

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru

WWW-страница:

www.roscardio.ru

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2011 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition

Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197— для индивидуальных подписчиков
20847 — для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (499) 323 53 88; факс (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

**Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 6 раз в год

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.11 N 2'2012

Основан в 2002 г.

Том 11

2'2012

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора
А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера
И.Е. Чазова (Москва)

Ответственный секретарь
Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии
С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Ю.А. Васюк (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задионченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)
В.Л. Габинский (Атланта, США)
В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

Ответственный за перевод
О.В. Вихирева (Москва)

Редактор
Н.В. Киселева (Москва)

Корректор
Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка
В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая статья

Альфонсо Ф., Тиммис А., Пинто Ф. Дж., Амброзио Дж., Эктор К., Кулаковски П., Вардас П., от имени Редакторской рабочей группы ЕОК
Требования национальных кардиологических журналов Европейского Общества Кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Олимпиева С. П., Киликовский В. В.

Взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертензии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом

Бронский В. И., Лапанов П. С.

Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией

Иванов А. П., Эльгардт И. А., Ростороцкая В. В.
Особенности циркадного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне, в зависимости от увеличения массы тела

Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М., Буложенко Н. А.

Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности II функционального класса у пациентов с артериальной гипертензией

Мельникова Л. В.

Изменения структурно-функциональных свойств плечевых артерий у больных артериальной гипертензией при лечении ингибитором ангиотензин-превращающего фермента

Ишемическая болезнь сердца

Шугушев З. Х., Таричко Ю. В., Васюк Ю. А.
Результаты применения различных тактик при “одноственом” эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца с бифуркационными поражениями коронарных артерий

Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Гофман Е. А., Лерман О. В., Мазаев В. П., Деев А. Д.

Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Инфаркт миокарда

Никишин А. Г., Курбанов Р. Д., Пирназаров М. М.
Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных в центрально-азиатском регионе

Contents

Editorial articles

Alfonso F., Timmis A., Pinto F. J., Ambrosio G., Ector H., Kulakowski P., Vardas P., on behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force
Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology national cardiovascular journals

Original articles

Arterial hypertension

Zhernakova Yu. V., Chazova I. E., Olimpieva S. P., Kiliukovskyi V. V.

Severity of carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension stage, and lipid profile in patients with metabolic syndrome

Bronskiy V. I., Lapanov P. S.

Life event perception, psychological coping, and psychotherapeutic correction of blood pressure in patients with arterial hypertension

Ivanov A. P., Elgardt I. A., Rostorotskaya V. V.
Circadian blood pressure rhythm and increased body weight in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome

Kanorskyi S. G., Tregubov V. G., Pokrovskiy V. M., Bulozhenko N. A.

Treatment optimisation in patients with functional Class II chronic heart failure and arterial hypertension

Melnikova L. V.

ACE inhibitor effects of brachial artery structure and function in patients with arterial hypertension

Coronary heart disease

Shugushev Z. Kh., Tarichko Yu. V., Vasyuk Yu. A.
Different tactics of single-stent endovascular treatment among coronary heart disease patients with coronary artery bifurcation lesions

Martsevich S. Yu., Tolpygina S. N., Malysheva A. M., Polyanskaya Yu. N., Hofmann E. A., Lerman O. V., Mazaev V. P., Deev A. D.

Role of selected parameters and integral indices of treadmill test in the assessment of complication risk among patients with chronic coronary heart disease

Myocardial infarction

Nikishin A. G., Kurbanov R. D., Pirnazarov M. M.
Hospital admission time and acute myocardial infarction outcomes in elderly patients from Central Asia

Михин В. П., Кольцова О. Н.

Эффективность милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда

57

Mikhin V. P., Koltsova O. N.

Mildronate effectiveness in post-hospital rehabilitation of patients with myocardial infarction

Хроническая сердечная недостаточность

Ускач Т. М., Кочетов А. Г., Терещенко С. Н.

Дифференцированный подход к выбору β-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией

62

Chronic heart failure

Uskach T. M., Kochetov A. G., Tereschenko S. N.

Differential approach in selecting beta-adrenoblocker therapy for patients with chronic heart failure and anaemia

Смежные проблемы кардиологии

Наумов А. В., Вышиванюк В. А., Верткин А. Л.

Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в пародонте у молодых людей с никотиновой зависимостью

70

Interdisciplinary problems in cardiology

Naumov A. V., Vyshivanyuk V. A., Vertkin A. L.

Endothelial dysfunction and periodontal hemodynamic disturbances in young patients with nicotine dependence

Мнение по проблеме

Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н.

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска

76

Opinion upon problem

Katamadze N. O., Berstein L. L., Grishkin Yu. N.

Subclinical atherosclerosis diagnostics as a component of a modern strategy for cardiovascular risk stratification

Кириченко Л. Л., Овсянников К. В., Федосеев А. Н., Шкляр А. М., Королев А. П.

Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции

85

Kirichenko L. L., Ovsyannikov K. V., Fedoseev A. N., Shklyarov A. M., Korolev A. P.

Metabolic syndrome as a clinical manifestation of endothelial dysfunction

Оганов Р. Г., Трущелёв С. А.

Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности

90

Oganov R. G., Trushchelev S. A.

Scientometric approaches to the analysis of research results

Лекция

Александров А. А.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи

96

Lecture

Alexandrov A. A.

Cardiovascular prevention from childhood: challenges and successes

Информация

Московский международный Форум кардиологов 14-15 июня 2012 г, г. Москва

104

Information

Moscow International Forum of Cardiologists June 14-15th 2012, Moscow

Требования национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов

Fernando Alfonso MD PhD FESC^{*1}, Adam Timmis MD PhD FESC², Fausto J. Pinto MD PhD FESC³, Giuseppe Ambrosio MD PhD FESC⁴, Hugo Ector MD PhD FESC⁵, Piotr Kulakowski MD PhD FESC⁶, Panos Vardas MD PhD FESC⁷, от имени Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов.

Раскрытие потенциального (возможного) конфликта интересов (КИ) в биомедицинских журналах призвано обеспечить надежность и прозрачность научного процесса. Тем не менее, большинство журналов не уделяют должного внимания систематическому, последовательному решению проблемы раскрытия КИ. В последние годы, благодаря совместным усилиям редакторов биомедицинских журналов, были разработаны единые механизмы уведомления о КИ. В настоящей статье подробно изложена точка зрения редакторов биомедицинских журналов на проблему КИ. Кроме того, представлены результаты выполненного с помощью стандар-

тизованного вопросника исследования, которое оценивало существующие требования в отношении раскрытия КИ и их практическое внедрение в национальных кардиологических журналах Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: конфликт интересов, раскрытие, редакционная этика, журналы.

Поступила 05/01–2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 4–12

¹Chairman Editors' Network; ²Editor-in-Chief, Heart; ³Editor-in-Chief, Revista Portuguesa de Cardiologia; ⁴Nucleus Member Editors' Network; ⁵Editor-in-Chief, Acta Cardiologica; ⁶Editor-in-Chief, Kardiologia Polska; ⁷Editor-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology.

Редакторская рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК):

Loizos Antoniadis MD¹, Mansoor Ahmad MD², Eduard Apetrei MD³, Kaduo Arai MD⁴, Jean-Yves Artigou MD⁵, Michael Aschermann MD⁶, Michael Böhm MD⁷, Leonardo Bolognese MD⁸, Raffaele Bugiardini MD⁹, Ariel Cohen MD¹⁰, Istvan Edes MD¹¹, Joseph Elias MD¹², Javier Galeano MD¹³, Eduardo Guarda MD¹⁴, Habib Haouala MD¹⁵, Magda Heras MD¹⁶, Christer Höglund MD¹⁷, Kurt Huber MD¹⁸, Ivan Hulin MD¹⁹, Mario Ivanusa MD²⁰, Rungroj Kittayaphong MD²¹, Chi-Tai Kuo MD²², Chu-Pak Lau MD²³, Victor A. Lyusov MD²⁴, Germanas Marinskis MD²⁵, Manlio F Márquez MD²⁶, Izet Masic MD²⁷, Luiz Felipe Pinho Moreira MD²⁸, Alexander Mrochek MD²⁹, Rafael G. Oganov MD^{30,31}, Dimitar Raev MD³², Mamanti Rogava MD³³, Olaf Rødevand MD³⁴, Vedat Sansoy MD³⁵, Hiroaki Shimokawa MD³⁶, Valentin A. Shumakov MD³⁷, Carlos Daniel Tajer MD³⁸, Ernst E. van der Wall MD³⁹, Christodoulos Stefanadis MD⁴⁰, Jørgen Videbæk MD⁴¹, Thomas F. Lüscher MD⁴².

¹Editor-in-Chief, Cyprus Heart Journal; ²Editor-in-Chief, Pakistan Heart Journal; ³Editor-in-Chief, Romanian Journal of Cardiology; ⁴Editor-in-Chief, Avances Cardiológicos; ⁵Editor-in-Chief, Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique; ⁶Editor-in-Chief, Cor et Vasa; ⁷Editor-in-Chief, Clinical Research in Cardiology; ⁸Editor-in-Chief, Giornale Italiano Di Cardiologia; ⁹Editor-in-Chief, Journal of Cardiovascular Medicine; ¹⁰Editor-in-Chief, Archives of Cardiovascular Diseases; ¹¹Editor-in-Chief, Cardiologia Hungarica; ¹²Editor-in-Chief, Heart News; ¹³Editor-in-Chief, Journal of the Paraguayan Society of Cardiology; ¹⁴Editor-in-Chief, Revista Chilena de Cardiologia; ¹⁵Editor-in-Chief, Cardiologie Tunisienne; ¹⁶Editor-in-Chief, Revista Española de Cardiologia; ¹⁷Editor-in-Chief, Svensk Cardiology; ¹⁸Editor-in-Chief, Journal für Kardiologie; ¹⁹Editor-in-Chief, Cardiology Letters/Kardiología; ²⁰Editor-in-Chief, Kardio List; ²¹Editor-in-Chief, Thai Heart Journal; ²²Editor-in-Chief, Acta Cardiologica Sinica; ²³Editor-in-Chief, Journal of the Hong Kong College of Cardiology; ²⁴Editor-in-Chief, Russian Cardiology Journal; ²⁵Editor-in-Chief, Seminars in Cardiovascular Medicine; ²⁶Editor-in-Chief, Archivos de Cardiología de México; ²⁷Editor-in-Chief, Medical Archives; ²⁸Editor-in-Chief, Arquivos Brasileiros de Cardiologia; ²⁹Editor-in-Chief, Cardiology in Belarus; ³⁰Editor-in-Chief, Cardiovascular Therapy and Prevention; ³¹Editor-in-Chief, Rational Pharmacotherapy in Cardiology; ³²Editor-in-Chief, Bulgarian Cardiology; ³³Editor-in-Chief, Cardiology and Internal Medicine XXI; ³⁴Editor-in-Chief, Hjerteforum; ³⁵Editor-in-Chief, Archives of the Turkish Society of Cardiology; ³⁶Editor-in-Chief, Circulation Journal; ³⁷Editor-in-Chief, Ukrainian Journal of Cardiology; ³⁸Editor-in-Chief, Revista Argentina de Cardiologia; ³⁹Editor-in-Chief, Netherlands Heart Journal; ⁴⁰Editors-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology; ⁴¹Editor-in-Chief, Cardiologisk Forum; ⁴²Editor-in-Chief, Kardiovaskuläre Medizin.

Эта совместная публикация подготовлена при участии всех заинтересованных национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов.

В основе научного процесса лежат принципы взаимного доверия и надежности [1–5]. Научное сообщество требует соблюдения высоких этических стандартов как при выполнении биомедицинских исследований, так и при публикации научного материала [1–5]. За последнее десятилетие нашла

признание важность раскрытия конфликта интересов (КИ) как ведущего фактора, определяющего надежность научного процесса. Наличие КИ у авторов или спонсоров может привести к системным ошибкам на этапах дизайна исследований, анализа данных и интерпретации

*Адрес для переписки:

Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Interventional Cardiology. Cardiovascular Institute. Clinico San Carlos University Hospital. Plaza de Cristo Rey. Ciudad Universitaria. Madrid. Spain.
Tel: +34 91 549 4082, Fax: +34 91 330 3289, Email: falff@hotmail.com

результатов. Таким образом, раскрытие КИ позволяет читателям объективно судить о значимости и возможных последствиях этого конфликта. Авторы несут ответственность за полное раскрытие потенциального КИ. Скрытие КИ подрывает доверие медицинских работников, исследователей и общества в целом к рецензируемой медицинской литературе [6–10].

По мнению Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов — ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), КИ присутствует, когда авторы (либо организации, представляемые авторами), рецензенты или редакторы имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые непозволительным образом влияют на их действия [1, 11, 12]. Возможность для КИ существует независимо от того, считает ли человек, что эти взаимоотношения влияют на его/ее научные суждения или нет. Помимо финансовых взаимоотношений, к КИ могут приводить личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальное увлечение. Для предотвращения двусмысленности авторы должны четко указывать, присутствует ли КИ. Редакторы должны публиковать данную информацию, если она может повлиять на оценку материалов рукописи [1, 11, 12].

Как правило, биомедицинские журналы придерживаются стандартных правил по раскрытию КИ. В последнее время рядом организаций были подготовлены специальные рекомендации и руководства в отношении раскрытия КИ с целью дальнейшего повышения прозрачности и целостности научного процесса [1–10]. Тем не менее, вследствие постоянно возрастающей сложности финансирования биомедицинских журналов, редакторам все труднее становится обеспечить адекватное раскрытие всех источников финансовой поддержки. Политика раскрытия КИ различается в разных журналах. Это может привести к ситуации, когда информация о КИ, представленная одним и тем же автором в различные журналы, отличается, что подрывает доверие читателей [11, 12]. С целью разрешения подобных проблем, ICMJE был рекомендован единый механизм раскрытия КИ. В октябре 2009г была представлена единая электронная форма уведомления о КИ [11, 12].

Целью Редакторской рабочей группы Европейского Общества Кардиологов, ESC (European Society of Cardiology) является распространение и внедрение высоких стандартов редакторской деятельности в кардиологических журналах национальных обществ кардиологов (НКЖ) [13–16]. В настоящей статье подробно обсуждается проблема КИ и рассматриваются соответствующие требования НКЖ и их практическое внедрение.

Исследование, посвященное конфликту интересов

Для оценки состояния проблемы КИ и существующих требований по раскрытию КИ в НКЖ, был подготовлен подробный, структурированный и стандартизованный Интернет-вопросник. Этот вопросник освещал

все аспекты редакционной работы, связанные с КИ. В поисковой базе PubMed был выполнен поиск ранее опубликованных (2005–2010 гг) материалов по проблеме КИ, с помощью поисковых терминов: «конфликт интересов», «конкурирующие интересы» и «раскрытие». Найденные публикации были использованы для выявления различных аспектов КИ. Компоненты вопросника были утверждены после обсуждения членами правления Редакторской рабочей группы. Из окончательной версии вопросника был удален ряд дублирующихся и неоднозначных вопросов. В целом, вопросник содержит 48 вопросов, относящихся к трем основным разделам — деятельности авторов, рецензентов и редакторов. Для каждого из этих разделов участники исследования могли представить свои комментарии. Участников исследования активно приглашали высказываться по поводу разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ.

В июне 2010г Интернет-вопросник был отправлен из Европейского Дома Сердца, штаб-квартиры ESC, всем главным редакторам НКЖ. При повторной рассылке (июль 2010 г) вопросник был отправлен национальным обществам кардиологов. Главные редакторы НКЖ лично приглашались заполнить вопросник. В письме-приглашении предлагалось организовать заседание с участием главного редактора, заместителей редактора и отвечающих за переписку сотрудников редакции, для предварительного коллегиального обсуждения ответов на вопросы. В письме-приглашении содержалась Интернет-ссылка, с помощью которой главные редакторы могли принять участие в исследовании. При отсутствии ответа главных редакторов, письмо-приглашение направляли в соответствующее национальное общество кардиологов. Почтовая рассылка писем выполнялась по мере необходимости. При отсутствии ответа НКЖ после пяти писем-напоминаний в течение года, такие журналы рассматривались как не участвовавшие в исследовании.

Полученная информация была тщательно проанализирована сотрудниками Европейского Дома Сердца и членами правления Редакторской рабочей группы ESC. Активно выявлялись пропущенные, неправдоподобные и ошибочные данные. При необходимости, соответствующая информация уточнялась у редакторов НКЖ. В настоящей публикации представлены общие результаты, без раскрытия данных отдельных журналов.

Результаты исследования проблемы конфликта интересов в национальных кардиологических журналах

В целом, в исследовании приняли участие 46 журналов. Из них 35 являлись НКЖ, в то время как остальные 11 журналов были изданиями ассоциированных кардиологических обществ. Таким образом, отклик на исследование составил 83% для НКЖ (35/42) и 58% (11/19) для журналов ассоциированных кардиологических обществ. НКЖ различаются между собой по целям и задачам, формату и научному содержанию [13]. Некоторые редакторы НКЖ отказались принять участие в исследовании, поскольку,

Существующие правила НКЖ в отношении раскрытия авторского КИ

- 1) Журнал имеет специальные правила по раскрытию авторского КИ: 20/45 (44%)
При наличии соответствующих правил, они разъясняются:
а) в требованиях для авторов: 19/20 (95%)
б) в специальных формах представления рукописи к печати: 12/19 (63%)
- 2) Журнал приводит определение различных видов КИ: 6/45 (13%)
- 3) Журнал приводит примеры различных видов КИ: 5/45 (11%)
- 4) Приводится более подробное разъяснение отдельных видов КИ, в соответствии с определением журнала: 9/45 (20%)
При наличии подобного разъяснения, оно приводится:
а) для финансового КИ: 8/9 (89%)
б) для некоммерческого КИ: 2/9 (22%)
- 5) Редакторы придерживаются политики раскрытия любого возможного КИ, даже незначительного и не имеющего прямого отношения к представляемой рукописи: 13/44 (30%)
- 6) Редакторы придерживаются политики раскрытия только значимого КИ, который имеет непосредственное отношение к представляемой рукописи: 19/42 (45%)
- 7) Осуществляемое третьей стороной финансирование научно-исследовательского учреждения, которое представляют авторы статьи, также рассматривается в качестве возможного КИ: 8/42 (19%)
- 8) Уточняется, какие финансовые взаимоотношения с участием членов семей авторов подлежат раскрытию: 4/44 (9%)
- 9) Авторы уведомляют о КИ в свободной форме: 29/40 (73%)
- 10) Авторы должны представить письменное подтверждение раскрытия возможного КИ: 18/44 (41%)
При представлении письменного подтверждения, оно подписывается:
а) лишь автором, ведущим переписку, либо ответственным за рукопись: 10/18 (55%)
б) каждым автором: 6/18 (33%)
- 11) Раскрытие авторского КИ требуется для всех видов представляемых статей: 23/44 (52%)
- 12) Для подтверждения точности данных о раскрытии авторского КИ разработаны специальные правила: 6/44 (14%)
- 13) В особых случаях (например, в ответ на жалобы рецензентов или читателей) от авторов требуется дополнительное разъяснение в отношении раскрытого либо нераскрытого КИ: 27/41 (66%)
- 14) Для разрешения проблемных ситуаций, когда авторы не раскрыли КИ в опубликованной статье, разработаны специальные правила: 11/45 (24%)
- 15) С целью ограничения публикации рукописей с очевидным КИ разработаны специальные правила: 10/44 (23%)
- 16) Журнал публикует данные о КИ у всех авторов каждой из публикуемых статей: 13/40 (33%)
- 17) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение о необходимости публикации данных об авторском КИ: 23/43 (53%)
- 18) Если информация об авторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 21/46 (46%)

Примечание: представленные данные были получены от 46 журналов, заполнивших вопросник. Для каждого вопроса указано число журналов, ответивших на него; не все журналы ответили на каждый вопрос; КИ – конфликт интересов.

по их мнению, проблемы КИ не имели отношения к деятельности их изданий (отсутствие оригинальных статей либо научного содержания, небольшой формат и т.д.; данные не представлены).

В таблице 1 отражены основные результаты, касающиеся КИ авторов. Почти половина всех принявших участие в исследовании журналов имела определенные требования в отношении авторского КИ. Как правило, основное внимание уделялось финансовому КИ, а также КИ, непосредственно относящемуся к представляемой для публикации работе. Лишь в небольшом числе журналов приводили определение либо примеры КИ. Почти во всех случаях, когда от авторов требовалось раскрытие КИ, это требование относилось ко всем видам статей. Как правило, авторы должны были предоставлять информацию о возможном КИ в письменном виде. Тем не менее, проверку точности такой информации выполнялась крайне редко. При необходимости, редакторы могли требовать от авторов дополнительный разъяснений связанных с КИ. В подавляющем большинстве журналов не были разработаны правила разрешения проблемы авторского нераскрытия КИ. Во многих журналах решение о публикации данных, касающихся авторского КИ, принималось редакторами. Тем не менее, ряд журналов публиковал любую информацию об авторском КИ (таблица 1).

В таблице 2 представлены результаты, относящиеся к КИ у рецензентов. Правила раскрытия КИ у рецензентов были разработаны лишь каждым четвертым журналом. В > 50% случаев, при наличии потенциального КИ рецензентам предлагалось отказаться от экспертной оценки статьи. Тем не менее, отзыв рецензентов в результате КИ имел место крайне редко.

В таблицу 3 включены результаты, имеющие отношение к редакторскому КИ. В большинстве журналов отсутствовали правила разрешения КИ среди редакторов. Более того, лишь в небольшом числе журналов была разработана процедура передачи редакторских полномочий другим, в т. ч. приглашенным редакторам. На момент получения письма-приглашения, лишь каждый третий редактор был знаком с новой единой формой уведомления о КИ, подготовленной ICMJE. Тем не менее, 90% редакторов признавали важность этой инициативы ICMJE для своих журналов. Большинство редакторов были готовы внедрить такую инициативу в относительно короткие сроки (таблица 4).

Обсуждение

Спонсируемые исследования: за и против

В настоящее время научно-исследовательский процесс характеризуется все возрастающей комплексностью и повышением стандартов качества [17–24]. В результате

Таблица 2

Правила журналов в отношении раскрытия КИ у рецензентов

- 1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия КИ у рецензентов: 11/43 (25%)
- 2) Рецензентам необходимо четко указать на наличие у них возможного КИ: 10/43 (23%)
- 3) Рецензенты должны предоставить письменное подтверждение раскрытия возможного КИ: 7/43 (16%)
- 4) Уведомление о возможном КИ требуется от рецензентов: только для первой рецензии: 7/46 (15%); для каждой рецензии: 10/46 (22%); ежегодно: 5/46 (11%)
- 5) Для подтверждения точности данных о раскрытии имеющегося у рецензентов КИ разработаны специальные правила: 5/44 (11%)
- 6) Рецензентам предлагается отказаться от рецензирования рукописи, если у них имеется возможный КИ: 21/39 (54%)
- 7) Разработаны специальные правила отзыва рецензентов с заявленным КИ: 6/42 (14%)
- 8) Публикуется любая информация о КИ у рецензентов: 1/44 (2%)
- 9) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение относительно необходимости публикации данных о КИ у рецензентов: 20/44 (45%)
- 10) Если информация о КИ у рецензентов не публикуется, она может быть получена по запросу: 15/46 (33%)

Примечание: КИ – конфликт интересов.

Таблица 3

Правила журналов в отношении редакторского КИ

- 1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия редакторского КИ: 8/45 (18%)
- 2) Редакторы должны предоставить письменное подтверждение раскрытия возможного КИ: 6/8
- 3) Уведомление о возможном КИ требуется от редакторов: только при назначении на должность: 5/6; ежегодно: 1/6
- 4) Для подтверждения точности данных о раскрытии редакторского КИ разработаны специальные правила: 3/8
- 5) Разработаны специальные правила отзыва редакторов с заявленным КИ: 3/8
- 6) Разработаны специальные правила передачи редакторских полномочий другим (приглашенным) редакторам: 4/7
- 7) Публикуется любая информация о КИ у редакторов: 2/7
- 8) Если информация о редакторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 5/6

Примечание: КИ – конфликт интересов.

Таблица 4

Комментарии в отношении разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ

- 1) Редакторы были знакомы с данной инициативой ICMJE до приглашения к участию в исследовании: 15/42 (36%)
- 2) Данная инициатива представляла интерес для журнала: 38/42 (90%)
- 3) Редакторы были готовы внедрить данную инициативу в течение ближайших 3 лет: 31/46 (67%)
- 4) Основные преимущества данной инициативы (5 наиболее часто указываемых преимуществ):
 - а) Обеспечение единых правил и требований для всех журналов: 42
 - б) Представлена и разъяснена вся необходимая информация, касающаяся КИ: 18
 - в) Легкость добавления новых данных о КИ: 12
 - г) Легкость последующего представления рукописи к печати (при отказе в публикации в первом журнале): 11
 - д) Возможность сохранения информации о КИ: 10
- 5) Основные недостатки данной инициативы (6 наиболее часто указываемых недостатков):
 - а) Усложнение процесса представления рукописи к печати: 29
 - б) Отсутствие возможности публикации в журнале полной информации о любом КИ у всех авторов: 17
 - в) Невозможность подтверждения раскрытого или нераскрытого КИ: 17
 - г) Дополнительная бюрократизация редакторского процесса: 15
 - д) Избыточность информации и чрезмерная детализация: 14
 - е) Значимость отдельных видов КИ (например, грантов на посещение конференций) может по-разному расцениваться американскими и европейскими журналами, авторами и читателями: 14

Примечание: КИ – конфликт интересов; ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors, Международный комитет редакторов медицинских журналов.

этого, выполнение клинических исследований становится более затратным. В процессе выполнения научных проектов все более важную роль играют спонсоры. Известно, что источники финансирования и связанный с ними КИ могут напрямую влиять на действия и суждения исследователей [17–24]. Заинтересованность спонсора в результатах научного проекта может привести к системным ошибкам на этапах дизайна исследования и интерпретации его результатов [17].

