по поводу антигенной изменчивости SARS-CoV-2, в частности его Spike(S)-протеина (главной молекулярной мишени вакцин против нового коронавируса), существенно разнятся. Это отражается как оптимистичными [8], так и весьма сдержанными [9] прогнозами в отношении долгосрочной эффективности разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2. Остаются во многих аспектах открытым вопрос, в какой степени уже доказанная иммуногенность создаваемых вакцин обеспечит их клиническую действенность. Требуются дальнейшие исследования безопасности средств специфической иммунопрофилактики, экстренно разрабатываемых в условиях пандемии. До конца не ясна и поэтому не может четко прогнозироваться сезонность COVID-19, что затрудняет, с одной стороны, выбор оптимального времени для иммунизации, а с другой – своевременную модернизацию состава и/или конструкции вакцин.

Сведения об авторах:

Андропова Татьяна Михайловна – к.х.н., президент АО «Пептек». ORCID: 0000-0001-6166-8635

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Контактная информация:

Калюжин Олег Витальевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(916)604-58-50; e-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

В этой связи выкристаллизовывается целесообразность неспецифической иммунопрофилактики SARS-CoV-2-инфекции в группах риска (у медицинских работников, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими болезнями дыхательных путей и др.). Положительный опыт, полученный в предотвращении COVID-19, будет полезным и для оперативного реагирования на новые инфекционные, в том числе пандемические, вызовы, особенно тогда, когда эффективные и безопасные вакцины еще не доступны.

Этиологическое разнообразие инфекций дыхательных путей, высокая антигенная изменчивость их возбудителей, периодическая смена доминирующих видов, типов, подтипов и штаммов патогенов [10] *a priori* делают невозможной вакцинацию против большинства ОРИ. Пандемия COVID-19 словно «матовым стеклом» затмила многие «старые» проблемы инфекционных болезней и существенно изменила текущую иммунопрофилактическую повестку с переносом фокуса на SARS-CoV-2. Ограничительные и другие мероприятия, направленные на предотвращение распространения COVID-19, неминуемо отражаются на циркуляции других респираторных патогенов. Однако во время частичного или полного снятия ограничений сезонные ОРИ ярко напоминают о себе, что по крайней мере отчасти можно объяснить снижением напряженности популяционного, в том числе перекрестного, иммунитета к их возбудителям в периоды социального дистанцирования. Поэтому актуальность неспецифической профилактики ОРИ в группах риска в условиях пандемии COVID-19 не снижается и даже возрастает с учетом того, что коинфицирование некоторыми респираторными патогенами усугубляет течение SARS-CoV-2-инфекции [11]. Если заболевания, вызванные вирусами гриппа А/В и *Streptococcus pneumoniae*, поддаются частичному контролю с помощью вакцин, то респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, риновирус, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и другие патогены, достаточно часто выявляемые у больных COVID-19 [11, 12], могут быть объектами неспецифической иммунопрофилактики.

Поиск ключевых молекул, обуславливающих биологическую активность микобактериальных адьювантов и вакцин

На рубеже 30–40-х годов XX в. разработан и до сих пор широко используется в экспериментальных исследованиях полный адьювант Фрейнда, включающий убитые нагреванием клетки *Mycobacterium tuberculosis*, суспендированные в водно-масляной эмульсии [13]. Однако вследствие высокой реактогенности этот адьювант не применяют ни у человека, ни в ветеринарной практике.

Микобактерии в составе вакцины БЦЖ и полного адьюванта Фрейнда представляют собой сложные комплексы с большим количеством биологически активных ингредиентов, по-разному влияющих на иммунную систему. В этой связи с 1930-х годов ведутся поиски ключевых структурных субъединиц микобактерий, отвечающих за неспецифическое иммуностимулирующее действие. Основными объектами исследований на ранних этапах развития этого научного направления стали микобактериальные клеточные стенки и их фракции [14].

В 1940-е годы охарактеризована воскоподобная пептидогликолипидная фракция клеточных стенок микобактерий (воск D), обладающая высокой адьювантной активностью [15]. Позже установлено, что ключевыми компонентами

воска D являются миколовые кислоты, арабиногалактан и пептидогликан [16, 17].

В 1964 г. в результате разделения воска D ультрацентрифугированием выделены пептидсодержащие компоненты, адьювантная активность которых зависела от наличия L- и D-аланина, D-глутаминовой и мезодиаминопимелиновой кислот [18]. На рубеже 60–70-х годов XX в. показано, что фракция микобактериальных клеточных стенок, лишенная липидов и арабиногалактана, воспроизводила существенную часть иммуностимулирующих эффектов неразделенных клеточных стенок [19, 20].

В 1972 г. А. Adam и соавт. выделили из клеточных стенок *Mycobacterium smegmatis* водорастворимую фракцию, обладающую большей адьювантной активностью, чем сходные количества целых бактерий, их клеточных стенок или воска D. Эта фракция представляла собой фрагменты пептидогликана с молекулярной массой около 20 кДа, включающие аланин, глутаминовую кислоту, мезодиаминопимелиновую кислоту, глюкозамин и мурамовую кислоту [21], и была способна потенцировать противовирусный антительный ответ [22].

Та же группа ученых в 1974 г. выделила и охарактеризовала глюкозаминилмурамилтетрапептид как биологически активную субъединицу пептидогликана, которую можно получить путем лизоцимного гидролиза клеточных стенок не только микобактерий, но и *Escherichia coli* [23]. А в 1975 г. выявлен минимальный мономер пептидогликана большинства бактерий, способный заменить *M. tuberculosis* в составе полного адьюванта Фрейнда без потери активности последнего, – N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (мурамилдипептид – МДП) [24].

В 2000-х годах расшифрованы молекулярные механизмы действия МДП, ГМДП и их аналогов. Основные биологические эффекты этих гликопептидов обусловлены способностью взаимодействовать с NOD-подобными рецепторами (NLR) [25, 26]. Наиболее изученным сенсором МП является цитозольный протеин NOD2. Связывая этот рецептор, МП запускают каскад биохимических событий, приводящий к активации транскрипционных факторов NF-κB (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (Activating Protein-1), IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5), IRF7 и экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли, интерферона (ИФН) α/β и некоторых других медиаторов противoinфекционного ответа. Синтетические и природные МП, имеющие в составе олигопептидной цепи остаток мезодиаминопимелиновой кислоты, взаимодействуют еще и с цитозольными рецепторами NOD1, индуцируя NF-κB- и AP-1-зависимую транскрипцию генов провоспалительных цитокинов. Описана способность NOD1- и NOD2-агонистов вызывать активацию аутофагии – опосредованного лизосомами процесса разрушения внутриклеточных микробов [27, 28].

Доказано участие и других рецепторно-сигнальных систем в реализации иммуотропных эффектов МДП и его аналогов, в частности NLRP1- (NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing) и NALP3-инфламмасом. Взаимодействие МП с этими системами ведет к активации каспазы-1, конвертирующей неактивные молекулы-предшественники – про-ИЛ-1β, про-ИЛ-18 и про-ИЛ-33 – в биологически зрелые цитокины [27, 28].

Однако именно NOD2-опосредованные эффекты МП вызывают наибольший интерес в контексте раскрытых в 2010-е годы механизмов БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, а также данных о способности БЦЖ защищать от разнообразных, в том числе вирусных, инфекций, что детально освещено в недавнем обзоре [6].

Кроме того, следует отметить NOD2-зависимое противовоспалительное действие МП, обусловленное усилением экспрессии IRF4 [29], которое говорит о иммуногомеостатическом потенциале МП и имеет значение при выборе средств профилактики COVID-19, тяжелое течение которого ассоциировано с избыточным воспалением и «цитокиновым штормом».

Предполагаемая роль NOD2 как рецепторов, через которые бактериальные лизаты индуцируют стойкую сопротивляемость различным респираторным инфекциям

Бактериальные лизаты для перорального и сублингвального применения характеризуются высокими уровнями достоверности доказательств и убедительности рекомендаций по использованию в профилактике ОРВИ. Такое заключение основывается на данных большого количества качественных РКИ, положительные результаты которых подтверждены в нескольких систематических, в том числе кокрейновских, обзорах с метаанализами [30–32].

Бактериальные лизаты индуцируют стойкую адаптивную защиту от микробов, антигены которых входят в состав этих препаратов, однако в результате их курсового применения повышается сопротивляемость и против других респираторных патогенов, в том числе вирусов. Раскрыт ряд механизмов, которые опосредуют неспецифические иммуномодулирующие эффекты этих препаратов. Так, описана их способность стимулировать дендритные и некоторые другие клетки врожденного иммунитета через TLR2 и TLR4. Противовирусное действие лизатов бактерий во время их курсового приема можно объяснить активацией выработки ИФН 1-го типа, антигенового и Т-клеточного адаптивного ответа [33].

Вместе с тем до конца не ясно, с какими молекулами связана защита от новых вирусных атак через несколько недель и месяцев после завершения приема бактериальных лизатов. Данные о наличии у этих препаратов NOD1/NOD2-стимулирующих свойств [34, 35] позволяют предположить в этом отношении существенную роль сигналов, опосредованных NLR. Это является еще одним мотивом для того, чтобы уделить большее внимание МП как NOD2-агонистам и индукторам тренированного иммунитета в контексте профилактики респираторных инфекций.

ГМДП как средство профилактики и комплексного лечения респираторных инфекций

За четверть века широкого клинического применения ГМДП зарекомендовал себя как эффективное и при этом безопасное средство комплексного лечения и профилактики различных заболеваний, ассоциированных со вторичной недостаточностью противоинфекционной защиты, у взрослых и детей [36]. Доказано, что ГМДП является агонистом цитозольных рецепторов NOD2 [26], в связи с чем вызывает интерес как потенциальный триггер тренированного иммунитета.

Клинические испытания ГМДП в лечении и профилактике респираторных инфекций были предметом недавнего систематического обзора. А.В. Буркин и соавт. проанализировали 17 тщательно селекционированных публикаций в рецензируемых изданиях, в которых представлены результаты 13 проспективных клинических исследований с удовлетворительным методологическим качеством. Шесть из этих ис-

следований выполнены у детей, 3 – взрослых, 4 – детей и взрослых. В этих работах продемонстрирована эффективность ГМДП при острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе, рецидивирующих инфекциях респираторного тракта, риносинусите и хроническом тонзиллите. ГМДП в комплексной терапии указанных заболеваний ускорял достижение клинического эффекта, уменьшал количество рецидивов, пролонгировал безрецидивный период, потенцировал действие антибактериальной терапии и снижал потребность в антимикробных препаратах [37].