Фармацевтические и технологические компании во многом обеспечивают прогресс медицинской науки [17–24]. Вклад биомедицинской промышленности в прогресс медицинской науки идет на пользу пациентам, врачам и обществу в целом. Более 75% всех клинических

испытаний финансируются фармацевтическими компаниями [25, 26]. В последние годы основной объем исследований выполняется не на базе академических научно-исследовательских учреждений, а путем контрактов, которые заключаются непосредственно между спонсорами и частными организациями [27, 28]. На долю работающих по контракту коммерческих научно-исследовательских организаций в настоящее время приходится > 60% исследований, финансируемых биомедицинской промышленностью [25–28]. Это может быть обусловлено тем, что данные организации выполняют клинические исследования быстрее, чем академические научно-исследовательские учреждения [8, 25]. Этот феномен может объяснять постепенную утрату влияния академической науки

на развитие современных биомедицинских исследований. Несмотря на то, что авторами наиболее цитируемых статей остаются сотрудники академических научно-исследовательских учреждений, число клинических испытаний, спонсируемых исключительно представителями биомедицинской промышленности, продолжает расти в геометрической прогрессии [30].

Этот сдвиг приоритетов имеет целый ряд важных последствий [25–29]. Во-первых, изучение многих важных с научной точки зрения, но не «престижных» проблем становится все менее и менее вероятным. Во-вторых, было продемонстрировано, что по сравнению с данными некоммерческих исследований, результаты спонсируемых клинических испытаний публикуются реже [8, 31, 32]. Это свидетельствует о возможной систематической ошибке публикации [29]. Несмотря на то, что ранее в адрес биомедицинской промышленности выдвигались обвинения в преимущественной публикации исследований с положительными результатами, та же самая проблема имеет место и для исследований, спонсируемых правительственными организациями [8, 31–35]. Для уменьшения вероятности систематической ошибки публикации, клинические исследования должны регистрироваться в регистрах открытого доступа [29]. Кроме того, зачастую положительные результаты спонсируемых биомедицинской промышленностью исследований публикуются многократно [8, 36]. Это может повлиять на результаты будущих систематических обзоров, мета-анализов и даже на содержание клинических рекомендаций. В то же время, для финансируемых биомедицинской промышленностью исследований характерны задержка и ограничения публикации полученных результатов [8].

Было отмечено, что для спонсируемых исследований вероятность получения положительных результатов в три-четыре раза выше, чем для исследований, выполненных без привлечения спонсоров [8, 31–33, 37, 38]. Следует отметить, что это различие не связано с методологическими ошибками при проведении спонсируемых исследований. Согласно результатам систематического обзора, выполненного Bekelman JE, et al [8] и охватившего 1140 оригинальных исследований, спонсирование исследования представителями биомедицинской промышленности было достоверно связано с получением результатов, которые отвечали интересам спонсоров. Этот обзор продемонстрировал, что финансовые взаимоотношения между биомедицинской промышленностью, научными работниками и научно-исследовательскими учреждениями широко распространены, и что связанный с этим КИ может значимо влиять на направленность и результаты биомедицинских исследований. При этом не отрицается возможность, что в условиях ограниченного финансирования, биомедицинская промышленность может спонсировать лишь исследования с заведомо положительными результатами [8]. В недавно опубликованной провокационной статье Ridker PM, et al [39] была проанализирована связь между источником финансирования и вероятностью положительного результата для 324 кардиологических исследований,

опубликованных в трех медицинских журналах с наиболее высоким индексом цитирования. Было показано, что результаты спонсируемых исследований чаще свидетельствовали в пользу того или иного препарата либо медицинского устройства, чем данные исследований, выполненных некоммерческими организациями. Такое различие было особенно очевидным для клинических исследований с суррогатными конечными точками [39].

Предшествующие исследования конфликта интересов, выполненные с участием редакторов биомедицинских журналов

В 1997 г Krimsky S, et al было продемонстрировано, что только 16% журналов, представляющих все научные дисциплины, имели правила раскрытия КИ [40]. Кроме того, у авторов, представлявших свою рукопись в тот или иной журнал, как правило, отсутствовала возможность свободно ознакомиться с требованиями редакции к раскрытию КИ. С течением времени журналы стали все чаще требовать раскрытия КИ, а в последние годы – и заполнения авторами специальной формы уведомления о КИ. Если форма подписана не всеми авторами статьи, нельзя исключить возможность того, что лишь первый автор ознакомился с соответствующими правилами, и что потенциальный КИ у остальных авторов остается нераскрытым [6]. Следует отметить, что ряд журналов, формально следующих рекомендациям ICMJE, фактически не имеют четких правил уведомления о КИ [6]. Тем не менее, большинство журналов с наиболее высоким индексом цитирования публикует свои требования относительно раскрытия КИ [6, 41].

С целью более подробного изучения существующих правил раскрытия КИ, в 2006 г Cooper RG, et al было выполнено одномоментное Интернет-исследование с участием 135 редакторов рецензируемых, биомедицинских журналов. Участники исследования отвечали на вопросы о наличии требований к раскрытию КИ для авторов, рецензентов и редакторов, о связанных с КИ ограничениях и о возможности свободного доступа к информации, раскрывающей КИ. О наличии правил раскрытия авторского КИ заявили 93% журналов, однако письменное подтверждение требовали только 82%. 77% журналов запрашивали у авторов информацию обо всех ранее опубликованных материалах. Однако, лишь 57% журналов публиковали полную информацию о наличии авторского КИ. В 11% журналов наличие авторского КИ могло повлиять на решение о публикации рукописи. Правила раскрытия КИ для рецензентов либо редакторов имелись у 46% и 40% журналов, соответственно; среди них 25% и 31%, соответственно, требовали смены рецензентов или редакторов при наличии КИ. Лишь 3% журналов публиковали данные о КИ у рецензентов; информация о редакторском КИ публиковалась в 12% журналов. О предоставлении соответствующей информации по запросу заявили 11% и 24% журналов. Следует отметить, что в данном исследовании анализировались ответы редакторов, а не материалы, публикуемые в том или ином биомедицинском журнале [7].

В других исследованиях, непосредственно изучавших публикации биомедицинских журналов, были получены менее оптимистичные результаты. Ряд этих исследований был посвящен проблеме раскрытия КИ в кардиологии. Так, Weinfurt KP, et al [42] использовали поисковую систему PubMed для отбора опубликованных в 2006 г англоязычных статей, которые содержали либо информацию об эффективности стентирования коронарных артерий, либо рекомендации по выполнению стентирования. Ожидалось, что для статей на одну и ту же тему, опубликованных в одном и том же году, раскрытие авторского КИ будет осуществляться подобным образом. В целом, были проанализированы 746 статей, написанных 2985 авторами и опубликованных в 135 журналах. Оценивались частота и степень раскрытия авторских финансовых интересов. В 83% статей отсутствовала информация о КИ для всех авторов, в 72% не были указаны источники финансирования исследования, и лишь для 6% авторов опубликованные статьи содержали сведения о КИ. Кроме того, проанализированные статьи существенно различались по форме уведомления о КИ. В статьях, которые были опубликованы журналами, соблюдающими требования ICMJE, чаще содержалась информация о раскрытии КИ для всех авторов. В то же время, статьи, содержащие сведения о раскрытии КИ для всех авторов, чаще публиковались в журналах с высоким индексом цитирования (средние значения индекса цитирования 11,6 vs 3,1). По мнению авторов исследования, раскрытие КИ осуществлялось недостаточно часто, было неполным и не отвечало единым правилам и требованиям. Это, в свою очередь, свидетельствовало о недостаточной прозрачности данных, публикуемых в кардиологических журналах, и о возможных отрицательных последствиях для практической медицины. Согласно опубликованным результатам, отсутствие единого механизма раскрытия КИ было следствием как политики журналов, так и поведения авторов [42]. Наличие разнородных, не унифицированных правил уведомления о КИ может нанести больший вред, чем полное отсутствие раскрытия КИ.

Не так давно Blum JA, et al [6] был выполнен анализ правил раскрытия КИ для 10% медицинских журналов с наиболее высоким индексом цитирования. В требованиях для авторов и в иной документации, относящейся к представлению рукописей, был выполнен электронный поиск информации о КИ, с использованием специальной стандартизированной формы. В целом, в анализ были включены 262 журнала. Среди них, 85% уведомляли о необходимости раскрытия КИ в своих требованиях для авторов, а дополнительные 4% — в иной документации. Лишь для 25% журналов требования для авторов содержали ссылки на правила раскрытия КИ. КИ определяли в 77% журналов, однако лишь 54% изданий запрашивали письменное подтверждение раскрытия КИ. Раскрытие информации о грантовой поддержке поездок на научные конференции требовалось в 12% журналов. Следует отметить, что характер журнала был связан с особенностями уведомления о КИ. Раскрытие КИ чаще требовалось для

общетерапевтических журналов по сравнению с узкоспециальными изданиями, а также для журналов с максимально высоким индексом цитирования и для журналов, придерживающихся требований ICMJE [6].

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что требования и правила НКЖ по раскрытию КИ остаются разными. Несмотря на то, что анализируемые данные предоставлялись редакторами журналов без дальнейшей верификации, анонимный характер исследования позволяет считать эту информацию достаточно надежной и объективной.

Единая форма уведомления о конфликте интересов, подготовленная ICMJE

В октябре 2009г ICMJE было предложено использовать единый электронный формат уведомления о КИ [11]. В единой форме уведомления предлагалось указывать информацию о взаимоотношениях авторов с лицами и организациями, финансировавшими представленную к публикации научную работу (без временных ограничений); о взаимоотношениях с коммерческими организациями и структурами, потенциально заинтересованными в сфере, которая освещается в статье (в течение предшествовавших 36 мес); о финансовых взаимоотношениях супругов и детей авторов; и о некоммерческих интересах, которые могут иметь отношение к представляемой рукописи. Каждый автор должен был указывать источники финансирования, полученного с целью выполнения научной работы как напрямую, так и через представляемые автором организации. Кроме того, необходимо предоставлять информацию о любых денежных вознаграждениях, имеющих отношение к данной научной работе и выплаченных третьей стороной до подачи рукописи в печать. Все долгосрочные финансовые взаимоотношения, способные привести к КИ, также следует указать. Уведомление о любых финансовых вознаграждениях рассматривалось как обязательное, независимо от объема вознаграждения. Руководство для авторов и пример заполненной формы уведомления о КИ были представлены в PDF-формате. Форма уведомления могла быть загружена с Интернет-страницы www.icmje.org/coi_disclosure.pdf, заполнена и отправлена в журнал [11]. Заполненная электронная форма могла быть сохранена и в последующем, после добавления новой информации, использована для будущих публикаций. Каждый автор должен был заполнять отдельную форму уведомления о КИ и нести ответственность за точность и полноту содержащейся в форме информации [11].

Период бета-тестирования разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ продолжался до апреля 2010 г. В течение этого времени пользователи формы могли присылать свои комментарии и замечания [12]. С учетом полученной обратной связи, форма была изменена. Большинство комментариев имели технический характер либо касались этических аспектов раскрытия некоммерческих взаимоотношений. Переработанная форма стала более понятной для пользователей, владеющих

английским языком как иностранным (в частности, был добавлен словарь используемых терминов). Касающийся раскрытия некоммерческого КИ раздел был переработан и представлен в виде открытого вопроса. Из переработанной формы были удалены вопросы о КИ у членов семей авторов [12].

Целью инициативы ICMJE, направленной на внедрение и стандартизацию единого механизма уведомления о КИ, было упростить процесс раскрытия КИ для авторов и сделать его более прозрачным для читателей. Единая форма уведомления о КИ позволяет авторам сохранять информацию в электронном виде и использовать ее для будущих публикаций, после добавления соответствующих новых данных. Это позволяет избежать трудоемкого заполнения отличающихся друг от друга форм раскрытия КИ при представлении каждой новой рукописи. Кроме того, это способствует устранению различий в требованиях и правилах разных журналов в отношении раскрытия КИ [11, 12].

Дополнительные редакторские комментарии по проблеме конфликта интересов

Проблема КИ не нова; так, в пьесе «Мнимый больной» Мольер высмеивает взаимоотношения между ипохондриком Арганом и «лечащими» его лишь для своей собственной выгоды врачом и фармацевтом [21]. Особенно актуальна проблема КИ для биомедицинских журналов. Как заявил Smith R, бывший главный редактор British Medical Journal, «репутация журнала благословляет репутацию лекарства» [43]. Таким образом, очевидно важно тщательно оценивать рецензентами и редакторами результатов исследований, которые были спонсированы биомедицинской промышленностью [33]. Некоторые редакторы требуют от авторов спонсируемых исследований, чтобы результаты анализа данных были подтверждены независимым источником. Иногда анализ данных выполняется повторно, независимым статистиком, работающим в академическом научно-исследовательском учреждении [20, 33]. Некоторые редакторы не предлагают написание редакторских или обзорных статей авторам с возможным КИ, поскольку эти авторы могут иметь предвзятую точку зрения [19, 44, 45]. Научная ценность статей такого рода во многом зависит от объективной интерпретации данных. Тем не менее, оценка значимости КИ в редакторских и обзорных статьях нередко является непростой задачей. Как правило, для авторов с наиболее обширным научным опытом вероятность КИ наиболее высока [44]. Также важно отметить, что редакторам следует избегать размещения в журнале рекламной информации под маской образовательных материалов. Известно, что финансирование большинства программ последипломного обучения врачей осуществляется биомедицинской промышленностью [19]. По мнению ряда авторов, последипломное обучение постепенно становится методом агрессивного продвижения лекарственных препаратов и медицинских устройств, в т. ч. для их использования не по основным показаниям. Другие авторы считают последипломное образование врачей

маркетинговым механизмом и коммерческим процессом, в ходе которого врачи получают скрытые выплаты, и который компрометирует независимость профессиональных медицинских объединений [19, 46].

Процесс подготовки медицинских публикаций не всегда прозрачен. Нанятые биомедицинской промышленностью профессиональные писатели могут быть скрытыми авторами статей, «авторитетность» которых обеспечивается путем привлечения экспертов из сферы академической медицины в качестве «приглашенных авторов» [33]. К сожалению, вклад этих «приглашенных авторов» в разработку дизайна исследования, анализ данных и интерпретацию полученных результатов, как правило, незначителен [33]. В то же время, спонсоры нередко не включают имена работающих в сфере биомедицинской промышленности исследователей в список авторов статьи. Факт работы авторов в фармацевтической компании не должен скрываться, поскольку, как было упомянуто ранее, наиболее важные медицинские открытия были совершены силами фармацевтической промышленности.

Как правило, журналы разрешают проблему КИ двумя путями — путем раскрытия КИ либо путем отказа от публикации материалов, на которые мог повлиять КИ. Как было указано ранее, правила раскрытия КИ существенно различаются для разных журналов. Несмотря на то, что уведомление о КИ не должно рассматриваться в качестве панацеи, с редакторской точки зрения раскрытие взаимоотношений между врачами и фармацевтическими компаниями является оптимальным способом разрешения проблемы КИ [44]. Редакторы должны решить, оправдана ли публикация данных об авторском потенциальном КИ. При этом редакторам предоставляется право оценить значимость КИ и необходимость публикации соответствующей информации [6]. В то же время, механизмы принятия редакторского решения относительно публикации данных о КИ остаются неясными. Неясно, в какой степени подобное «скрытое» уведомление о КИ влияет на целостность, как публикуемой научной работы, так и самого журнала [7]. Некоторые журналы публикуют любую информацию о возможном КИ [6]. Однако подобная тактика требует выделения дополнительных редакционных ресурсов, а также может привести к предвзятой читательской оценке рукописей и негативному восприятию содержания статьи в целом. Вопрос о роли полного раскрытия любой информации о потенциальном КИ остается открытым. Такой подход не является гарантией того, что читатели будут в состоянии оценить значимость КИ. Более того, незначимый КИ может быть неверно расценен как значимый, в то время как значимость выраженного КИ может быть недооценена. Несмотря на то, что КИ сам по себе не означает нарушения профессиональных исследовательских норм и стандартов, нельзя исключить вероятность маккартистской реакции на термин «КИ», когда авторы будут по умолчанию считаться «виновными» в предвзятости, если только не будет доказана их невиновность [23, 33, 47]. Редакторы должны

обеспечить читателям своего журнала возможность объективной оценки представляемых рукописей, как без преувеличения значимости несущественного КИ, так и без игнорирования значимого КИ.

В силу своей постоянной занятости, редакторы не в состоянии выполнять детальное расследование КИ для каждой представленной статьи. Полученные в исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными [7], которые свидетельствуют об отсутствии для подавляющего большинства журналов официальных правил подтверждения информации о раскрытии КИ [7]. Разумеется, редакторы не должны брать на себя роль «полицейских», однако в случае нарушения требований о раскрытии КИ необходимо принять соответствующие меры. К сожалению, поведение некоторых редакторов в случае нераскрытия КИ можно сравнить с поведением «беззубой сторожевой собаки». Другие редакторы настаивают на тщательном расследовании каждого случая нераскрытого КИ [9]. В то же время, нельзя забывать о том, что редакторы не располагают ресурсами, необходимыми для подробного расследования комплексных, неоднозначных проблем, которые связаны с КИ. В большинстве случаев основная роль редакторов заключается в информировании руководства соответствующего научно-исследовательского учреждения. Следует отметить, что официальные исправления и поправки, касающиеся КИ, публикуются в журналах крайне редко.

По мнению всех авторов этой статьи, раскрытие потенциального КИ особенно важно при представлении рукописи в НКЖ. В неоднозначных случаях, редакторы должны отдавать предпочтение публикации информации о любом КИ. Разработка ICMJE единой формы уведомления о КИ является важной вехой на пути дальнейшего повышения прозрачности биомедицинских публикаций [11, 12]. Призываем редакторов НКЖ постепенно приводить существующие правила в отношении раскрытия КИ в соответствие с принципами, изложенными в настоящей статье. В то же время, следует отметить, что подробное раскрытие множественного, незначительного либо не имеющего непосредственного отношения к публикуемой работе КИ может отвлечь внимание читателей от значимого КИ. Кроме того, в ряде научно-исследовательских учреждений не все сотрудники оповещаются о существующем значимом КИ; таким образом, авторы могут не указывать на наличие КИ по незнанию. В ряде журналов допускается ситуация, когда ведущие международные эксперты с явным, широко известным КИ продолжают заявлять в каждой из своих публикаций об отсутствии КИ. Подобная практика может вызывать беспокойство со стороны молодых ученых, а также рассматриваться как доказательство

коррупционности научного и публикационного процессов. Наконец, не следует забывать о наличии социокультурных различий между отдельными странами. В Европе большинство врачей (включая многих редакторов, являющихся соавторами статьи) регулярно получает грантовую поддержку от различных фармацевтических компаний с целью поездок на научные конференции. Вплоть до настоящего времени, такая грантовая поддержка не рассматривалась в качестве потенциального КИ. Однако в странах Северной Америки подобная практика на протяжении ряда лет считается недопустимой и непрофессиональной. В отличие от большинства европейских стран, в Северной Америке представители биомедицинской промышленности не имеют права непосредственного финансирования программ последипломного обучения врачей (включая гранты на поездки) [19]. Редакторам НКЖ следует разрешать эти непростые проблемы в своих журналах в соответствии с местными требованиями и правилами [48]. Необходимо стремиться к созданию и практическому внедрению единой системы разрешения редакционных проблем связанных с КИ, учитывая при этом как практические аспекты подобного внедрения, так и требования здравого смысла.

Заключение

Пользователи медицинского научного знания вправе требовать наличия надежной системы раскрытия КИ, в рамках которой журналами и авторами осуществляется адекватное, единообразное, последовательное уведомление о КИ. Следует стремиться к постепенному устранению стигмы, связанной с раскрытием КИ. Не так давно ESC были опубликованы общие правила уведомления о КИ [49]. В настоящей статье представлен редакторский взгляд на проблему КИ. Согласно результатам Интернет-исследования правил НКЖ в отношении уведомления о КИ, эта проблема решается недостаточно эффективно и не в соответствии с едиными правилами. Необходимы дальнейшие усилия по разъяснению важности раскрытия КИ и внедрению принципов прозрачности биомедицинской науки.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке данной статьи Iris Chapuis, Lone Kristffersen, Isabelle Collin и Muriel Mioulet (Европейский Дом Сердца, Отдел ESC по связи с национальными обществами кардиологов).

1. International Committee of Medical Journals Editors. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. (Updated October 2008). Available: <http://www.icmje.org/>.
2. Council of Science Editors. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications. Editorial policy committee (2005–2006). Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>

3. World Association of Medical Editors. WAME recommendations on Publication Ethics and Policies for Medical Journals. Available: <http://www.wame.org/resources/ethics-resources>.
4. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.

5. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. New recommendations of the international committee of medical journal editors. Shifting focus: from uniformity in technical requirements to bioethical considerations. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jun; 57 (6):592–3.
6. Blum JA, Freeman K, Dart RC, Cooper RJ. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 2009; 302 (20):2230–4.
7. Cooper RJ, Gupta M, Wilkes MS, Hoffman JR. Conflict of Interest Disclosure Policies and Practices in Peer-reviewed Biomedical Journals. *J Gen Intern Med*. 2006; 21 (12):1248–52.
8. Bekelman JE, MPhil YL, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289 (4):454–65.
9. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Resolving unreported conflicts of interest. *JAMA* 2009; 302 (2):198–9.
10. Studdert DM, Mello MM, Phil M., Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry. Self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004; 351:1891–900.
11. Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hébert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, de Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009; 361 (19):1896–7.
12. Drazen JM, de Leeuw PW, Laine C, Mulrow C, DeAngelis CD, Frizelle FA, Godlee F, Haug C, Hébert PC, James A, Kotzin S, Marusic A, Reyes H, Rosenberg J, Sahni P, Van der Weyden MB, Zhaori G. Toward more uniform conflict disclosures – The updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med*. 2010; 363 (2):188–9.
13. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, Adamyan K, Huber K, Ector H, Masic I, Tarnovska R, Ivanusa M, Staněk V, Videbaek J, Hamed M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Cohen A, Rogava M, Böhm M, Fleck E, Heusch G, Klawki R, Vardas P, Stefanadis C, Tenczer J, Chiariello M, Elias J, Benjelloun H, Rødevand O, Kulakowski P, Apetrei E, Lusus VA, Oganov RG, Obradovic V, Kamensky G, Kenda MF, Höglund C, Lüscher TF, Lerch R, Johhadar M, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "Editors' Club". *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun; 61 (6):644–50.
14. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, Timmis A; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. *Eur Heart J*. 2010 Jan; 31 (1):26–8.
15. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, Ivanusa M, Antoniadis L, Aschermann M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Vardas P, Stefanadis C, Chiariello M, Bolognese L, Ambrosio G, van der Wall EE, Kulakowski P, Pinto FJ, Apetrei E, Oganov RG, Kamensky G, Lüscher TF, Lerch R, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Tajer CD, Lau CP, Márquez M, Krittayaphong R, Arai K, Alfonso F. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009 Dec; 95 (24): e3.
16. Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Apr; 32 (8):919–21.
17. Schwartz RS, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Full disclosure and the funding of biomedical research. *N Engl J Med* 2008; 358 (17):1850–1.
18. Simone J. More interest in conflicts of interest. *Lancet Oncol*. 2009; 10:836–7.
19. Conti RC. Conflict of interest. *Clin Cardiol* 2009; 32:666–7.
20. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005; 294 (1):110–1.
21. Alpert JS. Doctors and the drug industry: how can we handle potential conflicts of interest? *Am J Med*. 2005 Feb; 118 (2):99–100.
22. Alpert JS. Doctors and the drug-industry: Further thoughts for dealing with potential conflicts of interest? *Am J Med* 2008 Apr; 121 (4):253–5.
23. Lanier WL. Bidirectional conflicts of interest involving industry and medical journals: who will champion integrity? *Mayo Clin Proc*. 2009 Sep; 84 (9):771–5.
24. Bove A. Relations with industry: thoughts on claims of a broken system. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (2):177–9.
25. Bodenheimer T. The uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342 (20):1539–44.
26. Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009 Nov 27; 339: b4949.
27. Davidoff F, de Angelis CD, Drazen JM, Hoey J, Higaard L, Horton R., Kotzin S, Nicholls MG, Nylenna M, Overbeke JP, Sox HC, van der Weyden MB, Wilkes MS; International Committee of Medical Journal Editorset al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet*. 2001; 358:854–6.
28. Johns MM, Barners M, Florencio PS. Restoring balance to industry-academia relationships in an era of institutional financial conflicts of interest: promoting research while maintaining trust. *JAMA*. 2003; 289 (6):741–6.
29. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov; 59 (11):1206–14.
30. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ*. 2006; 332 (7549):1061–4.
31. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326 (7400):1167–70.
32. Finucane TE, Boulton CE. Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med*. 2004; 117 (11):842–5.
33. Hirsch LJ. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: The tort bar and editorial oversight of medical journals. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (9):811–21.
34. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA*. 2003; 290 (4):495–501.
35. Chan AW, Krljeza-Jerić K, Schmid I, Altman DC. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171 (7):735–40.
36. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Duplicate or redundant publication: can we afford it? *Rev Esp Cardiol*. 2005 May; 58 (5):601–4.
37. Hirsch L. Randomized clinical trials: what gets published, and when? *CMAJ*. 2004; 170 (4):481–3.
38. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*. 2002; 325 (7358):249.
39. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. *JAMA*. 2006; 295 (19):2270–4.
40. Krinsky S, Rothenberg LS. Conflict of interest policies in science and medical journals: editors practices and authors disclosures. *Sci Eng Ethics* 2001; 7 (2):205–18.
41. Ancker JS, Flanagan A. A comparison of conflict of interest policies at peer-reviewed journals in different scientific disciplines. *Sci Eng Ethics* 2007; 13 (2):147–57.
42. Weinfurt KP, Seils DM, Tzeng JP, Lin L, Schulman KA, Califf RM. Consistency of financial interest disclosures in the biomedical literature: The case of coronary stents. *PLoS ONE* 2008; 3 (5): e2128.
43. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2 (5): e138.
44. The Editors. Publishing commentary by authors with potential conflicts of interest: When, Why and How. *Annals Intern Med* 2004; 141 (1):73–4.
45. Vorobiof G. Do conflict of interest really matter or does no one read the fine print anyway? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (19):1911.
46. Tanne JH. US Senate committee investigates conflicts of interest in industry funded medical education. *BMJ*. 2009 Aug 4; 339: b3139.
47. Rothman KJ. Conflict of interest. The new McCarthyism in science. *JAMA* 1993; 269 (21):2782–4.
48. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Ethical considerations in the publication of scientific articles. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May; 64 (5):427–9.
49. ESC Statement on COI policy. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehr464

Взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертензии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом

Жернакова Ю. В.*, Чазова И. Е., Олимпиева С. П., Киликовский В. В.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена, с тяжестью артериальной гипертензии (АГ): степень АГ и показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и липидного спектра.

Материал и методы. Обследованы 403 пациента с АГ и метаболическим синдромом (МС), анализировали биохимические показатели крови, тест толерантности к глюкозе, СМАД.

Результаты. У пациентов с нарушенным тестом толерантности к глюкозе (НТГ) по сравнению с пациентами с нарушением гликемии натощак (НГН) и тем более по сравнению с пациентами без явных нарушений углеводного обмена выявляются более тяжелые расстройства со стороны липидного спектра, они страдают более

тяжелой степенью АГ, у них регистрируется достоверное повышение средних значений АД, нагрузки давлением и вариабельности АД по данным СМАД.

Заключение. НТГ, являясь более тяжелым вариантом расстройства углеводного обмена, может сопровождаться увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и сахарного диабета 2 типа у таких больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к углеводам.

Поступила 20/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 13-18

Severity of carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension stage, and lipid profile in patients with metabolic syndrome

Zhernakova Yu. V.*, Chazova I. E., Olimpieva S. P., Kilikovskiy V. V.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To investigate the associations between the severity of carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension (AH) severity (based on AH stage and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters), and lipid profile.

Material and methods. In 403 patients with AH and metabolic syndrome (MS), blood biochemical assay, glucose tolerance test, and 24-hour BMP were performed.

Results. Patients with impaired glucose tolerance (IGT), compared to participants with impaired fasting glycemia (IFG) or particularly to individuals with normal carbohydrate metabolism, demonstrated

more severe lipid profile disturbances, more advanced AH stage, and increased mean BP levels, BP load, and BP variability at 24-hour BPM.

Conclusion. IGT, as a more severe variant of carbohydrate metabolism disturbances, could be associated with increased risk of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 13-18

Несмотря на усилия врачей разных специальностей, распространенность ожирения (ОЖ) и ассоциированного с ним метаболического синдрома (МС) продолжает расти. Все компоненты МС: абдоминальное ожирение (АОЖ) (центральный признак), атерогенная дислипидемия (ДЛП), нарушение углеводного обмена и артериальная гипертензия (АГ) относятся к установленным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета типа 2 (СД-2). Увеличение суммарного индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании компонентов МС обуславливает его основную медико-социальную значимость.

В литературе до сих пор отсутствует однозначная точка зрения на первопричину развития данного синдрома. Возможно, первичным звеном патогенеза является нарушение углеводного обмена, которое ранее других видов обмена меняется под воздействием внешних факторов [1]. АОЖ, как самостоятельное заболевание обмена веществ, также ассоциируется с гиперинсулиемией (ГИ) и инсулинорезистентностью (ИР) и рассматривается некоторыми авторами как основное звено в патогенезе МС [2]. Первичным патогенетическим звеном МС также может служить нарушение липидного обмена. При этом снижение поглощения инсулина в печени приводит к развитию ГИ, а затем и к ИР.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: juli001@mail.ru

Тел.: 8 905-745-71-12

[Жернакова Ю. В. (*контактное лицо) — докторант отдела системных гипертензий, Чазова И. Е. — руководитель отдела, директор, Олимпиева С. П. — старший научный сотрудник кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Киликовский В. В. — доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова].

Нельзя исключить и триггерную роль АГ в патогенезе МС [3]. Однако большинство исследователей во главу угла ставят все-таки нарушения углеводного обмена. Следует также подчеркнуть, что в патогенезе МС окончательно не установленными являются только его отправная точка, но и механизмы взаимодействия основных его компонентов. До последнего времени активно проводятся исследования по определению приоритетности отдельных компонентов МС, их взаимосвязи и вклада в прогнозируемый риск развития ССЗ.

Повышению уровня глюкозы плазмы, особенно ее постпрандиальному уровню (глюкоза плазмы после приема пищи) придается особое значение как самостоятельному ФР развития ССЗ, мозговых инсультов и преждевременной смерти. Результаты крупных международных исследований DECODE (Diabetes Epidemiologi: Collaborative analisis Of Diagnostic criteria in Europe), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Studi), Pacific and Indian ocean, Funagata Diabetes Study, Diabetes Intervention Study, The Rancho Bernardo Study показали, что риск сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти значительно повышен при высоком постпрандиальном уровне глюкозы плазмы [4,5].

Тогда как в отношении прогностического значения нарушения гликемии натощак (НГН) нет единого мнения. Более ранние исследования [6-8] продемонстрировали отсутствие связи между НГН и последующими сердечно-сосудистыми событиями, в то время как более поздние исследования показали повышенный риск развития ССЗ у лиц с НГН [9,10]. Аналогичные данные были получены в других работах; при изучении данных из реестра Coronary Artery Surgery Study (CASS) отмечено, что гипергликемия натощак была связана с 1,2-кратным увеличением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС), тогда как не диагностированный СД был связан с 1,5-кратным увеличением риска для этих же конечных точек. Постпрандиальный уровень гликемии не был связан со значительным риском смерти после поправки на традиционные ФР, или в присутствии глюкозы натощак $< 6,1$ ммоль/л [11]. Различное предиктивное значение для НГН и нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), возможно, объясняется различными патофизиологическими механизмами развития этих состояний. НТГ представляется результатом развития периферической ИР [12-15], тогда как НГН может быть объяснено снижением секреции инсулина [16,17].

Таким образом, изучение связи различных видов гипергликемии с показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и липидного обмена, выделение отдельных компонентов

МС, влияющих на развитие и степень (ст.) АГ, позволит стратифицировать больных по величине риска развития ССЗ и разработать превентивные стратегии в отношении выявленных компонентов.

В отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК проведено исследование, целью которого явилось изучение взаимосвязи различных видов нарушения углеводного обмена с показателями обмена липидов и тяжестью АГ у больных МС и АГ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 403 больных с МС, согласно критериям ВНОК/РМОАГ 2009г все включенные в исследование пациенты имели признаки АОЖ — индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² и АГ 1-3 ст., длительность АГ — 6–15 лет, в среднем $4,8 \pm 3,2$ года. Возраст пациентов варьировал в пределах 25-66 лет, в среднем составил $41,2 \pm 0,9$ лет.

Критериями исключения были тяжелые ССЗ, включающие острый инфаркт миокарда, стенокардию III-IV функционального состояния (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), требующие немедленной терапии; вторичные АГ: реноваскулярная, эндокринная (феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, СД, тиреотоксикоз и др.); хроническая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в ≥ 2 раза); беременность и период лактации.

Окружность талии (ОТ) — показатель АОЖ (ОТ ≥ 80 см у женщин и ОТ ≥ 94 см у мужчин) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м), введенный в квадрат.

Показатели липидного обмена — холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т. е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи, при помощи ферментативного колориметрического метода с использованием наборов фирмы “DIASYS” (Германия) на биохимическом автоанализаторе “EXPRESS PLUS” (фирма “CHIRON/Diagnostics”, Великобритания). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора “Glucose GOD-PAP” (фирма “Roche”) на автоанализаторе “EXPRESS PLUS” (фирма “CHIRON/Diagnostics”, Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал *per os* 75 грамм дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения ее постпрандиального

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с МС
в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
Возраст, годы	50,8±0,6	53,8±1,7	54,2±1,0*
Вес, кг	91,3±0,8	93,7±3,5	90,1±1,07
ИМТ, кг/м ²	32,1±0,32	34,5±0,75	32,4±0,32
ОТ, см	108,4±0,55	112,8±2,0	111,7±0,8

Примечание: * — $p < 0,005$ между гр.

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов с МС
в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
ОХС, ммоль/л	5,9±0,06	6,1±0,15	6,6±0,08*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±0,06	3,7±0,08	4,1±0,08*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,02	1,18±0,03	0,96±0,02*
ТГ, ммоль/л	2,45±0,08	2,64±0,13	3,21±0,09*

Примечание: * — $p < 0,005$ между I и III гр.

уровня. Гипергликемию натощак определяли при уровне глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, НТГ — при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л. Регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях выполняли по стандартной методике.

Определение показателей СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора “АВРМ” (Meditech, Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24–26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе Новых методов диагностики и лечения НИИ кардиологии РКНПК МЗ и СР РФ. В суточном профиле АД (СПАД) рассчитывали усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за три временных промежутка — 24 ч, день и ночь по формуле $M = \Sigma x/n$, где M — среднее значение АД; x — единичное значение АД;

n — число измерений. “Нагрузку давлением” для САД и ДАД оценивали по двум показателям: индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН) АД; ИВ определялся как процент времени, в течение которого АД превышало нормальный уровень (днем $>140/90$ мм рт. ст., ночью $>120/80$ мм рт.ст.); индекс площади (ИП) — показатель “площади под кривой” СПАД, т. е. площадь фигуры, ограниченная кривой повышенного АД и линией нормального АД для дня (140/90) и ночи (120/80 мм рт. ст.). Суточный ритм АД оценивали по ст. ночного снижения (СНС) САД и ДАД, рассчитанной по разнице между средними величинами АД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам АД (%). В качестве показателя вариабельности АД оценивали среднеквадратичное отклонение (STD) от средних значений САД и ДАД отдельно для дневных и ночных часов.

Для статистической обработки применяли метод Фишера и критерии χ^2 (параллельно вычисляли также традиционно используемый в биомедицинских

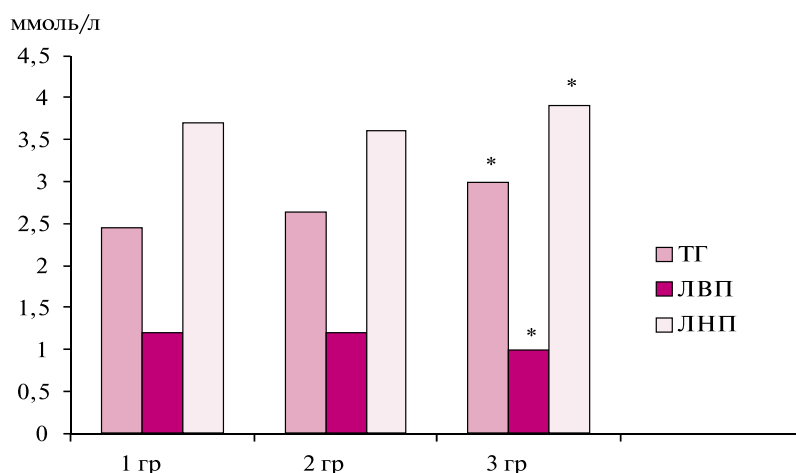
Примечание: * — $p < 0,005$ между I и III гр.

Рис. 1 Показатели липидного обмена у пациентов с МС в зависимости от вида нарушения углеводного обмена.

Таблица 3

Показатели СПАД у пациентов с МС в зависимости от вида нарушений углеводного обмена

Показатели	Пациенты I гр. (n=196)	Пациенты II гр. (n=34)	Пациенты III гр. (n=173)
САД ₂₄ , мм рт.ст.	161,8±1,8	163,7±4,2	174,6±2,3* **
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	96,2±1,07	95,2±2,7	103,4±1,6* **
ИБ САД ₂₄ , %	66,6±1,95	62,9±4,8	75,3±2,5* **
ИБ ДАД ₂₄ , %	62,6±1,85	65,6±1,7	70,8±2,5*
СНС САД ₂₄ , %	7,9±0,42	7,7±1,13	6,5±0,52*
СНС ДАД ₂₄ , %	11,2±0,47	11,3±1,16	8,7±0,55* **
STD САД ₂₄	18,2±0,37	19,2±0,98	20,7±0,49*
STD ДАД ₂₄	14,4±0,3	15,2±0,94	16,7±0,37*
день			
САД (д), мм рт.ст.	162,3±1,7	158,8±4,3	177,2±2,01* **
ДАД (д), мм рт.ст.	97,6±1,0	92,4±2,63	105,1±1,25* **
ИБ САД (д), %	63,4±1,92	52,0±4,8	74,9±2,39* **
ИБ ДАД (д), %	61,8±1,74	48,7±4,64	70,5±2,28* **
STD САД (д)	16,07±0,32	16,2±0,38	18,7±0,49* **
STD ДАД (д)	13,6±0,31	13,3±0,57	15,8±0,4* **
ночь			
САД (н), мм рт.ст.	140,4±1,38	139,0±3,61	153,3±1,4* **
ДАД (н), мм рт.ст.	84,7±1,02	81,8±2,53	91,9±1,1* **
STD САД (н)	15,2±0,38	16,2±0,66	18,3±0,49* **
STD ДАД (н)	12,7±0,35	13,6±0,85	16,2±0,47* **

Примечание: * — $p < 0,005$ между I и III гр.; ** — $p < 0,005$ между II и III гр.; д — день, н — ночь.

исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ), проводили попарное сравнение заданных гр пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты имели признаки АОЖ и АГ 1-3 ст. В зависимости от показателей углеводного обмена все больные были разделены на 3 группы (гр.). В I гр. (n=196) вошли пациенты без явных нарушений углеводного обмена, II гр. (n=34) составили пациенты с изолированной гипергликемией натощак и в III гр. (n=173) вошли больные с НТГ, вне зависимости от показателей глюкозы крови натощак.

Пациенты всех 3 гр. не отличались друг от друга по весу, ИМТ и ОТ. Возраст пациентов I гр. в среднем составил $50,8 \pm 0,6$ лет; по половому признаку пациенты распределились в соотношении: 65 % женщин и 35 % мужчин. Во II гр. возраст пациентов в среднем составил $53,8 \pm 1,7$ лет; в данной гр. были 55 % женщин и 45 % мужчин. Возраст пациентов III гр. в среднем составил $54,2 \pm 1,0$ лет; в гр. были 56 % женщин и 44 % мужчин. Таким образом, возраст пациентов с НТГ был достоверно выше, чем у больных без явных нарушений углеводного обмена (таблица 1).

При анализе показателей липидного спектра выявлено, что абсолютное большинство пациентов, включенных в исследование, имели те или

иные нарушения липидного обмена (94 %) (таблица 2). При этом у пациентов III гр. наблюдались достоверно ($p \leq 0,05$) более выраженные изменения показателей липид-транспортной системы по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (рисунок 1). Таким образом, при нарастании нарушений углеводного обмена наблюдается ухудшение показателей липидного спектра. В более ранних работах, проведенных в отделе, также была установлена тесная связь между показателями углеводного и липидного обменов [18].

Среди пациентов I гр. 1 ст. АГ регистрировалась в 36 % случаев, АГ 2 ст. выявлена у 43 % пациентов и АГ 3 ст. — у 20 % больных. Больные II гр.

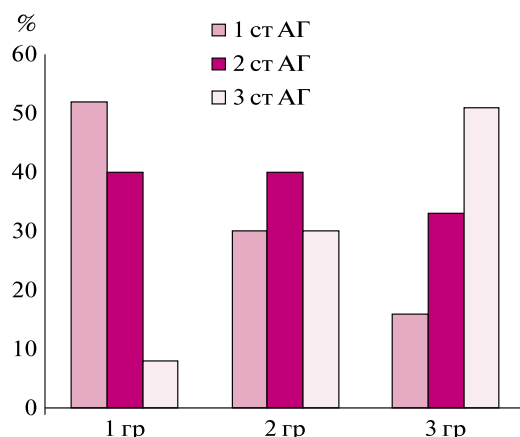


Рис. 2 Распределение больных с МС по ст АГ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена.

по степени тяжести АГ распределились следующим образом: 1 ст. АГ имели 32 % больных, 2 ст. — 50 % и 3 ст. 18 %, т. е. преобладали пациенты со 2 ст. АГ. И, наконец, у больных III гр. только в 17 % случаев регистрировалась АГ 1 ст., 2 ст. в 36 % случаев и 3 ст. у 46 % больных (рисунок 2), т. е. больные с НТГ имеют более тяжелую ст. АГ.

При анализе СПАД пациентов I гр. выявлено отклонение от нормы практически всех анализируемых параметров СМАД за сут, день и ночь (таблица 3), при этом среднее САД за сут. составило $161,8 \pm 1,8$ мм рт.ст., среднее ДАД — $96,2 \pm 1,07$ мм рт.ст. Показатели нагрузки давлением, в частности ИВ САД за сут. в данной гр. равнялся $66,6 \pm 1,95$ %, ИВ ДАД — $62,6 \pm 1,85$ %. Суточный индекс (СИ) САД, отражающий СНС САД, у пациентов I гр. в среднем был ниже нормы и составил $7,9 \pm 0,42$ %, при этом недостаточная СНС САД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 73 % больных, оптимальная ст. снижения САД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 21 % пациентов и чрезмерное снижение САД ($СИ \geq 20$ %) было у 6 % больных. СИ ДАД в среднем был в пределах нормальных значений и составил $11,2 \pm 0,47$ %, при этом недостаточная СНС ДАД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 35 % больных, оптимальная ст. снижения ДАД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 57 % пациентов и чрезмерное снижение ДАД ($СИ \geq 20$ %) было у 8 % больных. Показатели вариабельности АД — STD САД составили $18,2 \pm 0,37$ %, STD ДАД — $14,4 \pm 0,3$ %.

По данным СМАД у пациентов II гр. показатели СПАД за сут, день и ночь по сравнению с пациентами I гр. достоверно не отличались, хотя большинство анализируемых параметров имело тенденцию к ухудшению (таблица 3).

При анализе СПАД пациентов III гр. выявлено значительное повышение средних значений практически всех параметров СМАД за сут, день и ночь (таблица 3), по сравнению с пациентами I и II гр. ($p \leq 0,005$). Среднее САД за сут. составило $174,6 \pm 2,3$ мм рт.ст., среднее ДАД — $103,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. ИВ САД за сут. в данной гр. равнялся $75,3 \pm 2,5$ %, ИВ ДАД — $70,8 \pm 2,5$ %. СИ САД у пациентов III гр. в среднем был значительно ниже нормы и составил $6,5 \pm 0,52$ %, при этом недостаточная СНС САД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 79 % больных, оптимальная СНС САД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 10 % пациентов и чрезмерная СНС САД ($СИ \geq 20$ %) была у 11 % больных. СИ ДАД составил $8,7 \pm 0,55$ %, при этом недостаточная СНС ДАД ($СИ \leq 10$ %) выявлена у 48 % больных, оптимальная СНС ДАД ($СИ 10-20$ %) зарегистрирована у 46 % пациентов и 6 % больных наблюдалось ночное повышение ДАД ($СИ ДАД \geq 0$). Показатели вариабельности АД также значительно превышали показатели, полученные в I и II гр. — STD САД составили $20,7 \pm 0,49$ %, STD ДАД — $16,7 \pm 0,37$ %.

По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена происходит усиление тяжести АГ.

Подтверждением того, что именно НТГ является более тяжелым вариантом нарушения углеводного обмена, могут являться работы описывающие последовательность развития этих нарушений. На первом этапе снижение чувствительности периферических тканей к инсулину вызывает гипергликемию, в ответ на это увеличивается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, возникает компенсаторная ГИ, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени. Это позволяет на первых порах компенсировать гипергликемию [19]. По мере прогрессирования ИР, количество инсулина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции β -клеток поджелудочной железы является нарушение 1-й фазы секреции инсулина — фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем постпрандиальная. Формируется НТГ, а затем и СД-2. При истощении β -клеток поджелудочной железы и снижении их массы развивается инсулинопотребность (необходимость экзогенного введения инсулина для компенсации гипергликемии) [20]. При ИР дефицит внутриклеточной глюкозы приводит к переходу на альтернативный энергетический субстрат — жирные кислоты (ЖК), что сопровождается усилением продукции глюкозы в печени. Повышение продукции свободных ЖК (СЖК) еще больше снижает усвоение глюкозы [21]. Длительное течение АГ, в свою очередь, приводит к хроническому снижению периферического кровотока, за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Это также может снижать утилизацию глюкозы тканями, что повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР, которая в конечном итоге замыкает все патологические процессы при МС и вторично способствует прогрессированию Ож и АГ.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что у пациентов с НТГ по сравнению с пациентами с НГН и тем более по сравнению с пациентами без явных нарушений углеводного обмена, выявляются более тяжелые нарушения со стороны липидного спектра, они страдают более тяжелой степенью АГ и у них регистрируются более выраженные изменения параметров СМАД. НТГ, являясь более тяжелым вариантом (степенью) нарушения углеводного обмена, может сопровождаться возрастанием риска ССЗ и СД-2 у данных больных по сравнению с пациентами, имеющими НГН и особенно лицами без явных нарушений углеводного обмена.

Выводы

По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена происходит нарастание атерогенной ДЛП — достоверно повышаются уровни липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ТГ и снижается уровень ЛВП.

У пациентов с НТГ выявляется более тяжелая ст. АГ по сравнению с больными, имеющими

гипергликемию натощак, и, особенно, с пациентами без явных нарушений углеводного обмена.

По мере нарастания нарушений углеводного обмена происходит повышение средних значений практически всех параметров СМАД за сут, день и ночь — увеличение средних значений АД, повышение нагрузки давлением и вариабельности САД и ДАД.

Литература

1. Donahue RP, Orchard TJ. Hyperinsulinemia and resistance: association with cardiovascular disease. *Cardiovasc risk factors* 1993; 1: 12-8.
2. Bjorntop P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis* 1990; 10: 493-6.
3. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-6.
4. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European Studies. *Diabetologia* 1999; 42: 654-74.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
6. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
7. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16: 212-8.
8. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
9. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
10. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: A marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141: 485-90.
11. Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, et al. Fasting but not postprandial (postmeal) glycemia predicts the risk of death in subjects with coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2007; 23 (11): 873-8.
12. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF, Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-50.
13. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.
14. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
15. Piche ME, Lemieux S, Perusse L, Weisnagel SJ. High normal 2-hour plasma glucose is associated with insulin sensitivity and secretion that may predispose to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 732-40.
16. Carnevale Schianca GP, Rossi A, Sainaghi PP, et al. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: Importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1333-7.
17. Festa A, D'Agostino R, Hanley AJ, et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004; 53: 1549-55.
18. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. *Media Medica* 2008; 319 p. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика 2008; 319 с.).
19. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-60.
20. Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ, et al. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization; a new message from insulin gene. *Diabetes* 1994; 43 (9): 1085-9.
21. Frazee E. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrin Metab* 1995; 61: 405-9.

Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией

Бронский В. И.*, Лапанов П. С.

УО “Гомельский государственный медицинский университет” на базе Речицкой ЦРБ, Управление охраны здоровья Гомельского облисполкома. Гомель, Республика Беларусь

Цель. Изучить взаимосвязи между восприятием жизненных событий (оцениваемых как стрессовые), типами психологических защит (ПЗ) по мере прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), определение подходов к психологической коррекции АД на основе самоконтроля внутренних ощущений больного.

Материал и методы. В 3 группах пациентов с 3 степенями (ст.) АГ использовались “Методика диагностики стрессоустойчивости и социальной адаптации Т. Холмса и П. Пэа” и “Индекс жизненного стиля” по Плутчеку-Келлерману-Конте.

Результаты. Полученные данные позволяют по-новому рассматривать прогрессирование АГ с позиции адаптации, которая снижается с увеличением ст. заболевания, что связано с неэффективным

функционированием ПЗ (5 из 8 неэффективны). Получено, что показатели ПЗ по ст. болезни статистически значимо не различаются.

Заключение. На основании полученных данных обоснован подход к психотерапевтической (психоаналитической) коррекции АД на основе самоконтроля “внутренних ощущений”.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, восприятие жизненных событий, психологические защиты, психотерапевтическая (психоаналитическая) терапия, самоконтроль на основе “внутренних ощущений”.

Поступила 06/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 19-23

Life event perception, psychological coping, and psychotherapeutic correction of blood pressure in patients with arterial hypertension

Bronskiy V. I.*, Lapanov P. S.

Gomel State Medical University, Rechitsa Central Clinical Hospital. Gomel, Belarus

Aim. To assess the associations between the perception of stressful life events, psychological coping (PC) styles, and the progression of arterial hypertension (AH); to identify psychotherapeutic approaches towards blood pressure (BP) correction, based on the perception self-control.

Material and methods. In 3 groups of the patients with AH Stages 1—3, the diagnostics of stress resilience and social readjustment (Holmes and Rahe scale) and the Life Style Index assessment (Plutchik, Kellerman, and Conte scale) were performed.

Results. The study results supported the view on AH progression as a process of decreasing adaptation and inadequate PC (5 PC styles out of

8 were inadequate). No statistically significant difference in PC parameters was observed across AH stages.

Conclusion. The study findings have been used for identification of psychotherapeutic (psychoanalytic) approaches towards BP correction, based on the perception self-control.

Key words: Arterial hypertension, life event perception, psychological coping, psychotherapeutic (psychoanalytic) treatment, perception self-control.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 19-23

Одним из наиболее значимых достижений медицины во второй половине прошлого столетия были успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ). Успехи фармакотерапии обеспечили новые возможности в контроле артериального давления (АД) почти при любой форме АГ. Тем не менее, АГ остается основной проблемой социального здоровья, а ее распространенность в мире продолжает расти. Число пациентов с неконтролируемым АД продолжает увеличиваться, несмотря на терапевтические успехи [7,12].