Среди включенных в обзор исследований выделяется двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ГМДП как средства снижения сезонной заболеваемости инфекциями дыхательных путей. Исследование проведено с участием 150 работников вредного коксохимического производства, перенесших не менее 4 эпизодов ОРВИ или обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в течение 1 года до включения в исследование. Применение ГМДП по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней приводило к снижению заболеваемости у 94% пациентов, при этом у 63% не зарегистрировано ни одного случая ОРВИ в течение 1 года наблюдения. В плацебо-группе снижение заболеваемости отмечено у 36% пациентов, отсутствие эпизодов ОРВИ – у 8% [38].

Помимо этого РКИ еще в 3 работах, проанализированных в систематическом обзоре, за большими, получившими курс ГМДП, осуществляли 12-месячное наблюдение, в ходе которого установлена способность препарата сокращать частоту инфекций дыхательных путей [39–41]. В одном из указанных исследований обнаружены клинические преимущества этого препарата над некоторыми другими средствами неспецифической иммунопрофилактики, а также стойкие изменения ряда иммунологических показателей, вызванные ГМДП, в частности экспансия популяции NK-клеток [40], которая рассматривается как один из фенотипических маркеров тренированного иммунитета [42]. В другой работе установлена возможность эффективного применения ГМДП в комбинации с топическими и ректальными формами ИФН- α 2b (с антиоксидантами) [41], рекомендуемыми сегодня как средства экстренной профилактики и лечения COVID-19 [1].

Используя методологию, предложенную Минздравом России, авторы систематического обзора оценили как «сильная» рекомендацию по включению ГМДП в состав комбинированной терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2) [37].

Обсуждение

Концепция тренированного иммунитета проливает свет на важные для практикующих врачей вопросы, оставшиеся открытыми до недавнего времени [4]:

1. С чем связана стойкость протективных эффектов некоторых иммуотропных препаратов микробного происхождения, которые не содержат антигены возбудителей предотвращаемых инфекций и поэтому не являются непосредственными индукторами адаптивной иммунной памяти, защищающей от этих патогенов?
2. Можно ли рассчитывать на длительное фармакологическое действие стимуляторов врожденного иммунитета (например, МП), т.е. целесообразно ли применять такие препараты для предотвращения инфекций за несколько недель или месяцев до вероятной встречи с патогенами, например на этапе сезонной профилактики ОРВИ?

8. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(38):23652-62. doi: 10.1073/pnas.2008281117
9. Singh PK, Kulsum U, Rufai SB, et al. Mutations in SARS-CoV-2 Leading to Antigenic Variations in Spike Protein: A Challenge in Vaccine Development. *J Lab Physicians*. 2020;12(2):154-60. doi: 10.1055/s-0040-1715790
10. Селькова Е.П., Каложин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: Медицинское информационное агентство, 2015 [Selkova EP, Kalyuzhin OV. Acute respiratory viral infections and influenza. Helping the practicing doctor. Moscow: Medical News Agency, 2015 (In Russ.)].
11. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(18):7777-85. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6
12. Ma L, Wang W, Le Grange JM, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3045-53. doi: 10.2147/IDR.S267238
13. Freund J. The mode of action of immunologic adjuvants. *Bibl Tuberc*. 1956;10:130-48.
14. Sabin FR, Smithburn KC, Thomas RM. Cellular reactions to wax-like materials from acid-fast bacteria: the unsaponifiable fraction from the tubercle bacillus, strain H-37. *J Exp Med*. 1935;62(6):751-69. doi: 10.1084/jem.62.6.751
15. Raffel S, Forney JE. The role of the wax of the tubercle bacillus in establishing delayed hypersensitivity; hypersensitivity to a simple chemical substance, picryl chloride. *J Exp Med*. 1948;88(4):485-502. doi: 10.1084/jem.88.4.485
16. Azuma I, Kimura H, Yamamura Y. Isolation of arabinose mycolate from Wax D fraction of human type tubercle bacillus Aoyama B strain. *J Biochem*. 1965;57:571-2. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128116
17. Kanetsuna F. Chemical analysis of mycobacterial cell walls. *Biochim Biophys Acta* 1968;158:130-43.
18. White RG, Jolles P, Samour D, Lederer E. Correlation of adjuvant activity and chemical structure of Wax D fractions of mycobacteria. *Immunology*. 1964;7(2):158-71.
19. Azuma I, Kishimoto S, Yamamura Y, Petit JF. Adjuvant activity of mycobacterial cell walls. *Jpn J Microbiol*. 1971;15(2):193-97. doi: 10.1111/j.1348-0421.1971.tb00569.x
20. Lederer E. The mycobacterial cell wall. *Pure Appl Chem*. 1971;25(1):135-65. doi: 10.1351/pac197125010135
21. Adam A, Ciorbaru R, Petit JF, Lederer E. Isolation and properties of a macromolecular, water-soluble, immuno-adjuvant fraction from the cell wall of *Mycobacterium smegmatis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(4):851-4. doi: 10.1073/pnas.69.4.851
22. Chedid L, Parant M, Parant F, et al. Biological study of a nontoxic, water-soluble immunoadjuvant from mycobacterial cell walls. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(4):855-8. doi: 10.1073/pnas.69.4.855
23. Adam A, Ciorbaru R, Ellouz F, et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;56(3):561-67. doi: 10.1016/0006-291x(74)90640-8. PMID: 4597063
24. Adam A, Ellouz F, Ciorbaru R, et al. Peptidoglycan adjuvants: minimal structure required for activity. *Z. Immunitätsforsch. Exp Klin Immunol*. 1975;149:341-48.
25. Windheim M, Lang C, Peggie M, et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. *Biochem J*. 2007;404(Pt. 2):179-90. doi: 10.1042/BJ20061704
26. Meshcheryakova E, Makarov E, Philpott D, et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25(23):4515-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
27. Караулов А.В., Каложин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней. Физиология и патология иммунной системы. *Имунофармакогеномика*. 2013;17(5):3-15 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Sphere of muramyl dipeptide application within the major approaches to immunotherapy/prophylaxis of infectious diseases. Fiziologiya i patologiya immunoj sistemy. *Immunofarmakogenomika*. 2013;17(5):3-15 (In Russ.)].
28. Караулов А.В., Каложин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100-8 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(11):100-8 (In Russ.)]. Available at: <https://terarkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>
29. Watanabe T, Asano N, Meng G, et al. NOD2 downregulates colonic inflammation by IRF4-mediated inhibition of K63-linked polyubiquitination of RICK and TRAF6. *Mucosal Immunol*. 2014;7(6):1312-25. doi: 10.1038/mi.2014.19
30. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62-8. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002
31. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database System Rev*. 2006;2:CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2
32. Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory-tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
33. Каложин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательств. *Лечащий врач*. 2018;3:77-82 [Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;3:77-82 (In Russ.)]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933>
34. Bosio D, Salogni L, Nowak N, et al. OM-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl. 55):3872.
35. Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867
36. Пинегин Б.В., Пащенко М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Имунология*. 2019;40(3):65-71 [Pinegin BV, Pashchenko MV. Immunostimulators of muramylpeptide nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes. *Immunologiya*. 2019;40(3):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.24411/02064952-2019-13007
37. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилпептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):118-31 [Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dukhanin AS. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(6):118-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino201984061118
38. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования). *Практическая медицина*. 2011;3(51):2-4 [Voronina EV. GMDP (Lycopid) in reducing seasonal incidence in adults (data from a blind placebo-controlled study). *Practical Medicine*. 2011;3(51):2-4 (In Russ.)]. Available at: <http://pmarchive.ru/gmdp-likopid-v-snizhenii-sezonoj-zabolevaemosti-u-vzroslyx-dannye-sleporo-placebo-kontroliruemogo-issledovaniya/>
39. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопидом. *Рос. педиатрический журн*. 2001;5:27-9 [Kiriukhin AV, Parfenova NA, Maximova TA, et al. Optimization of treatment of frequently and for a long period of time ill children: immunocorrection with lycopid. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2001;5:27-29 (In Russ.)].
40. Майоров Р.В., Черешнева М.В., Верзилин С.Д., Черешнев В.А. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):255-62 [Maiorov RV, Cheresheva MV, Verzilin SD, Chereshev VA. Efficiency of some immunomodulatory drugs for prevention of respiratory infections and their complications in young schoolchildren with recurrent respiratory infections. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(3):255-62 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-3-255-262
41. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;27:26-32 [Nesterova IV, Kovaleva SV, Kleshchenko EI, et al. Modified program of combined interferon-and immunotherapy in associated respiratory and herpetic viral infections in immunocompromised children. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013;27:26-32 (In Russ.)].
42. Soleimanian S, Yaghobi R. Harnessing Memory NK Cell to Protect Against COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020;11:1309. doi: 10.3389/fphar.2020.01309

Поступила 09.10.2020

Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа

С.К. Зырянов^{1,2}, О.И. Бутранова¹, Д.С. Гайдай³, К.Л. Крышень³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия

Аннотация

Вирус гриппа рутинно вносит наиболее весомый вклад в формирование ежегодного уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями с пиком в зимний период. Высокий уровень мутагенного потенциала вирусов гриппа является стандартным фактором, определяющим сложность рационального выбора фармакотерапии. Предстоящий эпидемиологический сезон 2020–2021 гг. несет для практического звена здравоохранения дополнительные вызовы, связанные с широким распространением в человеческой популяции новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и поражающей в числе многих органов и систем респираторную систему. Адекватный выбор инструментов фармакотерапии должен базироваться на высокой эффективности и безопасности применяемых препаратов, с возможным снижением таких отрицательных факторов, как полипрагмазия. Настоящий обзор включает сравнительные фармакологические характеристики препаратов, обладающих активностью в отношении РНК-содержащих вирусов, наряду с параметрами их клинической эффективности.