Несмотря на огромные усилия научных медицинских обществ, специалистов и исследователей в области АГ, отмечается значительное расхождение между передовыми позициями науки и реальной клинической практикой. Возникают три парадокса, связанные с АГ:

- АГ можно диагностировать, но в большинстве случаев она не диагностируется;
- АГ можно лечить, но в большинстве случаев больные не лечатся;
- существует большое число эффективных лекарственных средств, но зачастую лечение неэффективно [8].

Во многом такое положение усугубляется наличием одностороннего “фармакологического” подхода в лечении АГ, направленного на конечное звено патогенеза, упуская из вида важнейшую психогенную составляющую в развитии АГ.

К настоящему времени получено большое количество данных, свидетельствующих о роли нарушений нейрогенной регуляции кровообращения в патогенезе АГ. Роль этих изменений особенно

существенна на этапе становления заболевания, когда у большинства больных имеют место клинические (наклонность к тахикардии, гиперкинетический тип гемодинамики) и лабораторные (повышение в крови норадреналина) признаки, свидетельствующие о симпатикотонии [9].

Жизнь человека проходит в постоянном взаимодействии со сложным и меняющимся миром, ставящим перед ним новые и нетривиальные задачи, для решения которых могут быть использованы конструктивные пути, и тогда человек, приобретая новый опыт, преодолевая трудную жизненную ситуацию, кризис, переходит на новый уровень функционирования; либо это могут быть неконструктивные пути, и тогда задача не решается, либо решается ценой определенных потерь.

Негативное воздействие постоянных стрессоров уменьшается за счет работы системы психологических защит (ПЗ), которые позволяют снижать значимость негативного события, менять отношение к нему или качественно преобразовывать его. Под ПЗ понимается личностное образование, выполняющее функции предохранения личности от травмирующих переживаний и поддержания непротиворечивого позитивного чувства “Я” [1]. Структура ПЗ имеет иерархическое строение, где выделяют два достаточно автономных уровня функционирования — внутриличностный и межличностный. ПЗ является целостным, устойчиво воспроизводимым, социально обусловленным образованием психики человека [2].

В некоторых случаях система механизмов ПЗ (МПЗ) может давать сбой, это приводит к тому, что у человека резко снижается адаптационный потенциал, его эффективность и успешность, а также могут возникнуть невротические и психосоматические расстройства.

В рамках нейрогенной теории патогенеза АГ [10,11] проводится ряд исследований, направленных на разработку психотерапевтических подходов к коррекции АД [13]. Изучаются такие вопросы, как профили ПЗ, типы отношения к болезни, стрессоустойчивость и способы совладания со стрессом больных АГ [3,4,13].

Больные были рандомизированы на 3 группы (гр.): 2 психотерапевтические (n=72 и n=55), в которых дополнительно использовали программу психотерапевтического воздействия: в I — эриксоновский гипноз, технику визуализации, терапевтическую метафору, нейролингвистическое программирование. Кроме того, больных обучали самогипнозу для его применения несколько раз в сут. — после пробуждения, в обеденный перерыв и перед засыпанием. Во II гр., кроме того, проводили психотерапевтическую работу с ПЗ, которая предполагала выявление, опознание и обучение приемам по их преодолению [13]. В этой гр. получены лучшие результаты при

катамнестическом исследовании через 1,5 года. Неизученным остается метод самоконтроля АГ на основе внутренних ощущений (методика ориентирована на психоаналитический уровень).

Целью настоящего исследования является определение взаимосвязи между восприятием жизненных событий (оцениваемых как стрессовые), типами ПЗ по мере прогрессирования АГ, определение подходов к психологической коррекции АД на основе самоконтроля внутренних ощущений больного.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения УЗ “Речицкая ЦРБ” у 93 больных (28 мужчин и 45 женщин) в возрасте 45–74 лет — основная группа (ОГ). Средний возраст обследованных — 61 год. Из исследования были исключены больные: с психическими расстройствами (деменция, расстройства настроения, психотические расстройства, с синдромом зависимости от психоактивных веществ); с декомпенсацией заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем; с инфарктом миокарда (ИМ) (острый и подострый периоды); острое нарушение мозгового кровообращения и травмы головы. Степень (ст.) АГ определялась по классификации ВОЗ 2005 [6].

Все обследованные с АГ разделены на 3 гр., согласно ст. заболевания [14]. I ст. — (n=32), средний возраст 59 лет, II ст. — (n=31), средний возраст 62 года, III ст. — (n=30), средний возраст 60 лет. Соотношение мужчин и женщин в группах было адекватно.

Соматический статус характеризовался следующим: у 14 больных АГ, в основном, в I ст. диагностирована энцефалопатия, у 10 — определялись последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения; у 18 — АГ сочеталась с ишемической болезнью сердца (ИБС), 10 из них перенесли ИМ в течение последних 10 лет, у 12 диагностирована мерцательная аритмия. У 8 больных из этой гр. — сахарный диабет 2 типа (СД-2).

Психический статус по МКБ-10 имел отношение к рубрике F: невротический уровень расстройств — F43–F48, органические нарушения — F06, F07 сопровождались невротическим уровнем расстройств. 51 больной АГ — без сколько-либо определяющихся психическими расстройствами.

В гр. контроля (ГК) включены 32 (10 мужчин и 22 женщины) практически здоровых лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр на базе

Таблица 1

Уровень стресса у больных АГ с учетом степени

Группы респондентов		Баллы *
ГК		279±16,22
Ст. АГ	1	264±27,211
	2	173±19,12
	3	138± 12,513

Примечание: * достоверность различий — p (ГК, 1-3) < 0,05.

Таблица 2

Среднее значение шкал ПЗ теста ИЗС обследованных больных

Названия шкал	Баллы				Среднее значение
	ГК	Ст. АГ			
		I	II	III	
Вытеснение	0,32	0,35	0,34	0,35	0,35
Регрессия	0,43	0,28**	0,29**	0,26**	0,28**
Замещение	0,24	0,15**	0,18**	0,13**	0,15**
Отрицание	0,42	0,65*	0,68*	0,63*	0,65*
Проекция	0,39	0,68*	0,73*	0,72*	0,71*
Компенсация	0,38	0,3**	0,3**	0,25**	0,28**
Гиперкомпенсация	0,52	0,6	0,64	0,62	0,62
Рационализация	0,51	0,57	0,55	0,62	0,58
Общая напряженность	0,4	0,43	0,45	0,45	0,44

Примечание: достоверность различий с ГК — * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$. При всех сравнениях между ст. АГ $p > 0,05$.

поликлиники УЗ “Речицкая ЦРБ”. Средний возраст обследованных 56 лет. В анамнезе, и по результатам профосмотра, хроническая патология отсутствовала. Жалоб на самочувствие нет. Имели факторы риска (ФР) сосудистой патологии: генетическая предрасположенность по АГ и ИБС — 8 человек, курение — 12.

Для оценки уровня психосоциального стресса, складывающегося из суммы жизненных событий, произошедших с пациентом в течение года до госпитализации, каждое из которых оценивается в баллах, и изучения ПЗ в работе использованы “Методика диагностики стрессоустойчивости и социальной адаптации” [15] и “Индекс жизненного стиля” (ИЖС) (тест Плутчека-Келлермана-Конте в модификации Л.И.Вассермана) [5].

Результаты и обсуждение

При анализе результатов диагностики стрессоустойчивости и социальной адаптации было выявлено, что по мере прогрессирования АГ, у больных уменьшалось восприятие различных жизненных

событий, оцениваемых как стрессовые. Это отразилось в достоверном снижении балльной оценки уровня психосоциального стресса у пациентов с 3 ст. АГ в сравнении с больными с 1 ст. и ГК.

Это подтверждается исследованиями Холмса и Пэа, что вероятность развития психосоматического заболевания связана с определенным уровнем стресса. Касательно предмета исследования, у лиц с 3 ст. АГ гр отсутствует риск развития психосоматического заболевания, лица со 2 ст. АГ имеют низкий риск (35 %), а у лиц ГК и с III ст. АГ риск развития психосоматического заболевания или ухудшения самочувствия составляет 50 % [15].

Было определено снижение сопротивляемости к стрессу с порогового значения (ГК и 1 ст АГ) до высокого — гр 3 ст. АГ (таблица 1).

Учитывая пожилой возраст респондентов, относительно однородные возрастной и социальный составы, такое значительное снижение стрессоустойчивости можно объяснить неэффективной работой защитного механизма отрицания. Также определенную роль играют постепенно нарастающие когнитивно-мнестические изменения, препятствующие адекватному восприятию событий. Снижение продуктивности мышления, рассеянность, забывчивость, эмоциональная лабильность на фоне повышенного АД, свидетельствует о симптомах органического поражения головного мозга, выявлены у трети обследованных больных преимущественно в 3 ст. АГ.

Согласно таблице 2 и рисунка 1 по опроснику “индекс жизненного стиля” выявлено, что у больных АГ ПЗ “отрицание”, “проекция” были выше по сравнению с ГК ($p < 0,001$), а “регрессия”, “замещение”, “компенсация” — ниже ГК ($p < 0,005$). Интересно, что профили ПЗ практически совпадают у больных с разными ст. АГ, в принципе, это подтверждает имеющиеся представления о ПЗ, как о ригидных, устойчивых во времени психических конструктах.

Значительное напряжение рассмотренных ПЗ свидетельствует о разнонаправленных, амбивалентных мотивах, проявляющихся внутри личности,

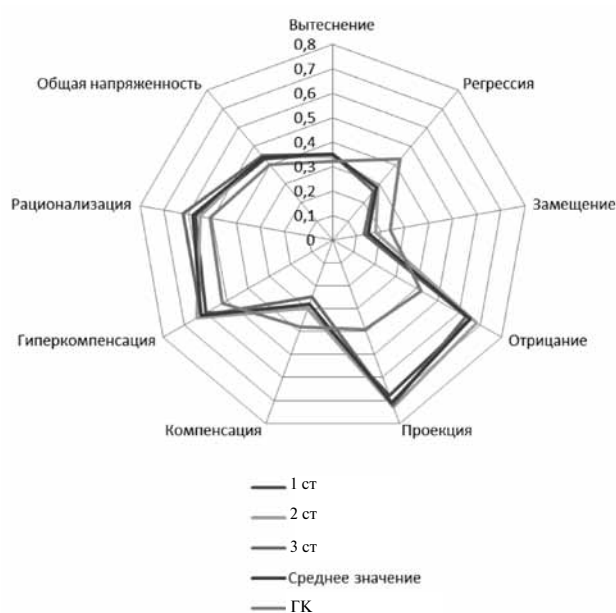


Рис. 1 Сравнение распределения спектров ПЗ в ОГ и ГК.

а также указывает на то, что больные АГ не склонны к анализу и рефлексии своих поступков, мотивов, желаний. Снижение показателей по какой-либо из шкал опросника ИЖС свидетельствует о неэффективности данного МПЗ, о блокаде поведения, направленного на снижение напряжения, вызываемого активацией связанной с ним базовой эмоции и, при соответствующих изменениях внешних условий, является наиболее вероятной причиной дезадаптации. Снижение средних показателей защитного механизма по типу “замещение” говорит о том, что у больных АГ блокирована относительно безопасная разрядка раздражения (гнева) и, таким образом, повышается риск психосоматических заболеваний, коим является эссенциальная АГ. “Регрессия” рассматривается как ПЗ, посредством которой личность в своих поведенческих реакциях стремится избежать тревоги, используя формы реагирования, характерные для более ранних ст. развития АГ. Низкие показатели “регрессии” могут свидетельствовать о том, что она не является тем МПЗ, который используется больными АГ, т. к. для них характерно стремление, во что бы то ни стало, сохранить профессиональный статус и возможность продолжения активной трудовой деятельности.

Поскольку ПЗ работают на избавление от фрустрации и эта категория психологическая, лечение и профилактика, в частности, АГ, как классического психосоматического заболевания, должна выстраиваться в ряду психоаналитических — психотерапевтических методик. Предпосылкой для решения этой задачи явился факт отсутствия клинических симптомов АГ при стабильной неосложненной АГ и появление соответствующей симптоматики при подъеме (кризы) или снижении АД (нередко обмороки).

Учитывая психогенную составляющую, можно спровоцировать подъем АД с помощью срабатывания МПЗ на какой-либо искусственный, но строго специфичный и дозированный стимул (в рамках

таких ПЗ, например, как замещение, компенсация, реактивное образование). Параллельно нужно предложить пациенту оценить собственную субъективную эмоциональную реакцию (гнев, тревога, удивление) и различные телесные ощущения: сердцебиение, тяжесть в голове, “мышечные зажимы” и т. д.

По мере психоаналитической проработки ПЗ, удастся добиться усиления субъективных телесных ощущений у пациента при повышении АД, именно тогда у больного появляется мотивация к лечению, которая в данном случае проводится уже апробированными ранее методами.

Повышение чувствительности пациента к изменению АД является самостоятельным методом психотерапии больных АГ, а именно сплавом психоаналитического и поведенческого методов психотерапии, который назвали “самоконтроль на основе внутренних ощущений”. Предложенный метод успешно апробирован у 5 больных “мягкой АГ”.

Выводы

Стресс-устойчивость и, соответственно, социальная адаптация по мере прогрессирования АГ значительно снижалась между 1-3 ст. болезни, что, вероятно, связано с неэффективностью функционирования ПЗ.

У больных АГ из 8 изучаемых ПЗ 5 функционируют неэффективно. “Отрицание”, “проекция” статистически значимо выше нормы, а “регрессия”, “замещение”, “компенсация” — ниже нормы. Изменение ПЗ при всех ст. АГ по всем показателям статистически значимо не определяется.

Полученные данные по стресс-устойчивости и ПЗ позволяют разработать новые психотерапевтические методы при АГ. Одним из методов контроля АГ может быть впервые обоснованная психологическая методика — самоконтроль на основе “внутренних ощущений”, что требует апробации на большем фактическом материале.

Литература

1. Bogdanova M.V. Protective and adaptive constructs in the life-support system of personality. Bulletin of Tyumen State University 2009; 5: 113-9. Russian (Богданова М.В. Защитно-адаптационные конструкторы в системе жизнеобеспечения личности. Вестник Тюменского государственного университета 2009; 5: 113-9).
2. Gabdeeva G.Sh. Psychological Personality Defense In Chronically Stress Situations. Sc. Notes of Kazan' State University 2007; vol. 149, book 1: 84-94. Russian (Габдеева Г.Ш. Психологическая защита личности в хронических стрессовых ситуациях. Уч записки Казанск гос ун-та 2007; том 149, кн. 1: 84-94).
3. Buchina M.M., Kopnina E.I., Chernova M.A., et al. Effect of increase in blood pressure in particular the perception of life events and coping strategies in patients with essential hypertension. Bulletin of New Medical Technologies 2007; XIV (2): 98-9. Russian (Бучина М.М., Копнина Е.И., Чернова М.А., и др. Влияние степени повышения артериального давления на особенности восприятия жизненных событий и копинг-стратегии у пациентов с гипертонической болезнью. Вест новых мед технологий 2007; XIV (2): 98-9).
4. Jusuphodzhaev R.V., Sidorova T.I., Efremushkin G.G. Coping strategies and psychological defense mechanisms in patients with myocardial infarction and their psychotherapeutic correction in the sanatorium stage of rehabilitation. Bulletin Siberian Branch RAMS 2007; 3 (125): 186-90. Russian (Юсупходжаев Р.В., Сидорова Т.И., Ефремушкин Г.Г. Копинг-стратегии и механизмы психологической защиты у больных инфарктом миокарда и их психотерапевтическая коррекция на санаторном этапе реабилитации. Бюлл СО РАМН 2007; 3 (125): 186-90).
5. Vasserman L.I., Eryshev O.F., Klubova E.B., et al. Psychological diagnostics index lifestyle: A guide for psychologists and physicians. SPb.: St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute 2005; 47 p. Russian (Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: пособие для психологов и врачей. СПб.: Институт им. В.М. Бехтерева 2005; 47 с).
6. WHO/ISH Hypertension Guidelines Practice guidelines for primary physicians/ — 2005, WHO — International Society Hypertensum — 12 p.

7. Babushkina A.V. On the problem of uncontrolled hypertension. Ukrainian Medical Magazine 2010; 5 (79): 73-9. Russian (Бабушкина А.В. О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии. Укр мед ж 2010; 5 (79): 73-9).
8. Chobanian AV. The Hypertension Paradox — More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. N Engl J Med 2009; 361: 878-87.
9. Almazov V.A., Shljahto E.V. Baroreflex control of vascular resistance in labile hypertension. In: Arterial hypertension: current issues of pathogenesis and therapy. SPbSMU. SPb 1995; p.50-62. Russian (Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Барорефлекторный контроль сосудистого сопротивления при лабильной артериальной гипертензии. В Кн.: "Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза и терапии". СПб ГМУ. СПб 1995; 50-62).
10. Lang G.F. Hypertonic Disease. Leningrad: Medgiz 1950; 496 p. Russian (Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград: Медгиз 1950; 496 с).
11. Mjasnikov A.L. In the collection Hypertensive heart disease, ed. A.L. Mjasnikov M.: Medgiz 1960; 3-18. Russian (Мясников А.Л. В сб. Гипертоническая болезнь под ред. А.Л. Мясникова. М.: Медгиз 1960; 3-18).
12. Davydova I.V. Resistant hypertension: mechanisms of origin, diagnosis and treatment approaches. Medical Newspaper "Health of Ukraine" 2009; 3 (59): 30-6. Russian (Давыдова И.В. Резистентная артериальная гипертензия: механизмы возникновения, диагностика и подходы к лечению. Мед газета "Здоровье Украины" 2009; 3 (59): 30-6).
13. Nabiullina R.R. Psychotherapy patients with arterial hypertension. Kazan medical magazine 2005; 86(1): 28-30. Russian (Набиуллина Р.Р. Психотерапия больных артериальной гипертензией. Казан мед ж 2005; 86(1): 28-30).
14. Memorandum from a WHO/JSH meeting — 1993 Guidelines for management of mild hypertension. Clin Exp Hypertens 1993; 15: 1363-95.
15. Holmes T.H. and Rahe R.H. The social readjustment rating scale. J Psychosom Res 1967; 11: 213-8.

Особенности циркадного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне, в зависимости от увеличения массы тела

Иванов А. П.^{1*}, Эльгардт И. А.¹, Ростороцкая В. В.²

¹Тверской клинический кардиологический диспансер. Тверь, Россия; ²Медицинский центр при Спецстрое РФ. Москва, Россия

Цель. Оценить особенности показателей суточного мониторирования АД (СМАД) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне (ОАС) и их зависимость от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. С помощью СМАД и сочетанного мониторирования ЭКГ, дыхания обследованы 120 больных АГ в зависимости от ИМТ > или < 25 кг/м².

Результаты. У пациентов с сопутствующим ОАС имелось повышение средних уровней систолического и диастолического АД (САД, ДАД) как в дневные, так и в ночные часы, а так же индексов нагрузки давлением (ИВ) для САД и ДАД в 1,5 раза. При учете увеличенного ИМТ дальнейших изменения показателей СМАД не наблюдали, однако у них имелся измененный суточный профиль АД с уменьше-

нием разницы среднесуточных значений, более выраженных для ДАД (в 2,4 раза) с одновременным увеличением частоты регистрации варианта over-dipper с 13,3 % до 42,1 %.

Заключение. Наличие АГ с повышением ИМТ и ОАС существенно изменяет показатели СМАД. При этом увеличение ИМТ связано с нарушением суточного профиля АД и повышением как среднесуточного, так и ночного уровня ДАД.

Ключевые слова: апноэ во сне, суточное мониторирование артериального давления, ожирение, артериальная гипертензия.

Поступила 02/08-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 24-28

Circadian blood pressure rhythm and increased body weight in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome

Ivanov A. P.^{1*}, Elgardt I. A.¹, Rostorotskaya V. V.²

¹Tver Clinical Cardiology Dispanser. Tver, Russia; ²Medical Centre, Russian Federation Agency of Special Building. Moscow, Russia

Aim. To assess the specifics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters and their association with body mass index (BMI) in patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnoea (OSA) syndrome.

Material and methods. The study included 120 AH patients with BMI under or over 25 kg/m², who underwent 24-hour BMP and combined monitoring of electrocardiogram (ECG) and breathing.

Results. AH patients with OSA syndrome demonstrated increased mean daytime and nighttime levels of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) and a 1,5-fold increase in SBP and DBP pressure load indices. Patients with increased BMI had disturbed circadian BP profile, with reduced mean

24-hour difference, more pronounced for DBP (2,4-fold difference), and an increase in the "over-dipper" prevalence (from 13,3 % to 42,1 %).

Conclusion. The combination of AH, OSA syndrome, and increased BMI substantially affected 24-hour BPM parameters. Increased BMI was associated with disturbed circadian BP profile and increased levels of mean 24-hour BP and nighttime BP.

Key words: Sleep apnoea, 24-hour blood pressure monitoring, obesity, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 24-28

Синдром обструктивного апноэ во время сна (ОАС) в настоящее время рассматривается как значимый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечной смерти [1]. Однако существуют трудности в интерпретации вклада нарушений дыхания во сне с риском развития некоторых ССЗ, поскольку у большинства пациентов с ОАС наблюдается сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) и ожирение (Ож), которые также являются самостоятельными ФР ССЗ [2]. В последние годы для диагностики АГ и оценки эффективности

проводимого лечения часто используется суточное мониторирование артериального давления (СМАД). С его помощью удается проследить циркадность колебаний АД в условиях повседневной жизнедеятельности пациента. Однако особенности изменений АД при переходе из дневного в ночной периоды, в связи с наличием только АГ, и в случаях присоединения увеличенной массы тела (МТ) окончательно не изучены. Этот аспект требует дополнительного анализа, особенно с учетом имеющихся у больных эпизодов ОАС.

Целью настоящего исследования послужила оценка показателей СМАД с прицельным вниманием на динамику АД в дневные и ночные часы с учетом его абсолютных значений и индексов нагрузки давлением у пациентов с АГ при наличии синдрома ОАС при различной МТ пациентов.

Материал и методы

В исследование включены 120 больных, 78 женщин и 42 мужчины среднего возраста $45,4 \pm 0,9$ лет со средней длительностью АГ $3,8 \pm 1,2$ года, не > 2 степени (ст.), по данным предшествующего амбулаторного наблюдения. У большинства из них ($n=98$; 81,7 %) систематическое медикаментозное лечение до включения в исследование не проводилось. В зависимости от ОАС выделены пациенты с наличием данного синдрома ($n=60$), которые составили основную группу (ОГ). В группу сравнения (ГС) вошли остальные 60 больных без ОАС. Группы (гр.) не различались по возрастно-половому признаку и уровню “офисного” АД. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в каждой гр выделены лица, имевшие его значения $> 25 \text{ кг/м}^2$ (38 или 63,3 % в ОГ и 19 или 31,7 % в ГС). В исследование не включены больные со стойкой АГ, у которых не удавалось полностью отменить антигипертензивные препараты (АГП) при проведении СМАД; также лица с сопутствующими ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки сердца; пациенты с факторами, предрасполагающими к возникновению апноэ во сне: ЛОР патология, неврологические заболевания, в т.ч. перенесшие транзиторные ишемические атаки (ТИА) или нарушения мозгового кровообращения (НМК).

Наличие и ст. выраженности синдрома ОАС оценивали по результатам мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) и дыхания при использовании аппаратно-программного комплекса “Кардиотехника” (фирма Инкарт, С.-Петербург) по данным реопульмонографии. Критерием эпизода апноэ считали выявление в ночные часы периодов остановки дыхания длительностью > 10 с при их частоте > 5 в час [3]. При этом умеренной выраженности синдром ОАС считали при индексе от 5 до 14 эпизодов в час, а средней ст. тяжести ≥ 15 эпизодов апноэ в час [4].

СМАД проводили с помощью комплекса “Shiller BP-102” на фоне полной отмены АГП за сут. до исследования. Учитывая, что лица с АГ в лечении использовали β -адреноблокаторы (β -АБ), более длительную их отмену считали нецелесообразным, учитывая возникновение на этом фоне тахикардии, которая способна существенно изменять получаемые инструментальные данные. Вычисляли систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее АД (САД, ДАД, ПАД, АДср). Оценивали вариабельность (Var) САД и ДАД за сут ($_{24}$), день (д) и ночь (н) по величине стандартного отклонения (СО). Определяли индекс нагрузки давлением (ИВ) для САД и ДАД как долю их измерений, превышавших допустимый временной предел, выражающийся в процентах от числа проведенных измерений АД. Анализ значений АД для САД и ДАД проводили отдельно по их абсолютным средним величинам ($_{24}$, д, н), а также по ИВ для САД и ДАД за указанные периоды. Суточный профиль АД изучали по разнице срАД в дневные и ночные часы, принимая за нормальный профиль (dipper) превышение средних дневных показателей АД над средними ночными

Таблица 1

Показатели СМАД у больных АГ в зависимости от наличия синдрома ОАС ($M \pm SD$)

Показатели	ГС ($n=60$)	ОГ ($n=60$)	P
ЧСС ср (уд/мин)	$72,4 \pm 11,6$	$96,4 \pm 4,8$	0,037
САД $_{24}$ (мм рт. ст.)	$132,7 \pm 17,0$	$142,8 \pm 13,0$	0,034
САДд (мм рт. ст.)	$134,9 \pm 17,1$	$144,9 \pm 14,7$	0,046
САДн (мм рт. ст.)	$119,4 \pm 18,3$	$132,7 \pm 14,8$	0,012
ДАД $_{24}$ (мм рт. ст.)	$82,3 \pm 9,8$	$87,9 \pm 7,2$	0,040
ДАДд (мм рт. ст.)	$84,7 \pm 9,5$	$90,7 \pm 7,6$	0,035
ДАДн (мм рт. ст.)	$72,8 \pm 11,7$	$76,7 \pm 9,3$	нд
ПАД $_{24}$ (мм рт. ст.)	$49,8 \pm 8,9$	$55,8 \pm 9,3$	0,046
ПАДд (мм рт. ст.)	$49,6 \pm 9,1$	$55,0 \pm 10,4$	нд
ПАДн (мм рт. ст.)	$46,7 \pm 10,2$	$56,0 \pm 10,8$	0,005
АД ср $_{24}$ (мм рт. ст.)	$98,4 \pm 12,0$	$106,8 \pm 7,8$	0,01
АД ср д (мм рт. ст.)	$100,8 \pm 11,7$	$108,4 \pm 9,4$	0,029
АД ср н (мм рт. ст.)	$87,7 \pm 13,2$	$94,9 \pm 10,1$	0,051
ИВ САД $_{24}$ и (%)	$44,4 \pm 37,6$	$66,9 \pm 29,2$	0,033
ИВ САДд (%)	$42,9 \pm 37,2$	$64,7 \pm 29,3$	0,038
ИВ САДн (%)	$51,6 \pm 42,6$	$77,0 \pm 30,6$	0,04
ИВ ДАД $_{24}$ (%)	$38,0 \pm 30,2$	$56,4 \pm 27,3$	0,041
ИВ ДАДд (%)	$38,9 \pm 30,6$	$58,4 \pm 27,0$	0,031
ИВ ДАДн (%)	$36,3 \pm 33,0$	$44,9 \pm 27,2$	нд
НС САД (%)	$11,6 \pm 4,9$	$8,3 \pm 6,1$	0,044
НС ДАД (%)	$14,6 \pm 6,7$	$14,9 \pm 4,9$	нд

Таблица 2

Показатели СМАД у больных АГ с синдромом ОАС в зависимости от ИМТ ($M \pm SD$)

Показатели	ОГ и ИМТ < 25 кг/м ² (n=22)	ОГ и ИМТ > 25 кг/м ² (n=25)	P
ЧСС ср (уд/мин)	74,3±6,1	99,2±10,4	0,032
САД ₂₄ (мм рт. ст.)	144,8±10,4	154,6±14,1	0,031
САДд (мм рт. ст.)	151,6±10,7	157,3±14,7	0,005
САДн (мм рт. ст.)	138,1±10,9	159,9±14,6	0,012
ДАД ₂₄ (мм рт. ст.)	88,1±4,9	96,7±6,8	0,004
ДАДд (мм рт. ст.)	94,0±4,8	97,8±6,9	нд
ДАДн (мм рт. ст.)	82,1±5,7	95,6±6,9	0,005
ИБ САД ₂₄ (%)	59,1±14,5	63,2±17,2	нд
ИБ САДд (%)	59,2±16,8	63,1±8,5	0,046
ИБ САДн (%)	60,6±23,0	65,0±4,5	Нд
ИБ ДАД ₂₄ (%)	51,1±18,4	63,5±15,1	0,001
ИБ ДАДд (%)	49,2±16,5	61,3±6,8	0,005
ИБ ДАДн (%)	48,6±27,2	68,9±4,5	0,001
НС САД (%)	8,9±3,4	6,6±3,3	0,044
НС ДАД (%)	12,7±3,9	6,3±1,8	0,001

на 10-20 %. Недостаточным (non-dipper) считали показатель < 10 %, чрезмерным (over-dipper) > 20 %. СМАД проводили и оценивали согласно рекомендациям IV Международной конференции по амбулаторному мониторингованию АД [5].

Все полученные в ходе исследования результаты заносились вручную в электронную таблицу Excel и обрабатывались с помощью прикладных статистических функций. Определялись следующие параметры описательной статистики: среднее (M), минимум, максимум, ошибка среднего (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Анализ полученных данных проведен методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 5.5. с применением U-критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Для оценки связей между средними параметрами использовали критерий корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты СМАД в ОГ и ГС больных АГ имевших и не имевших эпизоды ОАС приведены в таблице 1. Показатели САД за все время мониторингования (24, д, н) были существенно выше при наличии синдрома ОАС, чем при его отсутствии. В целом ДАД₂₄ и ДАДд у больных с синдромом ОАС было достоверно выше, чем у лиц из ГС, тогда как в ночное время различия отсутствовали. Параллельно с этим отмечены значимые отличия в уровне сРАД и ПАД. Для пациентов ОГ было характерно увеличение обоих параметров. Одновременно с этим наличие синдрома ОАС ассоциировалось с существенным увеличением ИВ САД и ДАД за исключением последнего показателя в ночные часы. Обращает на себя внимание, что самый высокий показатель ИВ САД наблюдался у больных АГ и синдромом ОАС в ночное время, тогда как ИВ ДАД преобладал в дневные часы. Анализ суточного профиля АД по величине ночного снижения (ВНС) АД в сравниваемых гр. выявил отсутствие

адекватного НС САД при синдроме ОАС. В то же время существенной разницы по ВНС ДАД не выявлено. Учитывая данные суточного профиля АД у больных ГС в целом у 40 (66,7 %) пациентов выявлен его нормальный суточный ритм (dipper), тогда как недостаточное (non-dipper) снижение имело место у 18 (30,0 %), а чрезмерное снижение (over-dipper) зарегистрировано лишь у 2 (3,3 %) обследованных. Напротив, ОГ, наоборот, чаще встречался вариант non-dipper (n=36; 60,0 %), а профили типа dipper и over-dipper имелись у 16 и 8 соответственно (26,7 % и 13,3 %; $p=0,036$ и $0,042$, соответственно).

В то же время избыточная МТ в комбинации с синдромом ОАС у больных АГ имеет некоторые особенности анализируемых параметров. Показатели СМАД у этих пациентов с ИМТ > или < 25 кг/м² представлены в таблице 2.

Как следует из представленных данных, средние показатели СМАД за все время наблюдения оказались достоверно выше у больных с ИМТ > 25 кг/м². В то же время увеличение ДАД оказалось наиболее существенным в ночные часы и в целом за сут, тогда как различий по параметрам ДАД днем в сравниваемых гр. не выявлено. Аналогично средним показателям, у больных с ИМТ > 25 кг/м² имелось увеличение ИВ для САД и ДАД за исключением ночного индекса для САД. Наряду с этим, у пациентов с синдромом ОАС и ИМТ > 25 кг/м² имелись и более низкие показатели НС АД. При этом если у пациентов с нормальной МТ и синдромом ОАС вариант non-dipper регистрировался у 5 (20 %), то среди пациентов с ИМТ > 25 кг/м² он имел место уже у 18 (47,4 %). В свою очередь, суточный профиль типа over-dipper регистрировался в сравниваемых гр. у 7 и 16 (31,8 и 42,1 %) больных, соответственно.

Таблица 3

Соотношение различных суточных профилей АД при комбинациях АГ, синдрома ОАС и уровней ИМТ (абс/%%)

Гр. наблюдения	Суточный профиль dipper	Суточный профиль non-dipper	Суточный профиль over-dipper
АГ без ОАС (n=60)	40 / 66,7	18 / 30,0	2 / 3,3
АГ с ОАС (n=60)	16 / 26,7	36 / 60,0	8 / 13,3
АГ с ОАС и ИМТ > 25 кг/м ² (n=38)	4 / 10,5	18 / 47,4	16 / 42,1
АГ с ОАС и ИМТ < 25 кг/м ² (n=22)	10 / 48,2	5 / 20,0	7 / 31,8
АГ без ОАС и ИМТ > 25 кг/м ² (n=19)	10 / 52,6	7 / 36,8	2 / 10,6
АГ без ОАС и ИМТ < 25 кг/м ² (n=41)	34 / 82,9	5 / 12,2	2 / 4,9

У остальных обследованных отмечено нормальное НС АД.

Необходимо подчеркнуть, что при сопоставлении данных СМАД в ГС в зависимости от ИМТ существенных различий выявить не удалось. Однако следует отметить особенности суточного профиля АД в сравниваемых гр. Нормальный профиль АД (dipper), регистрировавшийся у пациентов ГС, чаще имелся как при наличии, так и при отсутствии избыточной МТ у 10 и 34 обследованных (52,6 % и 82,9 %), соответственно. В свою очередь вариант non-dipper имел место у этих пациентов в 7 и 5 наблюдениях (36,8 % и 12,2 %), соответственно, а over-dipper — у 2 обследованных в каждой гр., что составило 10,6 % и 4,9 %, соответственно.

Представляет интерес сопоставление нарушений суточного профиля АД у обследованных пациентов. Результаты исследования представлены в таблице 3. Наиболее часто сохраненный суточный профиль dipper определялся у пациентов из ГС, при этом не выявлено существенных различий в зависимости от ИМТ. Одновременно с этим такой вариант имели почти половина больных ОГ и нормальным ИМТ. Но все же наиболее часто встречались нарушения в виде non-dipper и over-dipper. При этом если учитывалось только наличие ОАС, то чаще имел место вариант non-dipper. Следует подчеркнуть, что присоединение к нему избыточной МТ несколько снижало частоту варианта non-dipper с 60 % до 47,4 % ($p < 0,05$) и более значимо увеличивало количество пациентов, имевших вариант over-dipper с 13,3 % до 42,1 % ($p < 0,01$). В то же время отсутствие ОАС при увеличении ИМТ чаще ассоциировалось с недостаточным НС АД, чем в случаях с нормальной МТ — 36,8 % и 12,2 %, соответственно, но, ввиду малого числа наблюдений, статистическая значимость отсутствовала.

Обсуждение

Синдром ОАС достаточно распространен, но вместе с тем является часто недиагностируемым состоянием, связанным с несколькими сердечно-сосудистыми ФР — СД, Ож, АГ [6,7]. Одним из моментов, отрицательно влияющим на функционирование

сердечно-сосудистой системы, признается цикличность изменений АД, что существенно увеличивает риск поражения миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8]. Еще одним неблагоприятным фактором считается избыточная МТ, когда ИМТ увеличивается параллельно с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) [9,10].

Проведенное исследование выявило существенное увеличение уровня АД, связанное с наличием ОАС. При этом повышенными являлись не только ночное, но и дневное АД, когда средние абсолютные значения САД и ДАД превышали аналогичные показатели у пациентов с АГ без апноэ в 1,1 раза. В то же время наиболее значимо реагировал ИВ для САД и ДАД, увеличенный у этих больных в 1,5 раза. Подобные изменения некоторые авторы связывают с гиперактивностью симпатической нервной системы (СНС) [11]. О наличии гиперактивности СНС может свидетельствовать также имеющаяся у этих пациентов тахикардия с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем в 1,3 раза ($p < 0,01$). Вместе с тем, описанное состояние весьма характерно и для пациентов с избыточной МТ, в т.ч. и имеющих ОАС [12].

Примечательно, что даже с учетом фактора увеличенного ИМТ у пациентов с АГ и синдромом ОАС, большинство параметров СМАД не изменилось, а ИВ сохранялся на одинаковом уровне, сопоставимым с показателем у пациентов с нормальным ИМТ. Однако у пациентов с избыточной МТ существенно изменилась разница среднедневных и средненочных уровней АД. При этом, если для САД этот процесс оказался не столь существенным, и его НС уменьшилось с $8,3 \pm 6,1$ % до $6,6 \pm 3,3$ % (т. е. в 1,2 раза), то для ДАД эти показатели были на уровне $14,9 \pm 4,9$ % и $6,3 \pm 1,8$ % (т. е. снижение в 2,4 раза). Обращает на себя внимание тот факт, что в ОГ наличие избыточной МТ характеризовалось увеличением числа больных с суточным профилем АД over-dipper с 13,3 % в отсутствии увеличенного ИМТ до 42,1 % при его значениях, превышающих 25 кг/м² ($p < 0,01$). Этот вариант, возможно, является наиболее неблагоприятным, свидетельствующим

о более выраженных изменениях сердечно-сосудистой системы у больных АГ с ОАС и избыточной МТ. При этом отмечена связь чрезмерного НС АД с периферическими вазоконстрикторными эффектами [13], более выраженной ночной гипоксией из-за увеличения числа эпизодов ОАС [14], а также значимыми метаболическими нарушениями ввиду увеличения ИМТ [15].

Литература

1. Babak S.P., Golubew L.A. Chronic insomnia and obstructive sleep apnea a dream: a modern dilemma in a clinical practice of the internist. *RMG* 2010; 18 (5): 219-23. Russian (Бабак С.П., Голубев Л.А. Хроническая инсомния и обструктивное апноэ сна: современная дилемма в клинической практике терапевта. *РМЖ* 2010; 18(5): 219-23).
2. Litvin A.J., Chazova I.E. Obstructive sleep syndrome during a dream: the mechanism of occurrence, clinical value, communication with cardiovascular disease, principles of treatment. *Cardiol vestnic* 2009; 2: 89-103. Russian (Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизм возникновения, клиническое значение, связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью, принципы лечения. *Кардиол вест* 2009; 2: 89-103).
3. Manser R.M., Rechford P., Pierce R.J., et al. Impact for defining apnea-hypopneas in the Apnea-Hypopnea Index. *Chest* 2001; 120: 909-14.
4. Drager L.F., Borfolotto L.A., Lorenzi M.C., et al. Early sings of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 56: 1121-30.
5. Kotsis V., Stabouli S., Pitiriga V., et al. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage: effects of age and sex. *Blood Press Monit* 2006; 11: 9-15.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
7. Drager L.F., Pereira A.C., Barreto-Filho J.A., et al. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 523-8.
8. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: part I. Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-8.
9. Arias M.A., Sanchez A.M. Obstructive sleep apnea in overweight subjects. *Hypertension* 2006; 47: 1112-8.
10. Peters R.W. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest* 2005; 127: 1-3.
11. Brotman D.J., Davidson M.B., Bourmitri M., Vidt D.G. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertension* 2008; 21: 92-7.
12. Kato M. Impaired autonomic function in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertens Res* 2007; 30: 659-60.
13. Zou D., Grote L., Eder D.H., et al. A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med* 2010; 11: 325-8.
14. Sekizuka H., Kida K., Akashi Y.J., et al. Relationship between sleep apnea syndrome and sleep blood pressure in patients without hypertension. *J Cardiol* 2010; 55: 92-8.
15. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009; 32: 428-32.

Таким образом, повышение индексов нагрузки давлением за все время проведения СМАД, изменения суточного профиля АД с увеличением частоты регистрации варианта over-dipper следует считать наиболее неблагоприятными факторами, что необходимо учитывать в риске при стратификации больных АГ с наличием ОАС и увеличением ИМТ.

Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности II функционального класса у пациентов с артериальной гипертензией

Канорский С. Г.¹, Трегубов В. Г.^{2*}, Покровский В. М.¹, Буложенко Н. А.²

¹Кубанский государственный медицинский университет; ²Городская больница № 2. Краснодар, Россия

Цель. Определить оптимальную тактику терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 100 пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии, рандомизированных в 2 группы (гр.). I гр. составляли 53 пациента (средний возраст $52,9 \pm 2,3$ лет), им был назначен метопролола сукцинат в дозе $97,3 \pm 9,5$ мг/сут. Во II гр. вошли 47 пациентов (средний возраст $57,5 \pm 1,3$), которым назначали квинаприл в дозе $24,7 \pm 6,3$ мг/сут. Исходно и через 6 мес. терапии проводились тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO_{2max}), эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, определение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), проба сердечно-дыхательного синхронизма.

Результаты. Оба препарата улучшали показатели диастолической функции левого желудочка, однако лишь квинаприл эффективно изменял его структурно-геометрические параметры и систолическую функцию. Только при лечении квинаприлом повышалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалось VO_{2max} и улучшался РАС, более существенно снижался уровень NT-proBNP.

Заключение. Квинаприл имеет преимущества перед метопрололом сукцинатом в терапии больных с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метопролол сукцинат, квинаприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Поступила 10/11-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 29-34

Treatment optimisation in patients with functional Class II chronic heart failure and arterial hypertension

Kanorskyi S. G.¹, Tregubov V. G.^{2*}, Pokrovskiy V. M.¹, Bulozhenko N. A.²

¹Kuban State Medical University; ²City Hospital No. 2. Krasnodar, Russia

Aim. To identify the optimal treatment tactics in patients with Functional Class (FC) II chronic heart failure (CHF) (NYHA classification) and essential arterial hypertension (EAH), via investigating the effects of different medication classes on regulatory and adaptive status (RAS).

Material and methods. The study included 100 patients with FC II CHF and Stage II EAH, who were randomised into 2 groups. Group I included 53 patients (mean age $52,9 \pm 2,3$ years) receiving metoprolol succinate (mean dose $97,3 \pm 9,5$ mg/d). Group II included 47 patients (mean age $57,5 \pm 1,3$ years) administered quinapril (mean dose $24,7 \pm 6,3$ mg/d). At baseline and after 6 months of therapy, the following procedures were performed: treadmill test with VO_{2max} assessment; echocardiography; 24-hour blood pressure monitoring; N-terminal pro-brain natriuretic

peptide (NT-proBNP) level measurement; and cardio-respiratory synchronism test.

Results. While both medications improved left ventricular (LV) diastolic function, only quinapril demonstrated beneficial effects on LV structure, geometry, and systolic function. Only in Group II, exercise capacity and VO_{2max} increased, RAS improved, and NT-proBNP levels decreased to a greater extent.

Conclusion. Quinapril was more effective than metoprolol succinate in the treatment of patients with FC II CHF and Stage II EAH.

Key words: Chronic heart failure, metoprolol succinate, quinapril, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 29-34

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – один из наиболее частых и тяжелых синдромов в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Наиболее распространенная причина ХСН – артериальная гипертензия (АГ). Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более

редкого развития инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) лечение АГ у лиц > 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта (МИ) на 30% и общей смертности (ОС) на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН – она встречалась на 64% реже [1].

Принято считать, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии (АГТ)

обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом, основные классы антигипертензивных препаратов (АГП) — диуретики (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего лечения. Между тем, их эффективность может быть различной даже у относительно одинакового контингента пациентов, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства окажутся предпочтительными [2]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [3]. В то же время не удовлетворяющее пациента качество лечения может быть следствием недооценки не только клинико-морфологических признаков заболевания, но и особенностей функционального состояния организма — резерва его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [4].

Медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы (ВНС). При оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы (ЦНС) [5].

Целью исследования являлось определение оптимальной тактики терапии ХСН II функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской

ассоциации сердца (НУНА) у пациентов с гипертензивной болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на РАС.

Материал и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии, рандомизированных в 2 группы (гр.). I гр. составляли 53 пациента, им был назначен метопролол сукцинат замедленного высвобождения, во II гр. входили 47 пациентов, которым назначался квинаприл (таблица 1).

Исходно и через 6 мес. выполнялось комплексное обследование:

- тредмилотметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН), максимального потребления кислорода (VO_{2max}) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

- эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;

- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии;

- определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

- проба СДС на аппарате РНС МИКРО (Россия) для оценки состояния РАС организма [6], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = $ДС/ДР$ на минимальной границе $\times 100$, где ДС — диапазон синхронизации, ДР — длительность развития СДС [7].

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХСН II ФК ($M \pm m$)

Показатель	Метопролол сукцинат (n=53) I гр.	Квинаприл (n=47) II гр.
Возраст, годы	52,9 $\pm$ 2,3	57,5 $\pm$ 1,3
Пол, м/ж	29/24	21/26
Анамнез ГБ, годы	6,9 $\pm$ 1,2	6,3 $\pm$ 0,9
ИМТ, кг/м ²	27,7 $\pm$ 0,9	28,3 $\pm$ 0,7
Суточная доза, мг	97,3 $\pm$ 9,5	24,7 $\pm$ 6,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии метопролола сукцинатом ($M \pm m$)

Показатель	Исходно (n=53)		Через 6 мес. (n=53)	
	д	н	д	н
САД, мм рт.ст.	149,3±6,3	135,2±6,1	123,7±5,2*	112,8±4,9*
ДАД, мм рт.ст.	95,4±3,1	89,2±5,3	84,2±4,4*	74,4±4,8*
ИВ САД, %	48,3±2,1	50,2±4,9	26,4±1,3*	25,7±2,9*
ИВ ДАД, %	52,1±2,3	43,3±6,6	28,2±1,9*	27,8±2,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Показатели СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии квинаприлом ($M \pm m$)

Показатель	Исходно (n=47)		Через 6 мес. (n=47)	
	д	н	д	н
САД, мм рт.ст.	152,6±5,4	132,2±5,8	121,4±4,1*	114,9±4,6*
ДАД, мм рт.ст.	94,7±4,1	87,3±5,8	87,4±4,2*	72,2±4,6*
ИВ САД, %	46,3±3,2	52,6±4,7	27,3±1,7*	26,1±2,2*
ИВ ДАД, %	48,7±2,9	44,4±6,4	26,4±2,1*	27,7±2,5*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес терапии ($M \pm m$)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Исходная ЧСС в мин	81,1±1,7	66,7±1,3**	79,4±1,6	76,5±1,5
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	80,4±1,4	67,6±1,3**	73,2±1,5	77,3±1,3**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	86,4±1,3	71,6±1,0**	77,1±1,5	84,4±1,4**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	6,4±0,3	5,1±0,6*	6,3±0,3	8,1±0,3**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	24,1±0,5	17,9±1,0*	21,7±0,8	17,7±1,5*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	30,6±2,4	20,8±1,8*	25,6±1,5	21,0±1,7*
Индекс РАС	26,6±1,3	30,3±3,8	29,6±1,9	51,4±4,0**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

и коронарными событиями в ближайшие 12 мес, стенокардией напряжения, фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП и ТП), синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой, кардио- и нейрохирургическими вмешательствами в анамнезе, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированными эндокринными расстройствами.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днем (д) на 17,1% и ночью (н) на 16,6%, диастолическое АД (ДАД)д на 11,7% и ДАДн на 16,6%, индекс времени

(ИВ) САДд на 45,3% и ИВ САДн на 48,8%, ИВ ДАДд на 45,9% и ИВ ДАДн на 36% (таблица 2). В результате терапии квинаприлом достоверно уменьшались САДд на 20,4% и САДн на 13,1%, ДАДд на 7,7% и ДАДн на 17,3%, ИВ САДд на 41% и ИВ САДн на 50,4%, ИВ ДАДд на 45,8% и ИВ ДАДн на 37,6% (таблица 3). Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле АГ у пациентов обеих гр.

Результаты выполненной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС на 17,9%, минимальная граница диапазона на 15,9%, максимальная на 17,1%, диапазон синхронизации на 20,3%, длительность развития СДС на минимальной границе на 25,7% и максимальной на 32%; существенно не изменялся индекс РАС. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики РАС пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная на 5,3% и максимальная на 8,7% границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации на 22,2%, индекс РАС на 42,4%; уменьшались длительность развития СДС

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР, мм	48,6±0,7	47,9±0,6	50,1±0,3	47,7±0,4*
ЗС ЛЖ, мм	9,6±0,2	9,4±0,1	10,1±0,2	9,6±0,1**
МЖП, мм	10,5±0,3	10,2±0,2	11,3±0,1	10,9±0,1**
ФВ ЛЖ, %	60,5±1,2	63,5±1,4	56,3±0,5	62,0±0,9*
ЛП, мм	39,6±0,6	39,2±0,6	40,8±0,5	39,2±0,7*
VE, см/с	56,7±2,8	66,2±3,1**	52,3±3,0	59,8±3,0**
VA, см/с	77,2±2,3	73,6±2,1*	72,7±4,3	68,8±3,5*
E/A	0,73±0,03	0,89±0,02*	0,74±0,03	0,88±0,02*
DTE, мс	251,3±10,1	235,6±11,72*	258,6±12,0	229,8±13,3*
IVRT, мс	124,6±6,3	112,4±5,4*	128,7±5,8	109,7±7,1*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 6

Показатели тредмилометрии у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии (M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ДП	277,0±8,0	254,5±12,5	275,6±11,4	253,9±10,5
Максимальная нагрузка (METs)	8,8±0,5	9,2±0,5	8,4±0,5	9,6±0,3*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

Таблица 7

Показатели уровня NT-proBNP плазмы крови и VO₂мах при ФН у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес. терапии M±m)

Показатель	I гр. (n=53)		II гр. (n=47)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
NT-proBNP, пг/мл	690,6±29,8	559,7±41,8*	728,3±41,1	542,5±36,6*
VO ₂ мах, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	14,9±0,5	15,5±0,6	15,3±0,7	17,9±0,6*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с исходными значениями.

на минимальной на 18,4% и максимальной на 17,9% границах, существенно не изменялась исходная ЧСС. Указанная динамика отражает значительное улучшение РАС обследованных (таблица 4).

Результаты ЭхоКГ показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) на 14,4%, отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) на 17,9%; уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) на 4,7%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) на 6,3%, время изоволюметрического расслабления (IVRT) на 9,8%; существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, переднезадний размер левого предсердия (ЛП). Перечисленные изменения демонстрируют умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов. В результате терапии квинаприлом

достоверно увеличивались ФВ ЛЖ на 9,2%, V_E на 12,6%, E/A на 15,9%; уменьшались толщина КДР ЛЖ на 4,8%, ЗС ЛЖ на 4,9% и МЖП на 3,6%, переднезадний размер ЛП на 3,9%, V_A на 5,3%, DT_E на 11,3%, IVRT на 15,3%. Указанная динамика отражает значительное улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов (таблица 5).

В соответствии с данными тредмилометрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение (ДП) и максимальная нагрузка достоверно не изменялись. Следовательно, ТФН больных существенно не изменялась. По данным тредмилометрии в результате терапии квинаприлом достоверно увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,5%); существенно не менялось ДП, что говорит в пользу повышения ТФН (таблица 6).

На фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови на 19%, существенно не изменялось VO₂мах при ФН, что отражает умеренное снижение нейрогормональной активности. В результате терапии

квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови на 25,5%, увеличивалось VO_2 max при ФН на 14,5%, что соответствует значительному снижению нейрогуморальной активности (таблица 7).