Ключевые слова: вирус гриппа, COVID-19, ингибиторы нейраминидазы, балоксавир, фавипиравир, умифеновир, ингавирин, энисамия йодид

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гайдай Д.С., Крышень К.Л. Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 114–124. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200551

Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities

S.K. Zyryanov^{1,2}, O.I. Butranova¹, D.S. Gaidai³, K.L. Kryshen³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

³Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Kuzmolovsky, Leningrad Region, Russia

Routinely the influenza virus significantly contributes to the formation of the annual incidence of acute respiratory infections, with a peak in winter season. The high level of mutagenic potential of influenza viruses is a standard factor determining the complexity of the rational choice of pharmacotherapy. The upcoming epidemiological season 2020–2021 brings additional challenges for health care practitioners mediated by the widespread prevalence in the human population of a new infection caused by the SARS-CoV-2 virus affecting the respiratory system among many organs and systems. An adequate choice of pharmacotherapy tools should be based on high efficiency and safety of drugs, with a possible reduction in such negative factors as polypharmacy. This review includes comparative pharmacological characteristics of drugs with activity against RNA viruses, along with parameters of their clinical efficacy.

Keywords: influenza virus, COVID-19, neuraminidase inhibitors, baloxavir, favipiravir, umifenovir, ingavirin, enisamium iodide

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Gaidai D.S., Kryshen K.L. Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 114–124. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200551

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИНА – ингибитор нейраминидазы

ИФН – интерферон

МНН – международное непатентованное наименование

НЯ – нежелательное явление

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОШ – отношение шансов

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

в/ж – внутривенно

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю

пищевых продуктов и лекарств в США

Введение

Вирус гриппа характеризуется активной сезонной циркуляцией, затрагивающей большую часть населения Земли (до 1 млрд случаев гриппа ежегодно), группы риска – дети раннего возраста, пожилые люди, лица с сопутствующими хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом [1]. Согласно данным промежуточного анализа эпидемии гриппа в 2019–2020 гг. в США, старт сезона был максимально ранним за последние 11 лет; итоговый уровень эффективности вакцинации в отношении любого вируса гриппа составил 45% (95% доверительный интервал – ДИ

36–53%) [2]. Высокий уровень генетической изменчивости вирусов гриппа является основой отсутствия 100% эффективной вакцины и формирует вызовы фармакотерапии данного заболевания вследствие генерации резистентных к рутинным видам терапии штаммов [3–5].

Современная эпидемиологическая ситуация – распространение новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, – диктует новый уровень тяжести ожидаемого сезона гриппа 2020–2021 гг., прежде всего для пациентов групп риска. Вирусы гриппа и SARS-CoV-2 являются РНК-содержащими вирусами. Большое значение в течении инфекционного процесса в случае обоих возбудителей имеют параметры

иммунного ответа, исходно играющего роль защитного механизма, направленного на ограничение распространения вирусных частиц, но в ряде случаев принимающего крайние формы и обуславливающего повреждение клеток жизненно важных органов. В случае тяжелых форм гриппа, например птичьего гриппа А (H5N1) и А (H1N1)pdm09, возможно возникновение гиперпродукции цитокинов – «цитокинового шторма», в итоге ведущего к повреждению тканей (поражение альвеол и сосудов легких, развитие пневмонии, отека легких, остро респираторного дистресс-синдрома).

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) является одним из центральных элементов «цитокинового шторма» при гриппе [6]. Первыми цитокинами, синтезируемыми после контакта с вирусами гриппа, являются интерфероны – ИФН- α , ИФН- β (ИФН 1-го типа, образуются в дендритных клетках и альвеолярных макрофагах) и ИФН- λ (ИФН 3-го типа, образуются в эпителиоцитах дыхательных путей). ИФН 2-го типа (ИФН- γ) имеют меньшее значение и секретируются активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками [7]. Повышение уровней ФНО- α и интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) связано с рисками тяжелого повреждения легких [8]. Высокие концентрации ИЛ-6, как правило, свидетельствуют о воспалительном процессе, в то же время этот цитокин является одним из ключевых в реализации иммунного ответа и способствует выведению вируса гриппа H1N1 из организма [9, 10].

В качестве инструмента воздействия на «цитокиновый шторм» при гриппе в различное время предложены препараты, способные модифицировать пути иммунного ответа и этапы реализации воспалительных реакций: агонисты рецептора S1P1, ингибиторы циклооксигеназы, препараты с активностью против ФНО- α , агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), и антиоксиданты [6]. Клиническая эффективность данных препаратов в настоящее время не имеет однозначной доказательной базы, свидетельствующей об очевидной выгоде для пациента, в отличие от препаратов противовирусного действия и вакцинации.

При инфицировании SARS-CoV-2 принципиальное значение для прогноза также имеет выраженность воспалительного ответа пациента. У пациентов наблюдается «запаздывание» продукции ИФН 1-го типа, приводящее к цитопатическим реакциям, связанным с активной миграцией моноцитов в ткани легких и превращением в макрофаги с последующей гиперсекрецией цитокинов и хемокинов [11]. Уровень летальности пациентов с COVID-19 напрямую связан с концентрациями таких воспалительных маркеров, как С-реактивный белок, ферритин, D-димеры, ИЛ-6, 7, ФНО- α и ряд хемокинов. Картина изменения содержания цитокинов при COVID-19 схожа с синдромом активации макрофагов. Изменения клеточного иммунитета включают Т-клеточную лимфопению (преимущественно CD8+). Фармакотерапия COVID-19 в настоящее время не имеет однозначной трактовки, показатели клинической эффективности противови-

русных препаратов динамически переосмысляются, в то же время формируется новый подход, включающий механизмы воздействия на параметры иммунного ответа. Помимо дексаметазона, определенную эффективность показали моноклональные антитела, в частности блокирующие ИЛ-6 (тоцилизумаб – эффективность 75% в исследовании X. Xu и соавт. [12]; силтуксимаб – 33% в исследовании G. Gritti и соавт. [13]).

Рациональная фармакотерапия пациентов, инфицированных как вирусами гриппа, так и SARS-CoV-2, является первостепенной задачей для всех участников системы здравоохранения, решение которой невозможно без динамической оценки постоянно обновляемого массива данных, посвященного клиническо-фармакологическим характеристикам различных групп противовирусных препаратов.

Клинико-фармакологические характеристики основных групп препаратов, применяемых у пациентов с инфекцией, вызванной вирусами гриппа

Все препараты, используемые для лечения инфекции, вызванной вирусами гриппа, можно подразделить на препараты, мишени действия которых относятся исключительно к вирусу (препараты прямого противовирусного действия), и препараты, мишени действия которых могут относиться как к организму человека, так и к вирусу (сочетание иммуномодулирующего и противовирусного эффектов).

Препараты прямого действия

Производные адамантана (ингибиторы M_2 -каналов)

Производные адамантана долгое время являлись практически единственной группой классических противовирусных препаратов прямого действия: с 1966 г. использовался амантадин, с 1993 г. – римантадин; оба не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения к применению начиная с сезона гриппа 2004–2005 гг. Мишень производных адамантана – M_2 -ионный канал вируса гриппа, связывание с которым предотвращает высвобождение генома вирусного рибонуклеопротеина; для некоторых штаммов гриппа А в качестве мишеней используются этапы сборки вириона [14]. Сверхвысокие уровни резистентности вирусов гриппа к производным адамантана (резистентность штаммов H3N2 и H1N1 в 2019 г. >99%) делают невозможными их клиническое применение [14].

Ингибиторы нейраминидазы

Из двух основных поверхностных протеинов вирусов гриппа А и В, гемагглютинаина и нейраминидазы, именно последняя является основной мишенью для действия наиболее распространенных противовирусных препаратов прямого действия, объединенных в группу ингибиторов нейраминидазы (ИНА). Нейраминидаза функционирует как сиалидаза, расщепляя α -кетозидную связь, связывающую концевой остаток нейраминовой кислоты с соседним олигосахаридным фрагментом, что способствует выходу новых вирусных частиц из инфицированных клеток и их диссеминации в макроорганизме. ИНА включают осельтамивир, занамивир, перамивир,

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринич – д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУ ГКБ №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Гайдай Дмитрий Сергеевич – биолог отд. токсикологии и микробиологии, рук. исследований, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». ORCID: 0000-0002-8773-5717

Крышень Кирилл Леонидович – к.б.н., ст. науч. сотр. – рук. отд. токсикологии и микробиологии ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». ORCID: 0000-0003-1451-7716

Контактная информация:

Бутранова Ольга Игоревна – к.м.н., доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(903)376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

ланинамивир. Исходя из механизма действия ИНА являются аналогами сиаловой кислоты и способны конкурентно связываться с активным центром молекул нейраминидазы, ингибируя высвобождение новых вирусных частиц и, соответственно, снижая вирусную нагрузку [15]. Отсутствие нейраминидазы у SARS-CoV-2 лежит в основе неэффективности ИНА при COVID-19. Оценка *in vitro* противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2 осельтамивира, ланинамивира, перамивира и занамивира обнаружила его отсутствие даже при использовании наивысших концентраций [16].

Осельтамивир. Наиболее назначаемым препаратом в ряду ИНА является осельтамивир. Осельтамивира фосфат – пролекарство, его активация с образованием осельтамивира карбоксилата достигается за счет гидролиза в печени под действием карбоксилэстеразы-1 [17]. Осельтамивира карбоксилат выводится в неизменном виде почками путем канальцевой секреции с участием системы транспортеров органических анионов. Препарат обладает достаточно высоким профилем безопасности и может быть назначен беременным и новорожденным детям (старше 2 нед) [14, 18, 19].

Клиническая эффективность осельтамивира стала предметом изучения в большом числе исследований, выполненных на протяжении более 20 лет. В отношении педиатрической практики интересны результаты метаанализа, выполненного R. Malosh и соавт. (2018 г.) и включавшего 5 исследований: $n=2561$ в группе пациентов с назначенным лечением (intention-to-treat population, ИТТ) и $n=1598$ в группе инфицированных с назначенным лечением (intention-to-treat infected, ИТТИ). Результаты свидетельствовали о значительном сокращении продолжительности заболевания в популяции ИТТИ (-17,6 ч; 95% ДИ -34,7–-0,62 ч), с большей разницей в случае пациентов без астмы (-29,9 ч; 95% ДИ -53,9–-5,8 ч). Риск серьезных побочных эффектов составил 1% для осельтамивира в сравнении с 0,4% для плацебо, частота отмены препарата из-за побочных эффектов идентична в обоих случаях (1%) [18].

Систематический обзор Т. Jefferson и соавт. (2014 г.) продемонстрировал, что у взрослых пациентов осельтамивир сокращал время до первого облегчения симптомов на 16,8 ч (95% ДИ 8,4–25,1 ч, $p<0,001$) [20]; эффективность осельтамивира для профилактики обнаружила снижение риска заболевания на 55%, что меньше цифр (70%), опубликованных в более ранней работе М. Ison (2012 г.) [21]. Определенную тревогу внушают современные данные о безопасности применения осельтамивира. В обширном анализе побочных эффектов ИНА, включая осельтамивир, подтверждена его способность вызывать психоневрологические побочные эффекты, как остро на фоне применения, так с отсроченным началом [22]. Осельтамивира фосфат может оказывать прямое воздействие на центральную нервную систему, вызывая острые реакции с возможным фатальным исходом (изменение поведения, делирий, галлюцинации и угнетение дыхания), осельтамивира карбоксилат может лежать в основе развития реакций с отложенным началом; в целом данные реакции более специфичны для азиатской популяции [23]. Механизм возникновения побочных эффектов связан со способностью осельтамивира фосфата ингибировать ацетилхолиновые никотиновые рецепторы [24] и моноаминоксидазу А, воздействовать на рецепторы γ -аминомасляной кислоты и N-метил-D-аспартат-рецепторы, Ca^{2+} -каналы L-типа и Na^{+} -каналы, что может опосредовать угнетение дыхания; изменения поведения у детей могут быть связаны с воздействием осельтамивира на дофаминовые D_2 -рецепторы [25]. Оценка побочных эффектов осельтамивира на основании анализа данных системы репортирования

о побочных эффектах FDA (Food and Drug Administration) в США выявила, что на первом месте по частоте встречаемости находились психиатрические нарушения (12,2%), часто регистрировались желудочно-кишечные (11,59%), дыхательные, торакальные и медиастанальные (8,79%) эффекты, а также нарушения неврологической сферы (7,59%) [26].

Первые данные о резистентности вирусов гриппа к осельтамивиру получены во время сезона 2007–2008 гг., при этом уже к сезону 2008–2009 гг. уровень резистентности вируса гриппа А H1N1 в ряде стран (Великобритания, США, Канада) значительно вырос [1], демонстрируя в ряде исследований практически абсолютную резистентность [27]. Основой резистентности вирусов гриппа А H1N1 к осельтамивиру является прежде всего мутация H275Y, состоящая в замене гистидина на тирозин в 275-й аминокислоте нейраминидазы (филогенетическая группа нейраминидаз N1), а также мутация H274Y [28, 29]. Для нейраминидаз филогенетической группы N2 основными мутациями являются R292K (замена аргинина в 295-й аминокислоте на лизин) и E119V (замена глутаминовой кислоты на валин в 119-й аминокислоте) [30].

С учетом распространения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, необходимо отметить, что осельтамивир был одним из первых противовирусных препаратов, примененных у пациентов с COVID-19. Опубликованные работы не обнаружили значимой клинической эффективности препарата. W. Guan и соавт. [31] продемонстрирована неэффективность осельтамивира с позиций снижения частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии и реанимации, потребности в искусственной вентиляции легких и смертности пациентов (всего в исследовании 1099 пациентов, осельтамивир получали 393).

Занамивир. Это следующий широко применяемый ИНА, выпускаемый в форме порошка. Особенностью препарата является путь введения – пероральная ингаляция. Занамивир способен создавать высокие концентрации в верхних дыхательных путях (до 78% в ротоглотке), показатели для нижних дыхательных путей значительно меньше – 13% для бронхов и легких [32]. Оценка концентраций занамивира в жидкости эпителиальной выстилки при использовании различных путей введения продемонстрировала максимальные показатели именно для перорального ингаляционного пути [33]. В настоящее время широко исследуется альтернативный путь введения – внутривенный, показавший результативность при терапии тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 [34]. Минимальная системная абсорбция при ингаляционном применении (<20%) лежит в основе относительной безопасности применения занамивира: режим дозирования не требует коррекции при почечной недостаточности, печеночной недостаточности, у детей (назначается с 5 лет) и пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая эффективность занамивира оценивалась в большом числе исследований, преимущественно обсервационных.

Согласно результатам систематического обзора, включавшего в формальный анализ 26 исследований, занамивир сокращал время до первого облегчения симптомов у взрослых на 0,6 дня (95% ДИ 0,39–0,81 дня, $p<0,00001$), что соответствовало сокращению средней продолжительности симптомов с 6,6 до 6,0 дня; в педиатрической популяции данный эффект не был выражен. На риск возникновения у взрослых больных как неverified пневмонии (разница рисков 0,17%, от -0,73% до 0,70%), так и рентгенологически подтвержденной (разница рисков -0,06%, от -6,56% до 2,11%) занамивир влияния не оказывал, аналогичный результат отмечен в отношении риска пневмонии у детей (разница рисков

0,56%, от -1,64% до 1,04%). Профилактическое назначение занамивира снижало риск симптоматического гриппа [разница рисков 1,98% (95% ДИ 0,98–2,54); число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить положительный исход, – 51 (от 40 до 103)] [35]. Профиль безопасности занамивира иллюстрируют данные, полученные при анализе системы репортирования о побочных эффектах FDA в США (N. Nap и соавт., 2020 г.): на первом месте по частоте встречаемости находились общие нарушения и нарушения, связанные с путем применения препарата (12,68%), второе место разделили респираторные, торакальные, медиастинальные нарушения и патология нервной системы (по 11,11%), третье – психоневрологические нарушения (9,09%) [26]. Уровень резистентности вирусов гриппа к занамивиру остается практически на нулевом уровне [1], данные об одновременной резистентности вирусов гриппа к осельтамивиру и занамивиру базируются на анализе 14 случаев (из них 12 пациентов с иммунодефицитными состояниями), вирусы относились к штамму А (H1N1)pdm09 и несли мутацию H274Y совместно с I222R и E119D/G [36].

Перамивир (зарегистрирован FDA в 2014 г.). Это циклопентан, отличающийся по строению от прочих ИНА (в молекуле содержится карбоксилатная группа, гуанидиногруппа и липофильные боковые цепи), что приводит к более мощному взаимодействию с активным центром нейраминидазы [37]. Дополнительным фармакодинамическим преимуществом является медленная скорость диссоциации с мишенью (период полувыведения >24 ч), превосходящая таковую для осельтамивира и занамивира (период полувыведения – 1,25 ч) [38]. Согласно исследованиям *in vitro* активность перамивира против гриппа В выше, чем у осельтамивира и занамивира, что подтверждается данными о величине IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) [39], препарат также активен в отношении штаммов гриппа H5N1, H7N9 и H9N2 [37]. Предназначен для внутривенного введения, в исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость (800 мг 1 раз в день либо 400 мг 2 раза в день, 6 дней) [40].

Клиническая эффективность и безопасность представлены в нескольких систематических обзорах и метаанализах. В работе J. Lee и соавт. (2017 г.) представлены результаты сравнения перамивира с осельтамивиrom: систематический обзор и метаанализ 2 рандомизированных клинических исследований и 5 нерандомизированных наблюдательных исследований (перамивир, $n=956$, осельтамивир, $n=720$). Время до облегчения лихорадки было меньше в группе, получавшей перамивир, по сравнению с группой, получавшей осельтамивир (средняя разница – 7,17 ч; 95% ДИ -11,00–3,34). Объединенный анализ observational исследований ($n=4$) и исследований амбулаторных пациентов ($n=4$) по аналогичному параметру также продемонстрировал превосходство перамивира над осельтамивиrom (средняя разница -7,83 ч; 95% ДИ -11,81–3,84; средняя разница -7,71 ч; 95% ДИ -11,61–3,80 соответственно). Существенных отличий по таким параметрам, как смертность, продолжительность госпитализации, изменение титра вируса через 48 ч после госпитализации и частота нежелательных явлений (НЯ), между группами перамивира и осельтамивира не выявлено [41]. Метаанализ 12 публикаций ($n=2681$) свидетельствовал о превосходстве перамивира над другими ИНА (время до облегчения симптомов: средняя разница -11,214 ч, 95% ДИ -19,119–-3,310). Частота НЯ (отношение рисков – ОР 1,023, 95% ДИ 0,717–1,460) и серьезных НЯ (ОР 1,068, 95% ДИ 0,702–1,625) в группах перамивира и осельтамивира значимых отличий не имела [42]. По данным анализа сведений системы

репортирования о НЯ FDA, перамивир находится на третьем месте по частоте возникновения побочных эффектов (2,6%), уступая занамивиру (5,33%) и осельтамивиру (9,21%). Наиболее распространенные побочные эффекты включают кардиальные нарушения (9,57%), общие реакции, связанные с путем введения препарата, и сосудистые нарушения (по 9,28%), побочные эффекты со стороны нервной системы (7,25%) [26]. Резистентность к перамивиру среди вирусов гриппа А H1N1pdm09 составляет от 1,3 до 3,2%, среди вирусов гриппа А H3N2 и В <1%, для штаммов H3N2 механизмы устойчивости связаны с мутацией K189E в гемагглютинине [37].

Ланинамивир. Представляет собой новый длительно действующий препарат в группе ИНА, предназначенный для однократного ингаляционного введения. Ланинамивир обладает активностью в отношении вирусов гриппа А и В, в том числе устойчивых к осельтамивиру (действует на нейраминидазы подтипы N1–N9), особо активен против вируса А H1N1, высокопатогенных вирусов птичьего гриппа H5N1 [43, 44]. Ланинамивир октаноат – пролекарство, превращается в активный ланинамивир под действием эстераз в эпителиоцитах дыхательных путей. Период полувыведения пролекарства – 2 ч, активного ланинамивира в дыхательных путях – около 3 дней [45]. Концентрация в жидкости эпителиальной выстилки и бронхоальвеолярном лаваже остается на высоком уровне до 10 дней после однократной ингаляции 40 мг [46]. Ланинамивир может быть использован для терапии как взрослых, так и детей. Применение при беременности ($n=112$), по данным H. Minakami и соавт. (2014 г.), не сопровождалось повышенным риском выкидыша, преждевременных родов, пороков развития плода или неонатальных НЯ по сравнению популяцией беременных в целом [47].