Обсуждение

Известно, что при проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [8]. Результаты настоящего исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН II ФК и ГБ II стадии в течение 6 мес. уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, достоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой позитивной динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ, снижению нейрогуморальной активности при отсутствии существенного улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения ТФН.

Установлено, что β -АБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гиберинирующих кардиомиоцитов, повышают плотность и афинность β -адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти (ВС) [9,10]. При длительном лечении β -АБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [11, 12].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), в котором ОС снижалась на 34% по сравнению с плацебо [13]. Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study), где показаны снижение ОС, смертности от ИБС и МИ, уменьшение риска ВС [14]. В исследованиях APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) и IMAGE (International Multicenter Angina Exercise study) показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [15,16]. Достоверное снижение риска повторного ИМ и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отмечались в исследованиях MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial) и COMMIT/CCS-2 (Clopидогрел and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Second Chinese Cardiac Study) [17,18].

Следует отметить, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно

липофильные β -АБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной β_1 -адреноблокадой, а так же сохранение достаточного парасимпатического тонуса в ЦНС и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [19]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, β -АБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АГ и положительное влияние на органы-мишени могут не всегда сопровождаться улучшением РАС.

В результате терапии квинаприлом у пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии в течение 6 мес. достоверно улучшались структурное и функциональное состояние миокарда, повышалась ТФН, уменьшалась нейрогуморальная активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождалось значительным улучшением РАС.

Известно, что эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследованиях [20,21]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Применение квинаприла при систолической ХСН ($ФВ ЛЖ \leq 40\%$) в дозе 20 мг/сут. сопровождалось у 94% больных переходом из III во II ФК по NYHA. В гр. сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сут только в 78% случаях улучшалось ФК с III до II [22].

В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ИБС применение квинаприла в дозе 20 мг/сут. в течение 3 лет приводило в сравнении с плацебо к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [23]. Эффективность квинаприла доказана и у больных АГ и избыточной массой тела (ИзМТ). В гр. квинаприла, применявшегося в дозе 20-40 мг/сут., частично в комбинации с Д, отмечалось более частое достижение целевого уровня АД (74%) по сравнению с контрольной гр. (только 46%) [24].

У пациентов с ГБ и нормальной систолической функцией ЛЖ ИАПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении, в отличие от других вазодилататоров, не развивается рефлексорного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом

слое надпочечников. Поэтому, ИАПФ вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активации (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [25].

Литература

- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887-98.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiologic studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K., et al. Direct comparison of transcatheter increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2007; 71 (12): 1873-8.
- Agadzhanian N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of recreational medicine. M.: Meditsina 2004; 288 p. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина 2004; 288 с.).
- Pokrovskiy V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga 2007; 143 p. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга 2007; 143 с.).
- Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009; Russia, patent 86860. Russian (Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860).
- Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.).
- Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G., et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2003; 3: 68-77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук 2003; 3: 68-77).
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (21): 1349-55.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia. New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349 (9049): 375-80.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Select lectures on cardiology. M: GEOTAR-Media 2006; 432 p. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с.).
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., et al. Clinical hemodynamic and neurohumoral effects of long-term treatment by beta-blocker bisoprolol in persons with severe chronic heart failure. *Kardiologiya* 2003; 43 (10): 11-22. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; 43 (10): 11-22).
- MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001-7.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J., et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579-88.
- Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E., et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina Prognosis study in Stockholm. *Cardiologia* 1995; 40 (12 suppl. 1): 301.
- Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K., et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *JACC* 1996; 27 (2): 311-6.
- Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622-32.
- The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur. Heart J.* 1985; 6 (3): 199-226.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (9): 35-9.
- Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon M.J., et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *JACC* 1993; 22 (6): 1557-63.
- Beynon J.H., Pathy M.S. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997; 13 (10): 583-92.
- Acanfora D., Furgi G., Trojano L., et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am. J. Ther.* 1997; 4 (5-6): 181-8.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R., et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (9): 1058-63.
- Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Mychka V.B. Multicenter randomized open research on studying efficiency of lifestyle change and treatment by ACE inhibitors (Quinapril) in persons with obesity and arterial hypertension (ESC). *Arterialnaya gypertensia* 2003; 9 (6): 2009-11. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). Артериальная гипертензия 2003; 9 (6): 2009-11).
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J.J., et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (16): 1454-70.

Изменения структурно-функциональных свойств плечевых артерий у больных артериальной гипертензией при лечении ингибитором ангиотензин-превращающего фермента

Мельникова Л. В.

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) фозиноприла на структурно-функциональные особенности плечевых артерий (ПА) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Материал и методы. Обследованы 32 больных ЭАГ (15 мужчин, 17 женщин в возрасте 27-59 лет, средний возраст $45,6 \pm 11,7$). Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) ПА и эхокардиография (ЭхоКГ). Анализировали параметры ремоделирования ПА: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), диаметр (D) просвета, соотношение стенка-просвет (с/п), а также эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) ПА при пробе с реактивной гиперемией, параметры центральной гемодинамики.

Результаты. На фоне лечения фозиноприлом в течение полугода у больных АГ наблюдалось уменьшение ТКИМ без изменения внутрипросветного D и повышения ЭЗВД ПА.

Заключение. Лечение больных АГ ИАПФ фозиноприлом дает отчетливый положительный эффект в отношении структурно-функциональных свойств ПА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фозиноприл, плечевые артерии.

Поступила 14/01-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 35-38

ACE inhibitor effects of brachial artery structure and function in patients with arterial hypertension

Melnikova L. V.

Penza University of Medical Post-Diploma Education. Penza, Russia

Aim. To investigate the effects of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor fosinopril on the structural and functional parameters of brachial arteries (BA) in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 32 EAH patients: 15 men and 17 women aged 27-59 years (mean age $45,6 \pm 11,7$ years). BA ultrasound and echocardiography (EchoCG) were performed with the use of the Vivid 7 Dimension device (USA). The following parameters of BA remodelling were analysed: intima-media thickness (IMT), lumen diameter (D), and wall-to-lumen (W/L) ratio. BA endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was assessed in the reactive

hyperemia test. Central hemodynamic parameters were also assessed.

Results. In EAH patients, the six-month fosinopril treatment was associated with BA IMT reduction, but not with substantial intraluminal diameter changes, or increased endothelium-dependent vasodilatation.

Conclusion. Among EAH patients, an ACE inhibitor fosinopril demonstrated a marked improvement in BA structural and functional parameters.

Key words: Arterial hypertension, fosinopril, brachial arteries.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 35-38

Основными задачами лечения артериальной гипертензии (АГ) является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и предупреждение поражения органов мишеней (ПОМ), снижение риска ассоциированных клинических состояний (АКС), смертности [1]. Состояние сосудистой стенки при данном заболевании привлекает все больший интерес исследователей с точки зрения перспективности лечебного воздействия и профилактики сосудистых катастроф (Expert consensus document on arterial stiffness, 2006; Европейские рекомендации по проблеме АГ, 2007). Растет интерес к механическим параметрам сосудистой стенки, что связано также с использованием неинвазивных методов исследования кровеносной

системы человека, позволяющих производить контроль над изменениями сосудистой стенки в динамике без вреда для здоровья больного. Доказана принципиальная возможность улучшения состояния сосудов в результате терапевтического лечения [2]. Однако проведенные исследования в большей степени касаются изучения сосудистой жесткости на примере крупных артерий эластического типа. Многообразие патофизиологических механизмов артериальной АГ предполагает участие в них сосудов как эластического, так и мышечного типов. Влияние медикаментозного лечения на структурно-функциональные свойства артерий мышечного типа, к которым относятся плечевые артерии (ПА), изученно мало.

© Мельникова Л.В., 2011

Факс: (8412) 43-58-97

E-mail: mmlv@mail.ru

[Мельникова Л. В. – заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики]

Материал и методы

В исследование были включены 32 больных АГ (15 мужчин, 17 женщин в возрасте 27-59 лет (средний возраст $45,6 \pm 11,7$). Продолжительность АГ в группе (гр.) наблюдения (ОГ) составила 3-9 лет ($5,4 \pm 2,3$ лет). При исходном обследовании систолическое АД (САД) у пациентов находилось в диапазоне 135-165 мм рт.ст. ($148,1 \pm 22,9$ мм рт.ст.), диастолическое (ДАД) — 70-115 мм рт.ст. ($91,5 \pm 8,5$ мм рт.ст.).

Критерии включения: ЭАГ, установленная согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2010, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: вторичный характер АГ, наличие АКС, СД, нарушений сердечного ритма, неудовлетворительная ультразвуковая визуализация ПА.

На первом этапе исследования критериям включения и исключения соответствовали 48 больных ЭАГ. Через 1 мес. лечения фозиноприлом в дозе 10 мг/сут. целевой уровень АД <130 и 80 мм рт.ст. был достигнут у 20 (42%). У пациентов с неполным антигипертензивным эффектом доза препарата была увеличена до 20 мг/сут., и после этого АД эффективно корректировалось у 32 исследуемых (66%). Отсутствие антигипертензивного эффекта потребовало добавления дополнительных препаратов у 13 больных. Эти лица, а также 3 человека, самостоятельно прекратившие прием препаратов, были исключены из этой работы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ПА и эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялись на аппарате Vivid 7 Dimension (США). В течение всего исследования изображение ПА синхронизировалось с R-зубцом на электрокардиограмме (ЭКГ); все измерения диаметра (D) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ ПА) производились в конце диастолы. Определялось соотношение стенка-просвет (ТИМ ПА / D).

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия проводили определение эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу, описанному Celermajer D.S., et al. [3]. D ПА оценивался исходно (после 10-минутного отдыха пациента), и через каждые 30 сек после декомпрессии манжеты до восстановления исходного D. Фиксировалось время восстановления исходного D (t, мин). ЭЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = \{(D2 - D1) / D1\} \cdot 100\%,$$

где D2 — максимальный D ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, D1 — исходный диаметр ПА.

Рассчитывалась скорость восстановления просвета плечевой артерии (V) по формуле, предложенной автором:

$$V = (D2 - D1) / t \times 60,$$

где t — время восстановления просвета (мин).

При ЭхоКГ определялись конечный диастолический (КДР), конечный систолический размеры (КСР) ЛЖ, вычислялись ударный (УО) и конечный диастолический

объемы (КДО) по формуле L.Teicholts. Рассчитывались минутный объем крови (МОК):

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС},$$

где ЧСС — частота сердечных сокращений;

общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле Франка:

$$\text{ОПСС} = (\text{АДср} \times 80) / \text{МОК},$$

где АДср — среднее артериальное давление по формуле Хиккема:

$$\text{АДср} = (\text{САД} + 2 \times \text{ДАД}) / 3;$$

удельное периферическое сопротивление (УПС):

$$\text{УПС} = \text{ОПСС} / \text{ППТ (ед. Уиггерса)} [4],$$

где ППТ — площадь поверхности тела по Дюбуа;

сердечный индекс (СИ):

$$\text{СИ} = \text{МОК} / \text{ППТ}.$$

Первое УЗИ пациентов проводили после 3-дневной отмены всех лекарственных препаратов. После этого назначалось лечение фозиноприлом 10 мг/сут. Других антигипертензивных препаратов (АГП) больные не принимали. Наблюдение за динамикой АД производилось ежемесячно путем его офисного измерения. Структурно-функциональные особенности ПА оценивали через 1 мес. и 6 мес. от начала лечения.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные отклонения (σ). При сравнении средних значений использовали двусторонний t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применялись непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

При лечении фозиноприлом группы (гр.) больных АГ определялся отчетливый антигипертензивный эффект (таблица 1). При этом снижалось как систолическое САД со $148,1 \pm 22,9$ до $135,2 \pm 19,4$ мм рт.ст. ($p=0,01$), так и ДАД с $91,5 \pm 8,5$ до $84,5 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p=0,005$) уже в течение первого мес исследования. Обращало на себя внимание уменьшение УПС с $1060,8 \pm 271,3$ до $897,5 \pm 186,4$ ед. Уиггерса ($p=0,006$) через 6 мес. проводимой терапии. ЧСС и СИ достоверно не изменялись.

Анализ структурно-функциональных особенностей ПА на фоне лечения представлен в таблице 2. Параметры ремоделирования ПА достоверно менялись за счет уменьшения ТКИМ через 6 мес. наблюдения. Вместе с тем, соотношение ТИМ / D снизилось от $0,12 \pm 0,01$ до $0,10 \pm 0,02$ ($p=0,0001$) уже через мес.

ЭЗВД ПА, определяемая при пробе с реактивной гиперемией, значительно увеличилась через 6 мес. лечения от $8,1 \pm 2,2\%$ исходно до $11,2 \pm 3,2\%$ ($p=0,0001$). При этом время восстановления просвета ПА увеличилось через полгода лечения

Таблица 1

Параметры центральной гемодинамики на фоне лечения фозиноприлом, n=32 ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения (1)	Через 1 мес. лечения (2)	Через 6 мес. лечения (3)	p		
				1-2	1-3	2-3
САД, мм рт.ст.	148,1±22,9	135,2±19,4	132,5±21,0	0,01	0,006	нд
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,5	84,5±10,9	82,1±9,4	0,005	0,0001	нд
ЧСС, уд/мин	67,1±9,7	65,3±11,2	64,9±13,1	нд	нд	нд
УПС, ед. Уиггерса	1060,8±271,3	905,9±188,4	897,5±186,4	нд	0,006	нд
СИ, л/м ²	2,4±0,7	2,3±0,5	2,2±0,4	нд	нд	нд

Примечание: нд – различия недостоверны.

Таблица 2

Структурно-функциональные особенности ПА на фоне лечения фозиноприлом, n=32 ($M \pm \sigma$)

Показатели	Исходные значения (1)	Через 1 мес. лечения (2)	Через 6 мес. лечения (3)	p		
				1-2	1-3	2-3
D, мм	3,6±0,5	3,7±0,6	3,6±0,5	нд	нд	нд
ТКИМ, мм	0,42±0,06	0,39±0,08	0,37±0,08	нд	0,006	нд
ТИМ / D	0,12±0,01	0,10±0,02	0,10±0,03	0,0001	0,0006	нд
ЭЗВД, %	8,1±2,2	8,6±3,4	11,2±3,2	нд	0,0001	0,002
t, мин	3,6±1,5	3,8±1,5	4,4±1,5	нд	0,03	нд
V, $\times 10^{-5}$ см/с	19,1±8,4	22,8±2,0	23,1±7,1	0,01	0,04	нд

Примечание: нд – различия недостоверны.

с $3,6 \pm 1,5$ до $4,4 \pm 1,5$ мин ($p=0,03$), а скорость восстановления просвета изменилась с $19,1 \pm 8,4$ до $22,8 \pm 2,0 \times 10^{-5}$ см/с ($p=0,01$) уже через мес.

Обсуждение

В настоящее время известна взаимосвязь между повышением уровня АПФ в сыворотке крови и утолщением интимы и меди артерий [5]. Уменьшение гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК) артерий и артериол при лечении этими препаратами связано с торможением их миграции и пролиферации, а также со снижением образования в эндотелии сосудов эндотелина, оказывающего влияние на продукцию роста эндотелия [6,7]. Данные, полученные в настоящем исследовании, также выявили уменьшение ТКИМ в ПА.

По данным исследования [8] применение ИАПФ рамиприла достоверно увеличивало просвет крупных периферических артерий. В представленном исследовании расширения внутрипросветного D ПА не наблюдалось. С этим согласуются утверждения других авторов о том, что сосудорасширяющее действие ИАПФ проявляется в основном на уровне мелких артериол, венул, сосудов МЦ [9], к которым ПА не относятся. Подтверждением вазодилатирующего действия фозиноприла на мелкие резистентные сосуды являлось достоверное уменьшение УПС.

В перекрестном исследовании, посвященном изучению действия препаратов различных групп (квинаприла, лозартана, эналаприла и амлодипина) на вазодилатацию, опосредованную увеличением кровотока, выявлена неодинаковая антиангинозная активность ИАПФ [10] за счет повышенной аффинности липофильных препаратов (квинаприл) к АПФ в тканях в результате чего сдерживается образование ангиотензина II (АТ II) в тканях. Известно, что фозиноприлат обладает высокой липофильностью, которая позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, а и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11].

ЭЗВД повысилась через 6 мес. лечения. Это согласуется с данными других авторов, которые указывают на эффективность ИАПФ в плане улучшения функции эндотелия [12]. Увеличение времени и скорости восстановления исходного D ПА при пробе с ЭЗВД также свидетельствовало об увеличении сосудодвигательной функции эндотелия ПА на фоне действия фозиноприла уже через месяц приема этого препарата.

Заключение

Лечение больных ЭАГ ИАПФ фозиноприлом дает отчетливый положительный эффект в отношении структурно-функциональных свойств ПА.

Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D., Vihireva O.V., et al. The prevalence of hypertension in Russia. Informativeness, treatment and control. Profil zabol ukrep zdor 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информативность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7).
2. Bojcov A. Vessels as a base and a target of hypertension. Bol serd sosud 2006; 3: 35-40. Russian (Бойцов А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Бол серд сосуд 2006; 3: 35-40).
3. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 8828.
4. Wetinin V.V., Beresten' N.F. Cardioconcording dopplerosonography. M.: Medicina 2002: 240 p. Russian (Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина 2002; 240 с).
5. Bonithon-Kopp C., Ducimetiere P., Touboul P.-J., et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. Circulation 1994; 89: 952-4.
6. Sidorenko V.A., Preobrazhenskij D.V. The range of clinical applications of angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Kardiologija 1998; 3: 85-90. Russian (Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента квинаприла. Кардиология 1998; 3: 85-90).
7. Mancini G.B.J., Henry G.P., Macay C., et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation 1996; 94: 258-65.
8. Filatova E.V., Vihert O.A., Rogoz N.M., et al. Comparison of the effect of Capoten (captopril) and ramipril on the circadian blood pressure and peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus. Ter arhiv 1996; 68(5): 67-70. Russian (Филатова Е.В., Вихерт О.А., Рогоза Н.М. и др. Сравнение влияния капотена (каптоприла) и рамиприла на суточный профиль артериального давления и периферическую гемодинамику больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Тер архив 1996; 68(5): 67-70).
9. Chernov Ju.N., Batiyeva G.A., Provorotov V.M., et al. ACE inhibitors: characteristics of clinical application. V mire lekarstv 1999; 1: 13-21. Russian (Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Проворотов В.М. и др. Ингибиторы АПФ: особенности клинического применения. В мире лекарств 1999; 1: 13-21).
10. Anderson T.J., Elstein E., Haber H., et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study). JACC 2000; 35: 60-6.
11. Krasnova E.A. Fozikard in the treatment of hypertension. RMZ 2006; 14(4): 230-4. Russian (Краснова Е.А. Фозикард в лечении артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14 (4): 230-4).
12. Balkarov I.M., Shonichev D.G., Kozlova V.G. Some approaches to improve the quality of treatment for patients with hypertension. Ter arhiv 2000; 1: 47. Russian (Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией. Тер архив 2000; 1: 47).

Результаты применения различных тактик при «одностентовом» эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца с бифуркационными поражениями коронарных артерий

Шугушев З. Х.^{1*}, Таричко Ю. В.², Васюк Ю. А.³

¹ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД»; ²Российский университет дружбы народов; ³Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Цель. Проанализировать результаты применения различных тактик при «одностентовом» эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с бифуркационными поражениями коронарных артерий (БПКА).

Материал и методы. Пролечены 135 больных ИБС с БПКА. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.). В I гр. вошли 77 (58,3 %) больных, которым выполнено стентирование основной ветви (ОВ) коронарной артерии (КА) с последующей ангиопластикой боковой ветви (БВ) по методу «целующихся» баллонов. Во II гр. вошли 55 пациентов с «истинными» БПКА, которым, в отличие от больных I гр., выполнялось только стентирование ОВ ветви с «защитой» БВ коронарным проводником, без проведения завершающей баллонной ангиопластики.

Результаты. Всем пациентам имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Процедура стентирования была успешно выполнена у всех 132 больных ИБС с БПКА. Технический успех процедуры составил 100 %, госпитальная выживаемость — 100 %. Показано, что клинические результаты при применении разных тактик эндоваскулярного вмешательства были практически одинаковыми и отсутствовали случаи развития больших сердечно-сосу-

дистых осложнений в обеих гр. В то же время такой важный ангиографический показатель, как диаметр БВ в I гр. был достоверно лучше, чем у пациентов II гр. У 4 больных из II гр., которым пришлось впоследствии выполнить ангиопластику БВ, отмечалось возникновение «привычного» ангинозного приступа, ишемической динамики на ЭКГ, замедления кровотока по БВ меньше TIMI III после стентирования ОВ КА.

Заключение. Тактика стентирования ОВ БПКА без финальной ангиопластики ее БВ по методу «целующихся» баллонов приемлема не для всех пациентов. При этом возникновение «привычного» ангинозного приступа, ишемической динамики на ЭКГ, замедления кровотока по БВ меньше TIMI III после стентирования основной ОВ КА требует выполнение финальной ангиопластики по методике «целующихся» баллонов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, «провизионное» Т-стентирование, тактики эндоваскулярного лечение.

Поступила 03/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 39-43

Different tactics of single-stent endovascular treatment among coronary heart disease patients with coronary artery bifurcation lesions

Shugushev Z. Kh.^{1*}, Tarichko Yu. V.², Vasyuk Yu. A.³

¹N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Russian Railways; ²Russian University of People's Friendship; ³Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To analyze the results of different tactics of single-stent endovascular treatment among patients with coronary heart disease (CHD) and coronary artery bifurcation lesions (CABL).

Material and methods. The study included 135 CHD patients with CABL. All participants were divided into 2 groups: Group I (n=77; 58,3 %) consisted of patients who underwent coronary artery (CA) main branch (MB) stenting and subsequent kissing balloon angioplasty of a CA side branch (SB). Group II (n=55) included patients with «genuine» CABL, who underwent only MB stenting with SB protection, but without SB balloon angioplasty.

Results. In all 132 CABL patients, drug-eluting stents were successfully implanted, with technical effectiveness of 100 % and in-hospital survival of 100 %. Clinical outcomes were similar in both groups, with no major cardiovascular events registered. At the same time, such an important

angiographic index as SB diameter was significantly higher in Group I, compared to Group II. At later stages, Group II patients required SB angioplasty and demonstrated habitual angina symptoms, ischemic electrocardiographic (ECG) changes, and slow SB blood flow (TIMI grade <III) after CA MB stenting.

Conclusion. MB stenting of CA bifurcation without SB kissing balloon angioplasty cannot be recommended to all CABL patients. Development of habitual angina symptoms, ischemic ECG changes, and slow SB blood flow (TIMI grade <III) often requires subsequent SB kissing balloon angioplasty.

Keywords: Coronary heart disease, provisional T-stenting, endovascular treatment tactics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 39-43

На современном этапе развития медицины удалось добиться существенных успехов в хирургическом лечении пораженных атеросклерозом коронарных артерий (КА). Среди них высокоэффективным и малотравматичным методом является баллонная ангиопластика со стентированием КА. Несмотря на серьезный прогресс, достигнутый за последние годы в области эндоваскулярных вмешательств (улучшение качества расходных материалов, внедрение стентов с лекарственным покрытием, появление современных методик визуализации коронарного русла и др.), коррекция бифуркационных поражений КА (БПКА) остается одной из самых технически сложных, прогностически неблагоприятных и нерешенных проблем. Трудности диагностики и лечения БПКА во многом обусловлены множеством вариаций анатомического строения участков поражения и динамически меняющимися условиями при процедурах на этих участках [1]. В связи с этим невозможно пользоваться одними и теми же стратегией и тактикой для коррекции всех БПКА, и в каждом случае подход должен быть индивидуальным [2].

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием существенно улучшило результаты лечения БПКА. Частоту рестеноза в стенте основной ветви (ОВ) КА удалось снизить до 3-5 %. Однако, частоту рестеноза боковой ветви (БВ) в отдаленном периоде не удается снизить менее чем на 20 % [3-5]

С появлением обнадеживающих результатов стентирования БПКА возникли разногласия по поводу выбора оптимальной стратегии вмешательства на КА. В литературе подробно описано множество стратегий имплантации стентов в бифуркационные стенозы. Среди них наиболее широкое применение в клинической практике нашла методика “провизионного” Т-стентирования [6,7].

Одновременно одной из основных тем дискуссий в литературе остается вопрос о выборе оптимальной тактики лечения при данной

стратегии, т. е. “одноственовой” коррекции БПКА [8,9]. Различие между существующими тактиками заключается в том, что в первом случае проводится стентирование ОВ КА с последующей ангиопластикой БВ по методу “целующихся” баллонов (“провизионное” Т-стентирование), а во втором — после стентирования ОВ ограничиваются только защитой БВ. С учетом этого было проведено сравнительное изучение эффективности и безопасности применения двух тактик при “одноственовой” коррекции БПКА у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследовании участвовали 132 больных ИБС с БПКА. Клиническая характеристика обследованных больных приведена в таблице 1. Среди пациентов преобладали мужчины (90,9 %). Средний возраст больных составил $53,8 \pm 8,6$ года. Стенокардия напряжения III и IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов выявлена у 83 и 22 больных, соответственно. Инфаркт миокарда (ИМ) в прошлом перенесли 43 (32,6 %) больных. Сахарный диабет 2 типа (СД-2) и артериальная гипертензия (АГ) имели место у 18 и 65 пациентов, соответственно.

Критериями включения в исследования являлись: наличие, по данным количественной ангиографии, “истинного” бифуркационного стеноза КА; первичный характер поражения; диаметр БВ не менее 2,0 мм; наличие стабильной стенокардии напряжения III-IV ФК; положительные результаты нагрузочных тестов на выявление коронарной недостаточности; адекватная медикаментозная терапия (кардиомагнил 75 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут.) не менее чем в течение 7 сут. до эндоваскулярного вмешательства.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие острого ИМ; “ложное” ВПКА; стенокардия напряжения I-II ФК; диаметр БВ < 2,0 мм; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40 %; тяжелая сердечная недостаточность (СН).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Данные анамнеза	Количество	%
Стенокардия напряжения III ФК	83	62,9
Стенокардия напряжения IV ФК	22	16,7
Безболевая форма	27	20,4
ИМ в анамнезе	43	32,6
Недостаточность кровообращения (NYHA)		
I ФК	27	20,4
II ФК	4	0,3
III ФК	13	9,8
IV ФК	11	8,3
СД	18	13,6
АГ	65	49,2
Курение	99	75
Дислипидемия (гиперлипидемия)	92	69,6

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Ангиографические показатели	I гр. n=77	II гр. n=55	p
Угол бифуркации			
>70° %	45,45	36,36	<0,01
< 70° %	54,54	63,6	
Кальциноз ОВ, %	11,68	10,9	0,01
Кальциноз БВ %	3,8	3,63	<0,0001
Средняя длина поражения ОВ, мм	17,34±1,19	17,33±1,19	0,54
Средняя длина поражения БВ, мм	8,41± 1,17	9,13± 2,12	<0,001
Средний диаметр ОВ, мм	2,95±0,92	3,12± 0,38	0,19
Средний диаметр БВ, мм	2,3± 0,19	2,24±0,16	<0,01
Средний диаметр стента в ОВ, мм	3,29±0,43	3,21±0,15	0,24
Средний диаметр стента в БВ, мм	-	-	-
Средняя длина стента в ОВ, мм	21,23±3,16	19,37±6,12	0,09
Средняя длина стента в БВ, мм	-	-	-

Непосредственным успехом вмешательства считали восстановление в конце операции кровотока на уровне не менее TIMI III (Thrombolysis In Myocardial Ischemia (Phase III)), диссекции типа D-F, а также отсутствие затяжных ангинозных болей и ишемических изменений на ЭКГ.

В подготовительном периоде всем пациентам по общепринятой методике проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру, пробу с физической нагрузкой (ФН) (велозерометрия), чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧП ЭКС) левого предсердия (ЛП), трансторакальную либо чреспищеводную эхокардиографию (ЧП ЭхоКГ) и коронарографию (КАГ). У всех пациентов, перенесших ИМ и имеющих окклюзию КА, определяли жизнеспособность миокарда в бассейне инфаркт-связанной КА. Помимо этого в первые сут. после вмешательства определяли уровень кардиоспецифических ферментов тропонина (Тр) Т и I, а перед выпиской из стационара выполняли контрольную нагрузочную пробу и трансторакальную ЭхоКГ.

Пациенты были разделены на 2 группы (гр.). В I гр. вошли 77 (58,3 %) больных, которым выполнено стентирование ОВ КА с последующей ангиопластикой БВ по методу «целующихся» баллонов. II гр. составили 55 пациентов с «истинными» БПКА, которым, в отличие от больных I гр., выполнялось только стентирование ОВ с «защитой» БВ коронарным проводником, без проведения завершающей баллонной ангиопластики.

Непосредственные результаты оценивали по следующим критериям: отсутствие клинических проявлений стенокардии III-IV ФК; отрицательные нагрузочные тесты; отсутствие больших коронарных осложнений (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация зоны поражения и целевого сосуда, аортокоронарное шунтирование (АКШ)), отрицательные результаты на повышение

кардиоспецифических ферментов Тр Т и I в первые сут. вмешательства.

Процедуру стентирования выполняли с использованием интродьюсера длиной 23 см и 7-8F в диаметре, 2 коронарных проводника, которые проводили соответственно в дистальный сегмент ОВ и БВ бифуркации.

После выписки из стационара всем пациентам наряду с медикаментозной терапией ИБС рекомендовали регулярный прием клопидогрела (75 мг/сут.) и кардиомагнила (75 мг/сут.) на период не менее 12 мес.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы MS Statistica 7.0. Сопоставление гр. по изучаемым параметрам проводили на основании критериев Стьюдента, χ^2 , Фишера. Сравнительный анализ показателей выживаемости выполняли с помощью теста Гехана. Статистически достоверными считали различия при величинах $p < 0,05$.

Результаты

Ангиографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 2. Больные I и II гр. по этим показателям практически не отличались.

Процедура стентирования была успешно выполнена у всех 132 больных ИБС с БПКА. Технический успех процедуры составил 100 %, госпитальная выживаемость — 100 %. За время наблюдения после оперативного вмешательства не зарегистрировано ни одного случая развития больших сердечно-сосудистых осложнений: ИМ с зубцом Q, нарушение мозгового кровообращения, экстренных вмешательств на коронарных сосудах в виде АКШ, ни в одной гр.

Таблица 3

Показатели диаметра ОВ и БВ бифуркации до и после коррекции БПКА

Артерия	До ЧКВ	После ЧКВ	p	До ЧКВ	После ЧКВ	p
	“Провизионное” Т-стентирование			“Защита” БВ		
ОВ	2,32±0,07	3,32±0,17	0,002	2,34±0,11	3,18±0,25	0,005
БВ	1,88±0,53	2,14±0,31	0,005	1,84±0,27	1,86±0,23	0,086

Примечание: ЧКВ — чрескожное вмешательство.

Таблица 4

Толерантность к ФН и ФВ ЛЖ до и после эндоваскулярного вмешательства

Показатели	До ЧКВ	После ЧКВ	До ЧКВ	После ЧКВ
	“Провизионное” Т-стентирование		“Защита” БА	
ФВ, (%)	54,07±22,6	54,14±21,8	53,92±20,6	54,17±21,2
ТФН (Вт)	78,5±19,2	120,5±24,3*	78,1±19,8	118,7±23,6*

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; * — p<0,05.

В гр. I имел место один случай перехода от “провизионного” Т-стентирования к тактике “полного” бифуркационного стентирования по методике *revers crush*. После выполнения финальной ангиопластики у больного на контрольной ангиограмме наблюдался кровоток по артериям TIMI III. При этом ишемической динамики на ЭКГ и болей в левой половине грудной клетки не отмечалось. После удаления проводника из БВ у больного развился ангинозный приступ, сопровождавшийся ишемической динамикой на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST > 3 мм. На серии контрольных ангиограмм визуализировалась окклюзия БВ КА (кровоток TIMI-0). Было выполнено прохождение через “ячейки” основного стента гидрофильным коронарным проводником и имплантация стента в БВ. После этого у больного на контрольной ангиограмме отмечалось восстановление кровотока по ветвям бифуркации на уровне TIMI-III. ЭКГ вернулась к исходному состоянию, при этом исчезли боли в левой половине грудной клетки. В первые 24 ч наблюдения отсутствовала клиника стенокардии, и не отмечалось появление в крови “маркеров” повреждения миокарда. На ЭКГ, неоднократно регистрировавшейся в первые 24 ч, не наблюдалось отрицательной динамики.

У 4 больных после стентирования ОВ развились боли ангинозного характера с появлением на ЭКГ ишемической динамики, на контрольных КАГ выявлялось снижение скорости кровотока по БВ (от TIMI II до TIMI-0). В 3 случаях успешно выполнена баллонная ангиопластика по методу “целующихся” баллонов с восстановлением кровотока и регрессом клиники и ЭКГ признаков ишемии миокарда. В одном случае понадобилось стентирование БВ (провизионный *culotte*) в виду безуспешности баллонной ангиопластики БВ.

При анализе данных КАГ до и после успешной коррекции БПКА, отмечалось достоверное увеличение диаметра ОВ КА в обеих гр. У пациентов I гр. отмечалось достоверное увеличение диаметра не только ОВ, но и БВ (таблица 3).

У всех остальных больных независимо от наличия в конце процедуры баллонной ангиопластики по методу “целующихся” баллонов, либо только “защиты” БВ при стентировании ОВ сохранялся кровоток по обеим ветвям артерии не менее TIMI III, а также отсутствовали клинические и/или инструментальные признаки интраоперационной ишемии миокарда.

Анализ динамики глобальной сократимости миокарда ЛЖ у пациентов обеих гр. показал отсутствие достоверных различий до и после оперативного вмешательства (таблица 4).

У пациентов обеих гр. наблюдалось статистически достоверное увеличение толерантности к ФН (ТФН). При этом степень увеличения данного показателя не зависела от тактики лечения.

Обсуждение

Применение оптимальной тактики интервенционного лечения больных с БПКА активно обсуждается в современной литературе [10,11]. При этом практически все интервенционисты считают, что золотым стандартом является стентирование ОВ с финальной ангиопластикой БВ по методу “целующихся” баллонов, т.н. метод финальной кинсинг-баллонной дилатации. Тем не менее, нет однозначного суждения о том, насколько необходимо и оправдано открытие БВ через ячейки стента ОВ с последующей ее баллонной дилатацией. Считается, что применение данной тактики будет способствовать улучшению кровотока по БВ КА. В то же время деформирование стента ОВ, через который проводят эту процедуру, имеет возможное негативное влияние [12].

В данном исследовании показано, что клинические результаты при применении разных тактик эндоваскулярного вмешательства были практически одинаковыми. При этом не регистрировалось ни одного случая развития больших сердечно-сосудистых осложнений: Q-ИМ, нарушение мозгового кровообращения, экстренное вмешательство на коронарных сосудах в виде АКШ, ни в одной гр. Однако такой важный ангиографический показатель, как диаметр БВ в I гр. был достоверно лучше, чем у пациентов II гр.

В целях оптимизации геометрии бифуркационной конструкции в конце процедуры стентирования рекомендуется проводить ангиопластику по методу “целующихся” баллонов. Данная рекомендация основана на многочисленных данных, свидетельствующих об улучшении отдаленного прогноза [13-15]. Превосходство методики также было четко продемонстрировано при использовании различных визуализирующих методов [16].

Однако исследование Nordic III [17], посвященное эффективности финальной ангиопластики по методу “целующихся” баллонов при использовании стратегии “одного” стента не выявило преимуществ этого метода в сравнении с тактикой стентирования с защитой только БВ. Полученные в исследовании результаты в основном созвучны с результатами вышеприведенного исследования.

Заключение

Результаты выполненного исследования позволили заключить, что тактика стентирования ОВ бифуркации КА без финальной ангиопластики ее БВ по методу “целующихся” баллонов приемлема не для всех пациентов. При этом возникновение “привычного” ангинозного приступа, ишемической динамики на ЭКГ, замедления кровотока по БВ меньше TIMI III после стентирования ОВ бифуркации КА требует выполнения финальной ангиопластики по методике “целующихся” баллонов.

Литература

1. Brunel P., Lefevre T., Darremont O., et al. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesion: results of the French multicenter “TULIPE” study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68 (Suppl): 67-73.
2. Bokeria L.A., Alekhan B.G. Guidelines for endovascular surgery of the heart and blood vessels. M, publ NTSSSH them AN Bakulev RAMS 2008; 3: 646 s. Russian (Бокерия Л.А., Аляхан Б.Г. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. М., изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2008; 3: 646 с).
3. Abugov S.A., Sahakian J.M., Pureskii M.V., et al. Comparative effectiveness of different methods of bifurcation stenting stenoses using rapamycin-emitting stents (Cypher). *Intern J interven cardiol* 2005; 7: 19. Russian (Абугов С.А., Саакян Ю.М., Пурецкий М.В. и др. Сравнительная эффективность различных методов стентирования бифуркационных стенозов с использованием рапамицин-выделяющих стентов (Cypher). *Международ ж интервенц кардиоангиол* 2005; 7: 19).
4. Ganyukov V.I. Our knowledge on the treatment of bifurcation lesions: overview report. *Intern J interv cardiol* 2008; 15: 50-6. Russian (Ганюков В.И. 2008 год. Наши знания по лечению бифуркационных поражений (обзорное сообщение). *Международ ж интервенц кардиоангиол* 2008; 15: 50-6).
5. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Susoev N.I., et al. Sravnitelnyi bifurcation analysis of the correction porazhenii coronary arterii depending on the technique of stenting and application-tion drug-eluting stents. *Intern J kardioangioli intervene* in 2008; 14: 23-4. Russian (Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Сысоев Н.И. и др. Сравнительный анализ коррекции бифуркационных поражений коронарных артерий в зависимости от методики стентирования и применения стентов с лекарственным покрытием. *Международ журн интервенц кардиоангиол* 2008; 14: 23-4).
6. Steigen T.K., Maeng M., Wiseth R., et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114: 1955-61.
7. Ferenc M., Gick M., Kienzle R.-P., et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008; 29: 2859-67.
8. Gromov D.G., Semitko S.P., Ioseliani D.G. Comparative evaluation of the results of bifurcation stenting, and the walls of the main vessel only tirovaniya with bifurcation stenosis of the coronary arteries. *Intern J kardioangioli interven* in 2008; 14: 28. Russian (Громов Д.Г., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Сравнительная оценка результатов бифуркации
9. Ioseliani D.G., Gromov D.G., Semitko S.P., et al. The bifurcation coronary lesions arterii: the fate of native lateral O vetvei with stenting of great vessels in metals, the degree of bifurcation. *Intern J kardioangioli interven* in 2005; 7: 17-8. Russian (Иоселиани Д.Г., Громов Д.Г., Семитко С.П. и др. Бифуркационные поражения венечных артерий: судьба нативных боковых ветвей при стентировании магистральных сосудов в месте бифуркации. *Международ ж интервенц кардиоангиол* 2005; 7: 17-8).
10. Colombo A., Bramucci E., Sacca S., et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS [z] Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009; 119: 71-8.
11. Hildick-Smith D., de Belder A.J., Cooter N. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010; 121: 1234-43.
12. Ormiston J.A., Webster M.W., Ruygrok P.N., et al. Stent deformation following simulated side branch dilatation: A comparison of five stent designs. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47: 258-64.
13. Pan M., De Lezo J.S., Medina A., et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004; 148: 857-64.
14. Oviedo C., Maehara A., Mintz G.S., et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: Where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 105-12.
15. Movahed M.R. Letter by Movahed regarding article, “Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study”. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(3): e20
16. Mintz G.S., Weismann N.J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *JACC* 2006; 48: 421-9.
17. Niemelä M., Kervinen K., Erglis A. Randomized Comparison of Final Kissing Balloon Dilatation Versus No Final Kissing Balloon Dilatation in Patients With Coronary Bifurcation Lesions Treated With Main Vessel Stenting. *The Nordic-Baltic Bifurcation Study III* *Circ* 2011; 123: 79-86.

Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Марцевич С. Ю.^{1,2}, Толпыгина С. Н.¹, Малышева А. М.^{1*}, Полянская Ю. Н.¹, Гофман Е. А.¹, Лерман О. В.¹, Мазаев В. П.¹, Деев А. Д.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²Кафедра доказательной медицины Первого

Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Цель. Определить ценность показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН): Дьюка, индекса центра профилактической медицины (ИЦПМ) и модифицированного ИЦПМ для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материал и методы. В исследование включали всех пациентов (n=260) с диагнозом ХИБС при поступлении, которым выполняли коронароангиографию (КАГ) и ПДФН на тредмиле в период с 01.01.2004г. по 31.12.2007г., постоянно проживающих в г. Москва или Московской области. Первичная конечная точка включала смерть от всех причин, нефатальные ССО: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, операции реваскуляризации — чрескожное вмешательство на коронарных артериях и коронарное шунтирование).

Результаты. Среднее время наблюдения до развития первичной конечной точки составило 3,2 года. Возникновение первичной конечной точки наблюдалось у 71 (32,0 %) пациента. Первичная конечная точка чаще развивалась у пациентов с депрессией сегмента ST

≥1 мм во время ПДФН, положительным результатом пробы, возникновением боли. Достижение целевой частоты сердечных сокращений и общее время ФН ≥12 минут ассоциировалось с лучшим прогнозом. Частота первичной конечной точки у пациентов высокого и среднего риска на основании индекса Дьюка, ИЦПМ оказалась выше, чем у пациентов низкого риска. Модифицированный ИЦПМ показал хорошую корреляцию с наблюдаемой конечной точкой.

Заключение. В работе важными для оценки риска осложнений ХИБС оказались такие показатели, как результат ПДФН, наличие депрессии сегмента ST ≥1 мм, продолжительность достигаемой ФН, хронотропный ответ на ФН. Установлена прогностическая значимость ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ для определения риска развития ССО у больных ХИБС.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, проба с дозированной физической нагрузкой, интегральные индексы, оценка риска осложнений.

Поступила 30/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 44-52

Role of selected parameters and integral indices of treadmill test in the assessment of complication risk among patients with chronic coronary heart disease

Martsevich S. Yu.^{1,2}, Tolpygina S. N.¹, Malysheva A. M.^{1*}, Polyanskaya Yu. N.¹, Hofmann E. A.¹, Lerman O. V.¹, Mazaev V. P.¹, Deev A. D.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Evidence-based Medicine Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To identify the value of selected parameters and integral indices of treadmill test (TT), such as Duke Treadmill Score (DTS), Centre for Preventive Medicine index (CPMI), and modified CPMI, in the assessment of cardiovascular complication (CVC) risk among patients with chronic coronary heart disease (CCHD).

Material and methods. The study included all consecutive patients with the admission diagnosis of CCHD (n=260), who underwent coronary angiography (CAG) and TT in the period from January 1st 2004 to December 31st 2007, and were permanent residents of Moscow City or Moscow Region. Primary end-point was death from all causes; non-fatal CVC included acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, and revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery).

Results. The mean time to the development of primary end-point was 3,2 years; it total, it was registered in 71 patients (32,0 %). The incidence

of primary end-point was higher in patients with ST segment depression ≥1 mm at TT, positive TT result, or chest pain development during the test. Achievement of target heart rate and TT time ≥12 minutes was associated with a better prognosis. In patients with high and intermediate risk by DTS and CPMI, the incidence of primary end-point was higher than in patients with low risk. Modified CPMI demonstrated high correlation with the primary end-point.

Conclusion. The highest prognostic value in the assessment of the risk of CCHD complications was demonstrated by TT result, ST segment depression ≥1 mm, TT time, and chronotropic TT response. The role of CPMI and modified CPMI as predictors of CVC risk in CCHD patients was assessed.

Key words: Chronic coronary heart disease, treadmill test, integral indices, complication risk assessment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 44-52

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: amalysheva@gnicpm.ru

Тел.: (495) 627-03-08

[^{1,2}Марцевич С. Ю. — ¹руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²профессор кафедры доказательной медицины, ¹Толпыгина С. Н. — в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ¹Малышева А. М. (* контактное лицо) — м.н.с. лаборатории клинических испытаний лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии, ¹Полянская Ю. Н. — н.с. лаборатории, ¹Гофман Е. А. — м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ¹Лерман О. В. — с.н.с. отдела, ¹Мазаев В. П. — руководитель отделения рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, ¹Деев А. Д. — заведующий лабораторией биостатистики].

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) сохраняет за собой лидирующую позицию в структуре смертности, несмотря на улучшение контроля над факторами риска (ФР) и проводимые превентивные мероприятия [1]. По данным демографического ежегодника России 2010, в 2009г смертность от ХИБС составила 26,6 % и 31,8 % из общего количества смертей среди мужчин и женщин, соответственно [2]. При этом важнейшими прогностическими факторами являются обширность изменений в коронарных артериях (КА) [3,4], функция левого желудочка (ЛЖ) [5], а также недавно перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) [6].

Среди существующих подходов к оценке прогноза у больных ХИБС наиболее распространенным и доступным является проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), в первую очередь, тредмил-тест (ТТ). Показателями, отражающими благоприятный прогноз ХИБС, являются общая продолжительность ТТ [7] и высокая толерантность к нагрузке (ТФН) при отсутствии ишемии [8]. Некоторые авторы считают, что о наиболее высоком риске ХИБС свидетельствует выявление признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) во время проведения ПДФН [9]. По данным исследования APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) [7] максимальная депрессия сегмента ST, особенно ≥ 2 мм, развившаяся во время или после проведения теста, является независимым предиктором повышенного риска сердечно-сосудистой смерти.

По-видимому, более оправдан комплексный подход к оценке риска осложнений ХИБС, основанный на оценке нескольких факторов. В результате проведенного в ВКНЦ АМН СССР исследования, было выделено 5 признаков, достоверно связанных с риском последующей смерти от ХИБС: максимальная достигнутая частота сердечных сокращений (ЧСС) < 115 уд/мин, инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST, частые и сложные желудочковые аритмии, величина двойного произведения (ДП) до 200, при этом плохой прогноз определялся не только каким-то одним признаком ПДФН, а их различными комбинациями [10].

Для повышения точности прогноза и стратификации пациентов с ХИБС на группы (гр.) риска был предложен ряд интегральных индексов, учитывающих различные параметры ПДФН. Среди них наиболее известен индекс Дьюка, который позволяет стратифицировать пациентов на гр. риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11,12]. В России в 2003г разработан прогностический индекс центра профилактической медицины (ИЦПМ), использующийся для оценки тяжести поражения КА при ХИБС и стратификации пациентов на гр. риска ССО [13,14].

Существуют и другие индексы, при расчете которых наряду с показателями ПДФН учитывают

анамнестические данные, ФР, такие как возраст, пол, уровень липидов, статус курения, гипертензия (АГ) и т. д. [15,16].

В 2008г для оценки степени (ст.) тяжести ишемического поражения КА был предложен модифицированный ИЦПМ (патенты РФ № 2007140273 от 31.10.2007, № 2007140275 от 31.10.2007, № 2007140276 от 31.10.2007), где учитываются как данные ТТ, так и другие клинико-инструментальные характеристики пациента [17]. Известно, что выраженность коронарного атеросклероза ассоциирована с тяжестью ХИБС, и, следовательно, с прогнозом течения заболевания [3], но для подтверждения ценности этого индекса для оценки прогноза заболевания требовалось проведение проспективного исследования.

Цель. Сравнить ценность различных показателей и интегральных индексов ТТ, в т.ч. модифицированного ИЦПМ, для оценки риска развития ССО у пациентов со стабильной ХИБС.

Материал и методы

Настоящее исследование является частью исследования ПРОГНОЗ-ИБС, куда включались все пациенты с диагнозом ХИБС при поступлении, которым проводилась коронароангиография (КАГ) в ФГУ ГНИЦПМ.

Критерии включения пациентов в исследование:

— Пациенту выполняли КАГ и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в период с 01.01.2004г по 31.12.2007г, во время госпитализации в ФГУ ГНИЦПМ.

Критерии исключения:

— Пациент не проживает постоянно в г. Москве или Московской области.

Критерии включения пациентов в это субисследование:

— все пациенты из базы данных исследования ПРОГНОЗ-ИБС, которым во время госпитализации выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и ПДФН (ТТ) с диагностической целью или для оценки ТФН до проведения КАГ или ЧКВ.

Показаниями к проведению ТТ служили рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов [18].

В базу данных вносились данные анамнеза и показатели клинико-инструментального обследования пациентов на момент госпитализации, в т.ч. показатели ТТ, а именно:

- результат ПДФН (положительный, отрицательный, сомнительный, ТФН) [19],
- принимаемая антиангинальная терапия (если есть) с указанием классов препаратов,
- продолжительность ФН в мин и достигнутая мощность в МЕТs,
- ЧСС до ФН и максимально достигнутая ЧСС,
- выраженность стенокардии (отсутствие, не требовала прекращения ФН, требовала прекращения ФН, требовала приема нитроглицерина),

Таблица 1

Основные демографические характеристики 260 пациентов с ПДФН во время госпитализации

Мужчины, (%) / женщины, (%)	204 (78,5) / 56 (21,5)
Средний возраст пациентов, лет	57,5±0,6
Мужчины / женщины, лет	57,5±0,7 / 57,7±1,1
Пациенты < 60 лет, (%)	156 (60,0)
(мужчины / женщины)	(125 / 31)
Образование (среднее / среднее специальное / высшее / неизвестно)	24 / 52 / 164 / 20
Работающие, (%)	180 (69,2)

- исходное смещение сегмента ST и смещение сегмента ST на высоте ФН, тип депрессии сегмента ST (горизонтальный, косонисходящий, косовосходящий), число отведений, в которых сместился сегмент ST,
- максимальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) в процессе проведения пробы,
- причина прекращения теста (ПДФН прекращалась при достижении субмаксимальной ЧСС или развитии приступа стенокардии, требующего остановки пробы, а также при появлении других признаков [19]),
- Индекс Дьюка, который включает в расчет продолжительность ФН на тредмиле, максимальное отклонение сегмента ST, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2) [12]. Шкала этого индекса распределяет пациентов на группы низкого (≥ 4), среднего (от -10 до +4) и высокого (< -10) риска общей (ОС) и сердечно-сосудистой смерти.
- ИЦПМ, при расчете которого используют продолжительность пробы, максимальную ЧСС, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2/3) [13]. Данный индекс позволяет разделить пациентов на гр. низкого (> 12), среднего (от -4 — +12) и высокого (< -4) риска ССО.
- Модифицированный ИЦПМ, который включает показатели ПДФН: продолжительность ПДФН, максимальную ЧСС, выраженность боли в баллах (0/1/2); и, кроме того, другие клинические характеристики: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, возраст, пол, перенесенный ОИМ, класс стенокардии напряжения [17]. При использовании данного индекса для оценки выраженности атеросклеротического поражения КА используют следующую шкалу: модифицированный ИЦПМ $\leq -1,25$ предполагает отсутствие гемодинамически значимых поражений КА, при значении $-1,25 < \text{Модифицированный ИЦПМ} < 0,66$ вероятно поражение 1 КА, при показателе Модифицированный ИЦПМ $\geq 0,66$ вероятно поражение не менее 2 КА. В настоящем исследовании оценивали возможность применения модифицированного ИЦПМ для прогноза развития нефатальных ССО и смерти у пациентов с ХИБС.

При оценке результатов КАГ каждой из крупных КА: передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), огибающая

ветвь (ОВ), правая КА, было приписано понятие “бассейна”, кровоснабжающего определенные зоны миокарда. Поражению каждого бассейна соответствовало наличие изолированного или множественных стенозов в любом отделе каждой из крупных КА. Для анализа учитывалась сумма бассейнов КА с любыми стенозами и сумма бассейнов КА с гемодинамически значимыми ($\geq 50\%$) стенозами [20]. Наличие стеноза основного ствола принималось как поражение одновременно двух бассейнов: ОВ и ПМЖВ.