По данным 8-летнего наблюдательного перекрестного исследования назначений ИНА при гриппе Y. Tochino и соавт. (2019 г.), ланинамивир является самым назначаемым ИНА в Японии у пациентов ≥ 10 лет, при этом в большинстве сезонов эффективность всех ИНА была сравнимой [48]. Сравнительная клиническая эффективность в педиатрической популяции (5–18 лет) оценивалась в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании (группа ланинамивира, $n=314$, группа занамивира, $n=338$). Значимых отличий между группами по средней длительности лихорадки после приема первой дозы не отмечено (логарифмический тест, $p=0,117$): в группе ланинамивира – 28,8 ч, в группе занамивира – 29,5 ч [49]. Метаанализ 9 исследований терапии гриппа и 3 по профилактике обнаружил отсутствие значимых различий в отношении облегчения лихорадки между ланинамивиrom октаноатом и осельтамивиrom (8 исследований, логарифмическое медианное время для относительных событий – $\log MRs$ 0,04, 95% ДИ -0,05–0,14; $p=0,36$), занамивиrom (4 исследования, $\log MR$ -0,01, 95% ДИ -0,12–0,11; $p=0,93$) [50]. Анализ побочных эффектов ланинамивира свидетельствует о том, что среди всех ИНА он является наиболее безопасным, по данным системы репортирования FDA, на его долю приходится всего 0,5% случаев в сравнении с 92,11% для осельтамивира, 5,33% для занамивира и 2,60% для перамивира [26]. Основная часть побочных эффектов связана с желудочно-кишечным трактом (21,43%), общими нарушениями и эффектами, связанными с путем введения препарата (8,33%), распространены нарушения со стороны нервной системы (7,14%) и сосудов (4,76%). Резистентность к ланинамивиру не является распространенным явлением, что в текущий момент связано прежде всего с локальным применением препарата в Японии. Резистентность связана с мутациями D197E вируса гриппа В и E119G в N9 подтипе

нейраминидазы, они опосредуют 15- и 150-кратный рост резистентности соответственно [51].

Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балокасавир

Балокасавир – один из последних зарегистрированных препаратов прямого действия, предназначенных для лечения гриппа (регистрация FDA – октябрь 2018 г.). Балокасавира марбоксил – пролекарство, после перорального приема гидролизует под действием эстераз с образованием активного балокасавира, оказывающего противовирусное действие за счет селективного угнетения кэп-зависимой эндонуклеазы (полимеразной кислотой эндонуклеазы) вируса гриппа, что блокирует функцию полимеразы и репликацию вирусной мРНК [52]. Особенностью фармакокинетики балокасавира является длительный период полувыведения (79,1 ч), что позволяет назначать его однократно. Высокий уровень связывания с белками плазмы (~93%), в отличие от прочих ИНА, повышает потенциал межлекарственного взаимодействия.

Клиническая эффективность и безопасность балокасавира продемонстрированы в сетевом метаанализе V. Taieb и соавт. (2019 г.), включавшем 22 исследования [53]. Для балокасавира характерно значительно меньшее время до облегчения всех симптомов по сравнению с занамивиром (разница в среднем времени до облегчения всех симптомов -19,96 ч, 95% ДИ 3,23–39,07) и плацебо (29,36 ч, 95% ДИ 15,34–45,82), для анализа использовались данные 14 исследований ($n=5403$). По отношению к ланинамивиру, осельтамивиру и перамивиру значимых отличий по данному параметру не обнаружено (6,41 ч, 95% ДИ -15,48–32,10; 6,33 ч, 95% ДИ -6,89–19,54; 7,60 ч, 95% ДИ -8,49–24,78 соответственно). Время до купирования лихорадки в случае балокасавира было значительно короче в сравнении с плацебо (разница в среднем времени до исчезновения лихорадки 19,12 ч, 95% ДИ 6,44–33,25); значимых отличий с прочими ИНА не отмечено (в анализ вошло 9 исследований, $n=3772$). Время до прекращения выделения вируса было значительно меньше для балокасавира в сравнении с занамивиром (разница в среднем времени до прекращения выделения вируса 47,00 ч, 95% ДИ 28,18–73,86), осельтамивиром (56,03 ч, 95% ДИ 33,74–87,86) и плацебо (84,04 ч, 95% ДИ 50,65–131,90), в анализ вошло 3 исследования ($n=1078$). В анализ НЯ вошло 10 исследований ($n=5628$ пациентов), риск не имел значимых отличий между занамивиром и балокасавиром (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,72–1,42), ланинамивиром и балокасавиром (1,02, 95% ДИ 0,65–1,57), осельтамивиром и балокасавиром (1,12, 95% ДИ 0,85–1,47), перамивиром и балокасавиром (1,02, 95% ДИ 0,70–1,50), балокасавиром и плацебо (1,28, 95% ДИ 0,96–1,69).

Новые данные о клинической эффективности балокасавира получены в многоцентровом наблюдательном исследовании, выполненном в период сезона гриппа 2018–2019 гг. в Японии; $n=295$: из них 111 – группа балокасавира (средний возраст $26,32 \pm 20,40$ года, min – 2, max – 72 года), 184 – группа ИНА ($21,21 \pm 22,99$ года, min – 0, max – 91 год) [54]. Среднее время до уменьшения лихорадки \pm стандартное отклонение для балокасавира составило $1,94 \pm 0,09$ дня, для ИНА – $2,35 \pm 0,08$ дня ($p=0,002$). Эффективность и безопасность балокасавира в педиатрической практике освещены в рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании ($n=173$, из них 115 – группа балокасавира, 58 – группа осельтамивира). Среднее время до облегчения всех симптомов гриппа не имело значительных отличий между группами: 138,1 ч (95% ДИ 116,6–163,2) для балокасавира и 150,0 ч (95% ДИ 115,0–165,7) для осельтамивира. Всего зарегистрированы 122 нежелательные реакции у 48,6% детей, частота была

сходной для балокасавира и осельтамивира (46,1% против 53,4% соответственно). Наиболее частыми в обеих группах были желудочно-кишечные явления (рвота/диарея): 10,4% в группе балокасавира и 17,2% в группе осельтамивира, серьезных НЯ не зарегистрировано [55]. Анализ вирусов гриппа, циркулировавших в сезон 2017–2018 гг., обнаружил, что до 0,08% вирусов являлись носителями аминокислотных замен, потенциально опосредующих резистентность к балокасавиру [56].

Активность балокасавира в отношении SARS-CoV-2 подтверждена в эксперименте *in vitro*: препарат подавлял инфицирование культуры клеток на ~29% при высокой концентрации, 50 мкМ [16].

Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравир

Фавипиравир является противовирусным препаратом, активным в отношении ряда РНК-содержащих вирусов (вирусы гриппа, риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус). Активность в отношении вирусов гриппа А и В включает штаммы, резистентные к осельтамивиру; исследования на животных моделях предполагают эффективность фавипиравира в отношении вируса Эбола, норовируса, вируса бешенства, лихорадки Ласса [57], текущие исследования оценивают его эффективность в отношении новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Механизм действия фавипиравира имеет важное отличие от ИНА и балокасавира – он выступает в роли терминатора синтеза цепей вирусной РНК, что предполагает минимизацию уровня резистентности к препарату. Фавипиравир – пролекарство, активируется внутри клеток путем рибозилирования и фосфорилирования с образованием активного метаболита фавипиравира ибифуранозил-5'-трифосфата. Активный метаболит конкурирует с пуриновыми нуклеозидами и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, вызывает ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы [58, 59]. Клиническая эффективность оценивалась в рамках анализа данных 2 проспективных исследований: 40 пациентов получили комбинированную терапию фавипиравир + осельтамивир, 128 – только осельтамивир. В группе комбинированной терапии клиническое улучшение на 14-й день было значительно, чем в группе осельтамивира (62,5% против 42,2%; $p=0,0247$). Доля неопределяемой вирусной РНК на 10-й день была выше в группе комбинированной терапии, чем в группе осельтамивира (67,5% против 21,9%; $p<0,01$) [60]. Безопасность фавипиравира продемонстрирована в обзоре, включавшем 29 исследований, из них 6 – исследования II и III фазы ($n=4299$ участников, примерно 175 человеко-лет наблюдения, препараты сравнения – осельтамивир, умифеновир, лопинавир/ритонавир, плацебо). Доля НЯ 1–4-й степени для фавипиравира составила 28,2% по сравнению с 28,4% в группах сравнения; прекращение приема фавипиравира из-за НЯ отмечалось в 1,1% по сравнению с 1,2% случаев в группах сравнения; частота серьезных НЯ – по 0,4% в обеих группах. Фавипиравир характеризовался меньшей частотой НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с препаратами сравнения (8,7% против 11,5%; $p=0,003$), но значительно большей частотой случаев гиперурикемии (5,8% против 1,3%; $p<0,0001$) [61]. Потенциально низкая способность фавипиравира к генерации резистентности у вирусов гриппа подтверждается данными исследований III фазы, не выявившими снижения чувствительности к препарату после курса его применения [62].

Эксперименты *in vitro* показали, что фавипиравир обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2,

ЕС50 составляет 61,88 мкМ [16]. Обзор клинических исследований, посвященный применению фавипиравира, обнаружил превосходство его эффекта над Арбидолом [63]. В настоящий момент проходят исследования II и III фазы, посвященные применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 [64]. В России фавипиравир, согласно временным клиническим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 9, внесен в список препаратов для этиотропной терапии [65].

Препараты с двойным механизмом действия

Ингибитор слияния, ингибитор гемагглютинина умифеновир

Умифеновир (Арбидол) – российский противовирусный препарат широкого спектра действия, имеет длительную историю применения при гриппе. Эффективность препарата в профилактике гриппа имеет документальные подтверждения начиная с эпидемии 1988–1989 гг. [66]. Арбидол у взрослых применяется с 1988 г., у детей – с 1995 г., международное непатентованное название умифеновир присвоено в 2013 г. (код АТХ – J05AX13). Механизм действия включает два основных пути – прямое противовирусное действие и иммуномодулирующий эффект в отношении организма человека. Прямое противовирусное действие может быть опосредовано взаимодействием с аминокислотными остатками и ароматическими остатками в вирусных гликопротеинах, необходимых для слияния вируса с клеткой, препарат выступает в качестве ингибитора гемагглютинина [67, 68]. Иммуномодулирующий эффект состоит в индукции синтеза ИФН в организме человека и некоторой активации макрофагов [69]. Дополнительным эффектом умифеновира, согласно недавним исследованиям, является пролонгированный антиоксидантный эффект, что может быть дополнительным преимуществом противовирусной терапии на фоне окислительного стресса [70]. Фармакокинетические характеристики с детализацией путей метаболизма у человека представлены в работе Р. Deng и соавт. (2013 г.): определены 33 метаболита, основные пути биотрансформации (сульфоксидирование, N-деметилирование диметиламина, глюкуронирование и конъюгация сульфата) и экскреции – печень и кишечник. Основной метаболит в плазме крови – сульфиниларбидол (M6-1); в моче – глюкуронидные и сульфатные конъюгаты; в кале – неизмененный умифеновир. Основной фермент, ответственный за метаболизм, – CYP3A4. Период полувыведения – $15,7 \pm 3,8$ ч [71]. В работах отечественных ученых период полувыведения составлял от 17 до 21 ч, что свидетельствует о наличии популяционных различий [72]. Данные о клинической эффективности, широко представленные в отечественных работах раннего периода, характеризуются низким уровнем достоверности. В 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования АРБИТР – A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR) – IV фазы (ноябрь 2011 – апрель 2016 г., 15 амбулаторных исследовательских центров, $n=359$, из них группа умифеновира ($n=181$) и группа плацебо ($n=178$). В группе умифеновира число случаев полного выздоровления через 96 ч составило 54,1% против 43,3% для плацебо ($p<0,05$), через 108 ч – 64,6% против 55,1% соответственно ($p<0,05$). Продолжительность интоксикационного синдрома в группе умифеновира достоверно ниже, чем в группе плацебо (77,76 ч против 88,91 ч, $p=0,013$). Частота развития осложнений в группе умифеновира значительно ниже (3,8%), чем в группе плацебо (5,62%)

[73]. Данные о безопасности препарата, полученные в исследовании АРБИТР, подтверждаются сведениями о малой токсичности препарата ($LD_{50}>4$ г/кг) [72].

Исследования *in vitro* предполагают наличие у умифеновира способности предотвращать инфицирование культуры клеток вирусом SARS-CoV-2 [16]. Клиническая эффективность в терапии COVID-19 оценивалась в систематическом обзоре и метаанализе (12 исследований, 1052 пациента), представленном D. Huang и соавт. (2020 г.) [74]. Результаты свидетельствовали об отсутствии доказательств, подтверждающих пользу применения умифеновира у пациентов с COVID-19. Временные клинические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 9 предлагают использовать умифеновир в качестве средства этиотропной терапии [65].

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) – отечественный противовирусный препарат (применяется с 2008 г.), механизм действия которого рассматривается преимущественно с позиций модуляции иммунного ответа. Применение препарата у животных на фоне заражения вирусом гриппа характеризовалось выраженным цитопротекторным действием в отношении клеток легочной ткани и снижением уровня летальности, в некоторых случаях сопоставимым с эффектом осельтамивира [75]. Иммуномодулирующий компонент действия описан для различных клеточных моделей. При заражении вирусами гриппа A/Puerto-Rico/8/34 (H1N1) (PR8wt) и его мутантом delNS1 (делеция гена NS1) альвеолярных эпителиальных клеток человека (A549) и клеток MDCK (Madin Darby canine kidney – линии клеток почки собаки) обнаружено, что препарат способен усиливать синтез ИФН-рецепторов и повышать чувствительность клеток к сигналам ИФН, ингибируемым неструктурным белком NS1 вируса гриппа, способен стимулировать выработку инфицированными клетками противовирусных эффекторных белков PKR и MxA, что приводит к устранению подавляющего эффекта вируса гриппа в отношении ИФН [76]. В исследовании клеточной модели моноцитов линии THP-1 (острый моноцитарный лейкоз) и клеток крови здоровых доноров показано, что препарат обладал эффектами, схожими с тимогеном, которые опосредовались путем стимуляции экспрессии генов эндосомальных рецепторов TLR 3, 7, 8, 9, цитоплазматических сенсоров RIG1/MDA5 и сигнальных факторов NFκB1 и MAVS [77]. Предполагается наличие прямого противовирусного действия – взаимодействие с нуклеопротеином вирусом гриппа А и В с последующим нарушением репликации [75, 78]. Ингавирин характеризуется достаточно высоким профилем безопасности, что подтверждается данными полулетальной дозы LD50, превосходящей терапевтическую дозу более чем в 3 тыс. раз. Исследования продемонстрировали отсутствие мутагенного, иммунотоксического, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного действия. Метаболизм для препарата не характерен, выводится из организма в неизменном виде кишечником (77,0%) и почками (23,0%) [79]. Клиническая эффективность и безопасность продемонстрированы в ряде работ. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности Ингавирина для экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у взрослых продемонстрировало эффективность

препарата (достоверное снижение заболеваемости среди контактных лиц на 63%, снижение риска развития ОРВ-заболеваний в 2,7 раза) [80]. Открытое проспективное сравнительное (в 2 параллельных группах) рандомизированное исследование IV фазы (167 пациентов с инфекционным обострением бронхиальной астмы, этиология: 55% – риновирус, 5% – вирусы гриппа А и В) обнаружило, что применение Ингавирина способствовало достоверному сокращению длительности лихорадки (1–2 дня), длительности и выраженности основных симптомов инфекции и частоты развития бактериальных осложнений (15%) [79].

Энисамия йодид

Энисамия йодид – низкомолекулярное соединение, производное изоникотиновой кислоты, используемое в качестве противовирусного средства, характеризующееся высокой растворимостью и низкой проницаемостью (III класс согласно Биофармацевтической классификационной системе) [81]. Единственный путь введения – внутрь, период полувыведения – 13,5–14 ч, метаболизм – в печени, выводится на 90–95% с мочой в виде метаболитов. В экспериментальных работах показано, что энисамия йодид и его вероятный активный метаболит VR17-04 могут подавлять активность синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа *in vitro*, предполагаемый механизм – прямое подавление элонгации [в исследовании использовались культура клеток MDCK и вирус гриппа A/WSN/33 (H1N1)]. A. Walker и соавт. (2020 г.) изучали активность энисамия йодид и его активного метаболита *in vitro* в отношении SARS-CoV-2: результаты обнаружили, что эффективность подавления РНК-полимеразы активным метаболитом VR17-04 сопоставима с эффективностью ремдесивира трифосфата [82].

В работе D. Cocking и соавт. (2018 г.) при инокуляции культуры дифференцированных нормальных клеток бронхиального эпителия человека вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) установлено, что энисамия йодид выражено нарушал репликации вируса гриппа, эффект подтверждался почти полным подавлением экспрессии вирусного *M*-гена, что является свидетельством подавления синтеза вирусной РНК; авторы данной работы также провели испытания *in vivo*, включавшие применение препарата в модели гриппа у хорьков, инфицированных вирусом гриппа A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), в качестве препарата сравнения использован осельтамивир, контрольная группа получала стерильный физиологический раствор с фосфатным буфером. Результаты обнаружили, что прием энисамия йодид сопровождался статистически значимым снижением титра вирусов в носовых смывах животных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [83]. Согласно опубликованным данным, энисамия йодид может подавлять репликацию вирусов гриппа А [H1N1, H3N2, H5N1 и H7N9, включая штамм, резистентный к ИНА (замена H275Y)] и В; эффективные дозы препарата в 23–64 раза ниже цитотоксических концентраций. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что нарушение синтеза вирусной РНК приводит к снижению синтеза вирусных белков, в частности к выраженному снижению геммагглютинаина. В работе D. Boltz и соавт. (2018 г.) добавление энисамия йодид к культуре дифференцированных нормальных клеток эпителия бронхов человека в течение 4 ч после инокуляции вирусом А (H1N1) приводило к более чем 100-кратному снижению титров вируса [84]. Иммуномодулирующий эффект состоит в увеличении концентрации эндогенного ИФН (ИФН- α и ИФН- γ) и ее сохранении в течение более 2 мес, ингибировании ФНО- α , повышением

числа Т-хелперов 1-го типа (Th1), увеличении активности макрофагов и оптимизации уровня лизоцима [85]. Фармакодинамические эффекты энисамия йодид включают также противовоспалительное действие, продемонстрированное в исследованиях *in vivo* на животных.

В работе I. Zupanets и соавт. (2020 г.) изучалась эффективность назального спрея энисамия йодид (10 мг/мл) у кроликов с экспериментальным риносинуситом ($n=24$), препарат сравнения – Синупрет®. Гистоморфологическое исследование выявило значительное уменьшение признаков воспаления в эпителии носовых полостей и слизистой оболочки придаточных пазух носа. Эффективность энисамия йодид не уступала препарату сравнения Синупрет® в таблетках, скорость начала действия была выше таковой для Синупрета [86]. Топическое применение энисамия йодид в модели зимозанового воспаления стопы у крыс обнаружило высокую скорость наступления антиэкссудативного эффекта, выраженность противовоспалительного действия на 30-й минуте превосходила ибупрофен в 1,5 раза, остальное время была сопоставима, что позволило авторам сделать вывод о возможном потенциале энисамия йодид для ингибирования липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты [87].

Исследование противовоспалительных эффектов энисамия йодид было предметом изучения команды ученых ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» на классической модели каррагининового отека лапы у крыс. Научно-исследовательская работа рассмотрена на биоэтической комиссии и одобрена для проведения (№ БЭК 1.13/20 от 6 апреля 2020 г., присутствовали 9 человек). Всего сформировано 5 групп по 6 самок аутбредных крыс (питомник АО «НПО «Дом фармации»»), включая группу негативного контроля (патология + 1% крахмальная взвесь), группу положительного контроля (патология + международное непатентованное наименование – МНН: ибупрофен) и 3 экспериментальные группы (патология + МНН: энисамия йодид в 3 дозах).

Индукцию острого воспаления проводили путем плантарного введения в левую тазовую конечность 100 мкл 3% раствора λ -каррагинина (Sigma-Aldrich, США). Препарат Нобазит® (МНН: энисамия йодид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг) вводили животным внутривенно (в/ж) с помощью зонда в виде суспензии таблеточной массы, приготовленной в 1% крахмальной взвеси, в 3 дозах: 17, 52 (доза, эквивалентная максимальной разовой дозе для человека с учетом метаболического коэффициента для крыс) и 156 мг/кг по схеме, учитывающей фармакокинетические параметры препарата; первое введение – за 1 ч до индукции патологии, второе – через 3 ч после инициации воспаления, третье и четвертое – на следующий день, аналогично дважды с интервалом 4 ч. Препарат положительного контроля Нурофен® Экспресс (МНН: ибупрофен, капсулы 200 мг) вводили по аналогичной схеме в/ж в виде суспензии капсульной массы в 1% крахмальной взвеси в дозе 20 мг/кг (эквивалентная разовая доза для человека с учетом метаболического коэффициента). Группе негативного контроля вводили в/ж 1% крахмальную взвесь. Животных подвергали эвтаназии через 48 ч с помощью постепенного наполнения камеры углекислым газом. Выявленность каррагинининдуцированной воспалительной реакции оценивали в динамике по объему пораженной конечности с помощью водной плетизмографии через 1, 3, 6, 24 и 48 ч после инициации воспаления, тактильную чувствительность конечности оценивали с помощью нитей фон Фрея через 5, 24 и 48 ч; сравнивали массу пораженной и «здоровой» конечностей

через 48 ч с последующим вычислением индекса реакции (%). Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) при уровне значимости $p < 0,05$.

Введение λ -каррагинина под подошвенный апоневроз задней конечности привело к развитию острого воспаления с сохранением отека и повышенной чувствительности к тактильным стимулам на протяжении 48 ч наблюдения. Ибупрофен – представитель нестероидных противовоспалительных средств – в дозе 20 мг/кг обладал значимым противовоспалительным и анальгетическим действием уже в первые временные точки наблюдения с сохранением фармакологических эффектов к концу эксперимента. Применение препарата Нобазит® (МНН: энисамия йодид) привело к дозозависимому снижению отека через 24 и 48 ч, увеличению порога болевой чувствительности через 48 ч после индукции острого воспаления с достижением статистической значимости в дозе 156 мг/кг. Эффекты, наблюдаемые через 48 ч для препарата Нобазит® в дозе 156 мг/кг, сопоставимы с действием ибупрофена. По результатам проведенного исследования удалось установить не только противовоспалительное, но и анальгетическое действие препарата Нобазит®. Разница в сроках и характере проявления эффектов, вероятно, свидетельствует о различных механизмах действия энисамия йодида и нестероидного противовоспалительного средства ибупрофена.

Клиническая эффективность энисамия йодида у человека может быть проиллюстрирована результатами недавнего проспективного рандомизированного исследования ($n=134$, сезон гриппа и ОРВИ 2018–2019 гг.) [88]. Пациенты получали энисамия йодид в сочетании с симптоматической терапией (основная группа) либо только симптоматическую терапию (контрольная группа). Первичным критерием эффективности терапии являлась оценка по шкале общей тяжести проявлений ОРВИ (Total Symptom Score, TSS) со 2-го по 4-й день, вторичные критерии включали длительность ОРВИ, выраженность лихорадки, долю пациентов с нормальной температурой тела, длительность основных клинических симптомов ОРВИ, долю пациентов с осложнениями, требующих применения антибиотиков, динамику ИФН-статуса на 6-е сутки. Результаты обнаружили, что медиана (межквартильный диапазон) средней оценки по шкале TSS в основной группе составила 4,33 (3,67–5,83), в группе сравнения – 6,0 (4,67–7,25); $p < 0,001$; продолжительность системных и местных проявлений ОРВИ достоверно меньше в основной группе ($p=0,002$ и $p=0,019$ соответственно); дополнительная терапия (назначение антибактериальных препаратов) потребовалась 2,9% пациентов основной группы против 11,9% пациентов контрольной группы. Переносимость терапии значительно лучше в группе энисамия йодида как по оценкам пациентов ($p < 0,001$), так и врачей ($p < 0,002$). Работа авторов также продемонстрировала влияние препарата на параметры интерфероновый статус пациентов: концентрации ИФН- α и ИФН- γ на последний день терапии энисамия йодидом достоверно превосходили значения контрольной группы ($p < 0,001$ в обоих случаях). НЯ, зарегистрированные у пациентов основной группы (1 острый пиелонефрит и 1 синусит) и контрольной (7 – острый бронхит, 1 – наружный отит), имели легкую степень тяжести и не связаны с получаемым лечением. Отсутствие эпизодов острого бронхита в основной группе может служить дополнительным свидетельством более высокой эффективности энисамия йодида и отражать многоплановый механизм действия, включающий, помимо противовирусного и иммуномодулирующего эффектов, потенциальный противовоспалительный. Способность препарата генерировать указанные

эффекты может способствовать борьбе с полипрагмазией: в работе авторов продемонстрирована тенденция снижения частоты применения препаратов симптоматической терапии в группе энисамия йодида в сравнении с контролем. Частота использования симптоматических препаратов имела следующую картину (основная группа против контрольной): ксилотетазолин – 25,4% против 32,5%, гексэтидин – 20,9% против 16,4%, витамин С – 17,9% против 31,3%, парацетамол – 4,5% против 1,5%, нитрофуран – по 3,0%, амброксол – 3,0% против 1,5%, ацетилцистеин – 1,5% против 9,0%, оксиметазолин – 0% против 1,5% [89].

Клиническая эффективность энисамия йодида у пациентов с COVID-19 будет оценена в рандомизированном клиническом многоцентровом исследовании III фазы «Адаптивное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО Авексима, Россия) в лечении госпитализированных больных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)», старт которого состоялся 27.10.2020.

Заключение

Основными группами противовирусных препаратов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения и Минздравом России для лечения гриппа, остаются препараты прямого противовирусного действия, ИНА, а также умифеновир. Применение римантадина и амантадина в настоящее время не рекомендовано вследствие высоких значений резистентности и распространения вируса гриппа В. Согласно обзору для клиницистов, подготовленному Центром по контролю и профилактике заболеваний (США, август 2020 г.), для терапии гриппа в сезон 2020–2021 гг. должны использоваться такие препараты, как осельтамивир, занамивир, перамивир и балоксавир [89]. Временные методические рекомендации по лекарственной терапии ОРВИ в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 [90] в качестве препаратов прямого противовирусного действия рекомендуют ИНА, умифеновир, энисамия йодид, римантадин, а также препараты с иммуномодулирующим эффектом (ИФН и индукторы ИФН). Тяжесть течения как гриппа, так и COVID-19 во многом определяется параметрами избыточной воспалительной реакции, что указывает на необходимость применения противовоспалительных препаратов наряду с препаратами противовирусного действия. Перспективной дополнительной фармакотерапевтической опцией в данном случае может служить энисамия йодид, препарат, продемонстрировавший эффективность при гриппе в клинических исследованиях, механизм действия которого, согласно полученным данным, включает как прямое противовирусное действие, так и противовоспалительную активность. Возможная эффективность данного препарата у пациентов с COVID-19 будет продемонстрирована в результатах клинического исследования III фазы (старт – 27.10.2020, окончание – 10.06.2021) [91].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Заявленное в рамках обзора доклиническое исследование противовоспалительных свойств энисамия йодида, выполненное сотрудниками ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» (Д.С. Гайдай, К.Л. Крышень) на классической модели каррагининового

отека лапы у крыс осуществлено при финансовой поддержке ОАО «Авексима». Собственно обзор противовирус-

ных препаратов выполнен при отсутствии какой-либо финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1201-08. doi: 10.1007/s10096-020-03840-9
- Dawood FS, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2019–20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness – United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:177-82. doi: 10.15585/mmwr.mm6907a1
- Duwe S. Influenza viruses – antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis.* 2017;5:Doc04. doi: 10.3205/id000030
- Esposito S, Molteni CG, Colombo C, et al. Oseltamivir-induced resistant pandemic A/H1N1 influenza virus in a child with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Virol.* 2010;48(1):62-5. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.019
- Hurt AC, Ernest J, Deng YM, et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res.* 2009;83(1):90-3. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.03.003
- Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):541-50. doi: 10.1007/s00281-017-0636-y
- Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system. *Virus Res.* 2015;209:11-22. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.003
- La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(2):85-92. doi: 10.1038/sj.icb.7100026
- Oshansky CM, Gartland AJ, Wong SS, et al. Mucosal immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):449-62. doi: 10.1164/rccm.201309-1616OC
- Dienz O, Rud J, Eaton S, et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol.* 2012;5:258-66. doi: 10.1038/mi.2012.2
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
- Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *Preprint at medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.01.20048561
- Toots M, Plempner RK. Next-generation direct-acting influenza therapeutics. *Transl Res.* 2020;220:33-42. doi: 10.1016/j.trsl.2020.01.005
- Davidson S. Treating Influenza Infection, From Now and Into the Future. *Front Immunol.* 2018;9:1946. doi: 10.3389/fimmu.2018.01946
- Wang X, Cao R, Zhang H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:28. doi: 10.1038/s41421-020-0169-8
- Gibiasky L, Ravva P, Parrott NJ, et al. Mechanistic Population Pharmacokinetic Model of Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Accounting for Physiological Changes to Predict Exposures in Neonates and Infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(1):126-35. doi: 10.1002/cpt.1791
- Malosh R, Martin E, Heikkinen T, et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1492-500. doi: 10.1093/cid/cix1040
- Chambers CD, Johnson D, Xu R, et al.; OTIS Collaborative Research Group. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1487-93. doi: 10.1002/bdr2.1566
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545
- Ison MG. Clinical use of approved influenza antivirals: therapy and prophylaxis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;7:7-13. doi: 10.1111/irv.12046
- Hama R, Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):148-60. doi: 10.1111/ane.12629
- Nakamura K, Schwartz BS, Lindegårdh N, et al. Possible neuropsychiatric reaction to high-dose oseltamivir during acute 2009 H1N1 influenza A infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):e47-9. doi: 10.1086/651166
- Muraki K, Hatano N, Suzuki H, et al. Oseltamivir blocks human neuronal nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(2):87-95. doi: 10.1111/bcpt.12290
- Suzuki M, Masuda Y. Effect of a neuraminidase inhibitor (oseltamivir) on mouse jump-down behavior via stimulation of dopamine receptors. *Biomed Res.* 2008;29(5):233-8. doi: 10.2220/biomedres.29.233
- Han N, Oh JM, Kim IW. Assessment of adverse events related to anti-influenza neuraminidase inhibitors using the FDA adverse event reporting system and online patient reviews. *Sci Rep.* 2020;10(1):3116. doi: 10.1038/s41598-020-60068-5
- Hurt AC. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2014;8:22-9. doi: 10.1016/j.coviro.2014.04.009
- Kim HM, Lee N, Kim MS, et al. Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza virus isolates from immunocompromised patients in the Republic of Korea. *Virol J.* 2020;17(1):94. doi: 10.1186/s12985-020-01375-1
- Li TC, Chan MC, Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza. *Viruses.* 2015;7(9):4929-44. doi: 10.3390/v7092850
- Gillman A, Muradrasoli S, Söderström H, et al. Resistance mutation R292K is induced in influenza A(H6N2) virus by exposure of infected mallards to low levels of oseltamivir. *PLoS One.* 2013;8(8):e71230. doi: 10.1371/journal.pone.0071230
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Cass LM, Brown J, Pickford M, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(Suppl. 1):21-31. doi: 10.2165/00003088-199936001-00003
- Shelton MJ, Lovern M, Ng-Cashin J, et al. Zanamivir pharmacokinetics and pulmonary penetration into epithelial lining fluid following intravenous or oral inhaled administration to healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5178-84. doi: 10.1128/AAC.00703-11
- Torti C, Mazzitelli M, Longhini F, et al. Clinical outcomes of patients treated with intravenous zanamivir for severe influenza A(H1N1)pdm09 infection: a case report series. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):858. doi: 10.1186/s12879-019-4530-1
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2547. doi: 10.1136/bmj.g2547
- Abed Y, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx105. doi: 10.1093/ofid/ofx105
- Alame MM, Massaad E, Zaraket H. Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections. *Front Microbiol.* 2016;7:450. doi: 10.3389/fmicb.2016.00450

38. Bantia S, Arnold CS, Parker CD, et al. Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. *Antiviral Res.* 2006;69:39-45. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.10.002
39. Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against clinical isolates of influenza virus in the Japanese 2012–2013 season. *J Infect Chemother.* 2015;21(1):39-42. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.030
40. Saisho Y, Ishibashi T, Fukuyama H, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous peramivir, neuraminidase inhibitor of influenza virus, in healthy Japanese subjects. *Antivir Ther.* 2017;22(4):313-23. doi: 10.3851/IMP3104
41. Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):778-85. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.778
42. Chen JY, Wei SK, Lai CC, et al. A Meta-Analysis Comparing the Efficacy and Safety of Peramivir with Other Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):63. doi: 10.3390/medicina56020063
43. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long-acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza. *Antivir Chem Chemother.* 2010;21(2):71-84. doi: 10.3851/IMP1688
44. Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011–2012 influenza season. *J Infect Chemother.* 2014;20(2):81-5. doi: 10.1016/j.jiac.2013.07.013
45. Yoshihara K, Ishizuka H, Kubo Y. Population pharmacokinetics of laninamivir and its prodrug laninamivir octanoate in healthy subjects and in adult and pediatric patients with influenza virus infection. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(5):416-26. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-115
46. Ishizuka H, Toyama K, Yoshida S, et al. Intrapulmonary distribution and pharmacokinetics of laninamivir, a neuraminidase inhibitor, after a single inhaled administration of its prodrug, laninamivir octanoate, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3873-8. doi: 10.1128/AAC.06456-11
47. Minakami H, Kubo T, Nakai A, et al. Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1084-7. doi: 10.1002/pds.3684
48. Tochino Y, Yoshii N, Fujioka M, et al. Effect of four neuraminidase inhibitors on influenza in Osaka, Japan: An eight-year survey. *J Gen Fam Med.* 2019;21(1):18-23. doi: 10.1002/jgf2.286
49. Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011–2012 season. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(2):151-8. doi: 10.1111/irv.12147
50. Higashiguchi M, Matsumoto T, Fujii T. A meta-analysis of laninamivir octanoate for treatment and prophylaxis of influenza. *Antivir Ther.* 2018;23(2):157-65. doi: 10.3851/IMP3189
51. McKimm-Breschkin JL, Barrett S. Neuraminidase mutations conferring resistance to laninamivir lead to faster drug binding and dissociation. *Antiviral Res.* 2015;114:62-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.004
52. Ng KE. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the Treatment Of Acute Uncomplicated Influenza. *P T.* 2019;44(1):9-11. PMID: 30675086
53. Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1355-64. doi: 10.1080/03007995.2019.1584505
54. Yoshii N, Tochino Y, Fujioka M, et al. The Comparison of the Efficacy of Baloxavir and Neuraminidase Inhibitors for Patients with Influenza A in Clinical Practice. *Intern Med.* 2020;59(12):1509-13. doi: 10.2169/internalmedicine.4117-19
55. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):700-5. doi: 10.1097/INF.0000000000002747
56. Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017–2018. *Antiviral Res.* 2020;175:104718. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104718
57. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
58. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):242-7. doi: 10.1002/cpt.1844
59. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63. doi: 10.2183/pjab.93.027
60. Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1688-98. doi: 10.1093/infdis/jiz656
61. Pilkington V, Pepperell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020;6(2):45-51. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
62. Takashita E, Ejima M, Ogawa R, et al. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res.* 2016;132:170-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.007
63. Li H, Yang L, Liu FF, et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19 in China. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;1-8. doi: 10.1038/s41401-020-0438-y
64. Nittari G, Pallotta G, Amenta F, Tayebati SK. Current pharmacological treatments for SARS-COV-2: A narrative review. *Eur J Pharmacol.* 2020;882:173328. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173328
65. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v%29.pdf?1603788097
66. Kotey E, Lukosaityte D, Quaye O, et al. Current and Novel Approaches in Influenza Management. *Vaccines (Basel).* 2019;7(2):53. doi: 10.3390/vaccines7020053
67. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
68. Одноров А.И., Гребенникова Т.В., Плетенева Т.В. Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(1):83-91 [Odnorovov AI, Grebennikova TV, Pleteneva TV. Specific Influenza Therapy: Current State and Prospects (Review). *Drug Development & Registration.* 2020;9(1):83-91 (In Russ.)]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-83-91
69. Silin DS, Lyubomska OV, Ershov FI, et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr Pharm Des.* 2009;15(11):1238-47. doi: 10.2174/138161209787846847
70. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, et al. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules.* 2020;25(7):1577. doi: 10.3390/molecules25071577
71. Deng P, Zhong D, Yu K, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1743-55. doi: 10.1128/AAC.02282-12
72. Шамшева О.В., Молочкова О.В. Спектр применения отечественного противовирусного препарата в педиатрии. *Детские инфекции.* 2015;14(4):26-30 [Shamsheva OV, Molochkova OV. The Range of Application of Domestic Antiviral Drug in Pediatrics. *Children Infections.* 2015;14(4):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-26-30
73. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АР-БИТР). *Терапевтический архив.* 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(3):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000127
74. Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26256. doi: 10.1002/jmv.26256
75. Zarubae VV, Garshinina AV, Kalinina NA, et al. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in in Vivo Experiments. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(12):1518-34. doi: 10.3390/ph4121518

76. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016;21(4):196-205 [Aschacher T, Krokhin A, Kuznetsova I, et al. Effect of the antiviral drug Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(4):196-205 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205
77. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. и др. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирин и тимоген. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(1):60-6 [Sokolova TM, Poloskov VV, Shuvalov AN, et al. Signaling TLR/RLR-mechanisms of immunomodulating action of ingavirin and thymogen preparations. *Rus J Biother*. 2019;18(1):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-60-66
78. Nicholson EG, Munoz FM. A Review of Therapeutics in Clinical Development for Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Children. *Clin Ther*. 2018;40(8):1268-81. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.06.014
79. Дзюблик А.Я., Симонов С.С., Ячник В.А. Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ. *Пульмонология*. 2013;(6):43-50 [Dzyublik AY, Simonov SS, Yachnik VA. Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI). *Pulmonologiya*. 2013;(6):43-50 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-765-775
80. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®. *Пульмонология*. 2012;(4):62-9 [Shuldyakov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, et al. Clinical and epidemiological efficacy of antiviral drug Ingavirin. *Pulmonologiya*. 2012;(4):62-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-62-69
81. Haltner-Ukomadu E, Gureyeva S, Burmaka O, et al. In Vitro Bioavailability Study of an Antiviral Compound Enisamium Iodide. *Sci Pharm*. 2018;86(1):3. doi: 10.3390/scipharm86010003
82. Walker AP, Fan H, Keown JR, et al. Enisamium is a small molecule inhibitor of the influenza A virus and SARS-CoV-2 RNA polymerases. Preprint. *bioRxiv*. 2020;2020.04.21.053017. doi: 10.1101/2020.04.21.053017
83. Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, et al. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta Virol*. 2018;62(2):191-5. doi: 10.4149/av_2018_211
84. Boltz D, Peng X, Muzzio M, et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. *Antivir Chem Chemother*. 2018;26:2040206618811416. doi: 10.1177/2040206618811416
85. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):105-9 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Volchkova EV, et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):105-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000454
86. Zupanets I, Zhulai T, Shebeko S, et al. Histomorphological Study of a New Nasal Spray with Anti-inflammatory Properties Efficacy in Rabbits with Rhinosinusitis. *Med Arch*. 2020;74(1):8-13. doi: 10.5455/med-darh.2020.74.8-13
87. Zhulai TS. The preclinical study of a new nasal spray with the anti-inflammatory properties: the effect on the leukotriene-induced inflammation. *Clin Pharm*. 2018;22(4):27-33. doi: 10.24959/cphj.18.1473
88. Лиознов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Зубкова Т.Г., Шахланская Е.В. Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):50-5 [Lioznov DA, Karnaukhova EJ, Zubkova TG, Shakhanskaya EV. Evaluation of the effectiveness of ARVI treatment regimen including etiotropic (enisamium iodide) and symptomatic treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):50-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000572
89. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
90. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf
91. Available from: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/600-27.10.2020.html>

Поступила 03.12.2020