С 16.02.2009г. по 31.03.2011г. с пациентами/родственниками устанавливали телефонный контакт для выяснения жизненного статуса и учета развившихся ССО. В случае смерти пациента у родственников выяснялись ее причины, все живые пациенты были приглашены на контрольный визит в ГНИЦ ПМ, включающий общий осмотр, лабораторно-инструментальное обследование, уточнение анамнеза.

Первичная конечная точка включала: ОС, нефатальные сердечно-сосудистые осложнения: ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), операции ревааскуляризации — чрескожное вмешательство (ЧКВ) на КА (ЧВКА) и коронарное шунтирование (КШ)).

Анализ полученных результатов проводили в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS в версии 6.12 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определялось среднее значение, стандартная ошибка, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум). Категорийные показатели обрабатывались при помощи кросс-табуляции с применением асимптотического χ^2 Вальда или точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Конечная точка была проанализирована на предмет обнаружения прогностически важных показателей с помощью процедур анализа выживаемости и возникновения других ССО по методу Каплана-Мейера.

Результаты

В анализ субисследования вошли 260 пациентов (204 мужчины, 56 женщин), средний возраст 57,5±0,6 лет (30–85 лет), 60 % пациентов были < 60 лет, причем мужчин в этой гр. было в 4 раза больше. Возраст пациентов варьировал от 30 до 85 лет. Основные демографические характери-

Таблица 2

Распространенность стенотического поражения в бассейнах КА по данным КАГ с учетом среднего возраста пациентов

		I Мужчины		II Женщины		III Все		p
		(n=204) (%)	Средний возраст, лет	(n=56) (%)	Средний воз- раст, лет	(n=260) (%)	Средний возраст, лет	
Любой стеноз	Отсутствие	7 (3,3)	54,3±2,2	13 (23,2)	56,7±1,9	20 (7,7)	55,3±1,6	I-II, I-III, II-III <0,05
	в 1 бассейне	50 (24,5)	55,7±1,5	18 (32,1)	55,0±1,9	68 (26,2)	55,5±1,2	
	в 2 бассейнах	48 (23,2)	56,3±1,4	9 (16,1)	59,6±2,3	57 (21,9)	56,9±1,2	
	в 3 бассейнах	99 (48,5)	59,4±0,9	16 (28,6)	60,2±2,3	115 (44,2)	59,6±0,8	
Значимый сте- ноз (≥50 %)	Отсутствие	32 (15,7)	55,1±1,8	19 (33,9)	57,1±1,6	51 (19,6)	55,8±1,3	I-II, I-III, II-III <0,05
	в 1 бассейне	49 (24,0)	54,5±1,4	16 (28,6)	54,6±1,9	65 (25,0)	54,5±1,1	
	в 2 бассейнах	43 (21,1)	58,3±1,3	8 (14,3)	59,0±2,6	51 (19,6)	58,4±1,1	
	в 3 бассейнах	80 (39,2)	59,8±1,0	13 (23,2)	61,5±2,6	93 (35,8)	60,0±0,9	

стики пациентов на момент госпитализации приведены в таблице 1.

Около половины пациентов (n=125) имели ОИМ в анамнезе, из них ~ 15 % ≥ 2 ОИМ. До настоящей госпитализации 25 человек перенесли ЧКВ, 13 — КШ. Среди самых распространенных ФР были АГ (80 %), гиперхолестеринемия (ГХС) (82 %), отягощенная наследственность (49 %), курение (30 %).

По результатам КАГ наличие какого-либо стеноза КА диагностировали у 240 пациентов (92,3 %), из них 43 женщины (76,8 % всех женщин) и 197 мужчин (96,7 % всех мужчин). Отсутствие какого-либо стеноза КА было выявлено у 20 (7,7 %) пациентов, из них у 13 женщин (23,2 % из всех женщин) и 7 мужчин (3,3 % из всех мужчин) (p<0,01). Наличие значимого стеноза в бассейнах КА по результатам КАГ было обнаружено у 209 (80,4 %) пациентов, из них 37 женщин (66,0 % всех женщин) и 172 мужчин (84,3 % всех мужчин). Распространенность стенотического поражения бассейнов КА представлена в таблице 2. Распространенность стенотического поражения бассейнов КА увеличивается с увеличением возраста пациентов, однако, у мужчин в более раннем возрасте (p<0,05).

Из 260 пациентов, включенных в исследование, жизненный статус установлен у 222 человек (85,4 %). От сердечно-сосудистых осложнений

умерли 6 (2,7 %) пациентов, от других причин — 4 (1,8 %) (рисунок 1).

Возникновение первичной конечной точки наблюдалось у 71 (32,0 %) пациента (60 мужчин и 11 женщин). Среднее время наблюдения до развития первичной конечной точки составило 3,2 года.

При сопоставлении результатов ТТ, выполненного во время госпитализации 2004-2007гг., с данными о возникновении конечных точек, было выявлено, что у пациентов с депрессией сегмента ST ≥ 1 мм во время ТТ первичная конечная точка наблюдалась на 20 % чаще, чем у пациентов без развития депрессии (p=0,05). Положительный результат ТТ определил с высокой достоверностью большую частоту возникновения первичной конечной точки (p=0,001) (таблица 3). Возникновение боли во время проведения ПДФН выявило такую же зависимость. Наличие регулярной антиангинальной терапии на момент проведения ПДФН также ассоциировалось с большей частотой возникновения первичной конечной точки, хотя и недостоверно (p>0,05). Что касается типа депрессии сегмента ST во время ПДФН, то было показано, что наибольшая частота возникновения первичной конечной точки наблюдалась при косонисходящем типе депрессии, статистически достоверно (p=0,02). Достижение целевой ЧСС при проведении пробы и общее время нагрузки ≥ 12 мин. ассоциировались

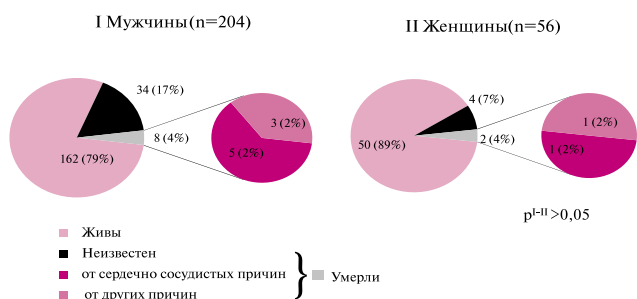


Рис. 1 Жизненный статус пациентов.

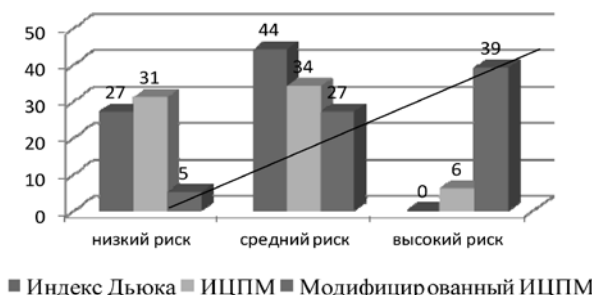


Рис. 2 Стратификация пациентов на гр. риска на основании интегральных индексов ПДФН.

Таблица 3

Частота возникновения первичной конечной точки в зависимости от значения отдельных показателей и интегральных индексов ПДФН

Показатель	Значение	Первичная конечная точка (n=71) (%)	p
Антиангинальная терапия во время проведения ПДФН	отсутствие	28	>0,05
	наличие	43	
Результат пробы	отрицательный	2 (2,8)	0,001
	положительный	34 (47,9)	
	сомнительный	23 (32,4)	
Боль во время проведения пробы	отсутствие	28 (39,4)	0,004
	требовала прекращения пробы	41 (57,7)	
	требовала приема нитроглицерина	2 (2,8)	
Тип депрессии сегмента ST	косовосходящая	8 (11,3)	0,02
	косонисходящая	18 (25,3)	
	горизонтальная	13 (18,3)	
Общее время ФН	≥12 минут	11 (15,5)	0,02
	6-12 минут	30 (42,2)	
	<6 минут	30 (42,2)	
Причина прекращения пробы	боль за грудиной	37 (52,1)	0,001
	достижение целевого ЧСС	2 (2,8)	
	депрессия сегмента ST ≥мм	15 (21,1)	
	общее утомление	17 (23,9)	
ΔST/ΔЧСС	≤1,6 (низкий риск)	26 (36,6)	0,03
	>1,6 (высокий риск)	45 (63,4)	
Индекс Дьюка*	<+4 (высокий и средний риск)	44 (62,0)	0,03
	≥+4 (низкий риск)	27 (38,0)	
ИЦПМ**	≤+12 (высокий и средний риск)	40 (56,3)	0,005
	>12 (низкий риск)	31 (43,7)	
Модифицированный ИЦПМ	≤-1,25 (низкий риск)	5 (7,0)	0,001
	от -1,25 до +0,66 (средний риск)	27 (38,0)	
	≥+0,66 (высокий риск)	39 (54,9)	

Примечание: *Из-за отсутствия пациентов с показателем индекса Дьюка, соответствующим высокому риску (<-10), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены. **Из-за малого количества пациентов с показателем ИЦПМ, соответствующим высокому риску (<-4), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены.

с лучшим прогнозом в отношении риска развития первичной конечной точки.

Частота первичной конечной точки у пациентов, оказавшихся в гр. высокого и среднего риска на основании индекса Дьюка, оказалась выше ($p=0,03$), чем у пациентов низкого риска. Такая же зависимость получена и для ИЦПМ ($p=0,005$). Модифицированный ИЦПМ показал хорошую корреляцию с наблюдаемой конечной точкой ($p=0,001$): с ростом значения индекса увеличивалось количество пациентов с конечной точкой.

Важно отметить, что на основании индекса Дьюка в гр. высокого риска не попал ни 1 пациент. Модифицированный ИЦПМ напротив, четко стратифицировал пациентов на группы высокого, среднего и низкого риска, показав высокую прогностическую значимость развития ССО (рисунок 2).

Разделив пациентов на гр. риска на основании значения индекса Дьюка, ИЦПМ и модифицированного

ИЦПМ были построены кривые выживания (кривые вероятности возникновения первичной конечной точки). В гр. риска по индексу Дьюка было получено статистически значимое ($p<0,01$) различие между гр. высокого-среднего и низкого риска по времени развития первичной конечной точки. Та же зависимость, но с большей достоверностью ($p < 0,001$) была отмечена для групп высокого-среднего и низкого риска на основании ИЦПМ. Наиболее значимые различия были получены для модифицированного ИЦПМ: статистически значимые различия ($p < 0,0001$) были получены для всех гр. (высокого, среднего и низкого риска) по значению этого индекса (рисунки 3-5).

Обсуждение

Прогноз жизни и нефатальных ССО у пациентов с ХИБС остается сложной клинической задачей из-за многочисленных влияющих на него факторов

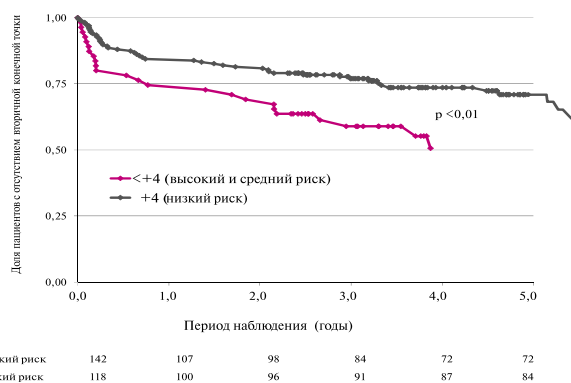


Рис. 3 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого-среднего и низкого риска по значению индекса Дюка.

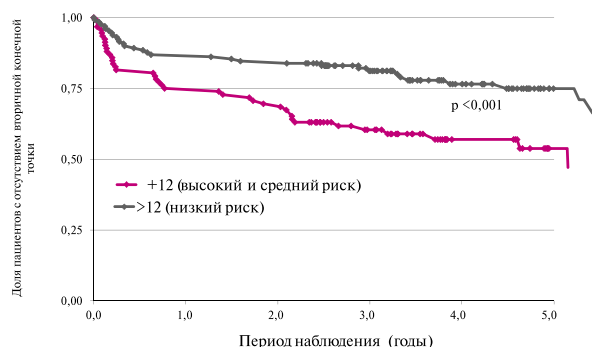


Рис. 4 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого-среднего и низкого риска по значению ИЦПМ.

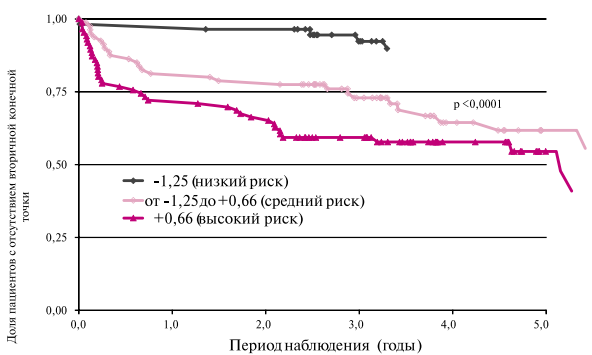


Рис. 5 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого, среднего и низкого риска по значению модифицированного ИЦПМ.

[21]. Наиболее распространенным и доступным методом, отвечающим данным задачам, является стресс-ЭКГ [22]. Существует большое количество индексов, которые включают лишь показатели нагрузочных проб [12,23] или же вычисляются с использованием других данных (анамнез, клинические проявления, ФР) [24-26], и все они в той или иной степени доказали свое значение

в оценке прогноза у больных ХИБС. Существующие недостатки каждого индекса ограничивают их применение в конкретной ситуации, но опять же дают возможность применить для расчета другой подходящий индекс. Например, индекс Дюка имеет ограниченное применение у пациентов > 75 лет [27], соответственно, в этом случае может быть использован возраст-специфический прогностический индекс, который показал хорошую прогностическую значимость у пожилых пациентов [24].

Настоящее субисследование является частью крупного исследования ПРОГНОЗ-ИБС, в которое вошли все последовательно госпитализированные в ГНИЦ ПМ пациенты, соответствующие критериям включения-исключения, таким образом, отсутствовала предвзятость при включении пациентов. Пациенты этого субисследования имели более жесткие критерии включения, что приближает результаты работы к реальной ситуации в отношении пациентов с ХИБС в Московском регионе.

В представленном исследовании значимыми оказались такие показатели ПДФН, как депрессия сегмента ST ≥ 1 мм во время ТТ, а также возникновение депрессией сегмента ST ≥ 1 мм одновременно в нескольких отведениях. Подобные результаты были получены и в исследовании [28], где среди ФР развития нефатального ОИМ была развившаяся во время ПДФН депрессия сегмента ST. В другом исследовании у пациентов с депрессией сегмента ST смертность от ХИБС через 7 лет наблюдения была в 4,8 раза выше, чем среди лиц с отрицательным результатом нагрузочной пробы [29].

Возникновение первичной конечной точки у пациентов с болью во время проведения ПДФН наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без развития ангинозного приступа. Интересно отметить, что развившийся болевой синдром во время ПДФН, в т.ч. как причина прекращения ТТ, имел наибольшую частоту среди всех показателей ПДФН у пациентов с первичной конечной точкой. В то же время, у > 20 % пациентов с конечной точкой причиной остановки ПДФН была безболевая депрессия сегмента ST ≥ 3 мм. В исследовании [7] также было показано, что пациенты с безболевой ишемией имеют такой же прогноз, что и с болью в груди во время ПДФН.

Положительный результат ТТ и низкая толерантность к ПДФН определили с высокой достоверностью высокую частоту и относительный риск возникновения первичной конечной точки, что согласуется с результатами, описанными в литературе [30]. Отрицательный результат ПДФН, достижение целевой ЧСС при проведении ФН и общее время ТТ ≥ 12 мин ассоциировалось с лучшим прогнозом в отношении риска развития первичной конечной точки. Такие же результаты, но в отношении прогноза жизни, были получены в работе [31], где

наилучшая выживаемость наблюдалась у мужчин, достигших субмаксимальной ЧСС. Учитывая, что в настоящем исследовании мужчины составили подавляющее большинство (78,5 %), данные результаты можно считать сопоставимыми с результатами настоящего исследования.

Также изучалась прогностическая значимость индекса Дьюка, ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ.

Существует целый ряд работ, демонстрирующих прогностическую ценность индекса Дьюка у пациентов с ХИБС [32–34]. В представленном исследовании количество смертельных исходов и частота первичной конечной точки у пациентов высокого-среднего риска на основании индекса Дьюка была достоверно выше, чем у пациентов низкого риска.

У пациентов высокого и среднего риска на основании ИЦПМ частота первичной конечной точки также была выше. Было показано, что чем ниже значения ИЦПМ, тем выше риск развития ССО и тем хуже прогноз каждого конкретного пациента с ХИБС [35]. К сожалению, в России исследования, посвященные оценке прогностической ценности ИЦПМ, больше не проводились.

Наилучшую значимость в оценке прогноза показал модифицированный ИЦПМ: с ростом значения индекса увеличивалось количество пациентов с наблюдаемой конечной точкой.

Модифицированный ИЦПМ был разработан относительно недавно для определения тяжести коронарного атеросклероза с использованием показателей ПДФН. Настоящее исследование является первым, где определяли ценность данного индекса в отношении риска ССО у пациентов с ХИБС. В расчет модифицированного ИЦПМ кроме характеристик ПДФН: продолжительность нагрузки, максимально достигнутая ЧСС, стенокардия, индуцированная нагрузкой, входят другие клинико-инструментальные показатели: возраст, пол, функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, ОИМ в анамнезе, а также ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Прогностическое значение показателей функции ЛЖ хорошо известно [36], ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ считают наиболее мощным самостоятельным предиктором смерти у пациентов с ХИБС [5]. В исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) уменьшение ФВ ЛЖ на каждые 10 % сопровождалось нарастающим ростом летальности [37]. Другие исследователи считают, что ЭхоКГ исследование в сочетании с ПДФН, по-видимому, более перспективно для определения прогноза пациента с ХИБС [38–39]. Кроме того, в расчет индекса входят возраст и пол, которые уже сами по себе являются немоделируемыми ФР. Таким

образом, усиливается прогностическая ценность модифицированного ИЦПМ, что и было показано в исследовании.

На основании кривых вероятности возникновения первичной конечной точки у пациентов различного гр. риска на основании значения индексов Дьюка, ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ были получены статистически значимые различия между гр. высокого, среднего и низкого риска для каждого индекса по времени развития нефатальных ССО и смерти у пациентов с ХИБС. Наиболее статистически значимая модель выживания также была получена для модифицированного ИЦПМ ($p < 0,0001$), что опять подтвердило его высокую прогностическую мощь.

Следует отметить, что, несмотря на относительно большую частоту развития первичной конечной точки (27,3 %), в гр. высокого риска по значению индекса Дьюка не попал ни один пациент, а по значению ИЦПМ — минимальное количество пациентов. Тогда как модифицированный ИЦПМ четко стратифицировал пациентов на гр. риска.

Таким образом, установлена прогностическая значимость ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ для определения риска развития ССО у больных ХИБС. Это может объясняться тем, что индекс Дьюка представляет собой диагностическую и прогностическую ценность лишь при значительной или умеренной обструкции КА [40], а в настоящем исследовании были пациенты с различной степенью поражения КА. Результаты исследования дают основания использовать модифицированный ИЦПМ не только для оценки тяжести атеросклеротического поражения КА, но и для оценки прогноза ХИБС и стратификации пациентов на гр. риска. Это делает данный индекс универсальным, позволяет использовать его для оценки прогноза у пациентов с различной выраженностью поражения КА, возможно, за счет учета такого значимого для прогноза фактора, как ФВ ЛЖ.

Выводы

Подтвердилось значение в оценке риска осложнений ХИБС таких показателей ТТ, как результат ПДФН, наличие депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм и тип депрессии, продолжительность и мощность достигаемой ФН, хронотропный ответ на ФН.

ИЦПМ и модифицированный ИЦПМ показали хорошую корреляцию с риском возникновения первичной конечной точки, тогда как индекс Дьюка уступал по своей возможности оценить прогноз осложнений ХИБС.

Проспективное наблюдение продемонстрировало, что этот индекс характеризуется наиболее высокой точностью стратификации, подтверждаемой частотой развития конечной точки.

Благодарности. Авторы благодарят Лукину Ю.В., Воронину В.П., Дмитриеву Н.А., Хелию Т.Г.,

Серажим А.А., Рязанову Г.С., Медведкова Д.И., Неплюхина С.М. за помощь в выполнении работы.

Литература

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2388-98.
2. Demographic Yearbook of Russia 2010. Statistical Yearbook. Rosstat 2010; 525 p. Russian (Демографический ежегодник России 2010. Статистический сборник. Росстат 2010; 525 с).
3. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89(9): 1009-13.
4. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *JACC* 1990; 15(2): 459-74.
5. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95(6): 1686-744.
6. Quintana M, Edner M, Kahan T, et al. Is left ventricular diastolic function an independent marker of prognosis after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol* 2004; 96(2): 183-9.
7. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSiS). *Eur Heart J* 2000; 21(11): 901-10.
8. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *JACC* 1984; 3(3): 772-9.
9. Bochkareva EV, Kondratiev VV, Kokurina EV, et al. Prediction of asymptomatic myocardial ischemia in patients with stable angina by the results of exercise test. *Cardiology* 1997; 7: 24-8. Russian (Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В. и др. Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных со стабильной стенокардией по результатам теста с физической нагрузкой. *Кардиология* 1997; 7: 24-8.).
10. Ivanova LA, Mazur NA, Smirnova TM, et al. Results of exercise test and long-term outcomes in patients with chronic ischemic heart disease. *Cardiology* 1982; 7: 52-7. Russian (Иванова Л.А., Мазур Н.А., Смирнова Т.М. и др. Результаты теста с физической нагрузкой и отдаленные исходы у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1982; 7: 52-7.).
11. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98(16):1622-30.
12. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(6): 793-800.
13. Koltunov IE. Features of the exercise test on the treadmill in the risk stratification in patients with chronic ischemic heart disease. Thesis of the dissertation. Moscow 2003; 3-39. Russian (Колтунов И.Е. Возможности проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в стратификации на группы риска больных хронической ишемической болезнью сердца. Автореф дис докт мед наук. Москва 2003.).
14. Oganov RG, Martsevich SY, Koltunov IE. Informative and other samples of the exercise stress to assess the prognosis by example of a 20-year investigation of patient with coronary heart disease. *Ter arhiv* 2005; 1: 2-5. Russian (Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. и др. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере 20-летнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца. *Тер архив* 2005; 1: 2-5.).
15. Fearon WF, Gauri AJ, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2002; 25(3): 117-22.
16. Lipinski M, Froelicher V, Atwood E, et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 143(4): 650-8.
17. Malysheva AM, Martsevich SY. Approaches to assessing the risk of cardiovascular complications in patients with stable coronary heart disease. *Preventive medicine* 2011; 6: 17-25. Russian (Малышева А.М., Марцевич С.Ю. Подходы к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина* 2011; 6: 17-25.).
18. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7 (6): Appendix 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): Приложение 4.).
19. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. The third edition. Moscow. "MEDpress-inform" 2007; 328 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Третье издание. Москва. "МЕДпресс-информ" 2007; 328 с).
20. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC* 2011; 58(24): 2550-83.
21. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina]. *Circulation* 2003; 107: 149-58.
22. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6(4): 536-46.
23. Okin PM, Anderson KM, Levy D, et al. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression. Improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991; 83(3): 866-74.
24. Lai S, Kaykha A, Yamazaki T, et al. Treadmill scores in elderly men. *JACC* 2004; 43(4): 606-15.
25. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118(9): 689-95.
26. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 821-8.
27. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *JACC* 2002; 39(9): 1475-81.
28. Casella G, Pavesi PC, Niro MD, Bracchetti D. Negative and positive predictive values of routine exercise testing in stable, medically-treated patients several years following a Q-wave myocardial infarction. *Ital Heart J* 2001; 2(4): 271-9.
29. Mattingly TW. The postexercise electrocardiogram. Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease. *Am J Cardiol* 1962; 9: 395-409.
30. Lupanov VP, Chotgaev HH, Evstifeyeva SE, et al. The clinical course of disease and prognosis in patients with coronary heart disease and stable angina due to stenotic coronary atherosclerosis (data from the 20-year follow-up). *Ter Arhiv* 2002; 9: 13-20. Russian (Лупанов В.П., Чотгаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронар-

- ным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Тер архив 2002; 9: 13-20.).
31. Shalnova CA Risk factors for cardiovascular disease and life expectancy of the population of Russia: dissertation. Moscow 1999; 113 p. Russian (Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Дис докт мед наук. Москва 1999.).
32. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325(12): 849-53.
33. Marwick TH, Case C, Vasey C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. Circulation 2001; 103(21): 2566-71.
34. Ho KT, Miller TD, Holmes DR, et al. Long-term prognostic value of Duke treadmill score and exercise thallium-201 imaging performed one to three years after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1999; 84(11): 1323-7.
35. Davydova SS. The prognostic value of the integral indices and other points of exercise test in patients with coronary artery disease. Abstract book of the Fifth Congress of Cardiology of Southern Federal District 2006. Russian (Давыдова С.С. Прогностическое значение интегральных нагрузочных индексов и отдельных показателей пробы с физической нагрузкой у больных ИБС. Сборник тезисов Пятого съезда кардиологов Южного федерального округа. 2006.).
36. Josephson RA, Chahine RA, Morganroth J, et al. Prediction of cardiac death in patients with a very low ejection fraction after myocardial infarction: a Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) study. Am Heart J 1995; 130(4): 685-91.
37. Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL, et al. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. JACC 1995; 25(6): 1250-7.
38. Applegate RJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH Usefulness of two-dimensional echocardiography during low-level exercise testing early after uncomplicated acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 60(1): 10-4.
39. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, et al. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. Am J Cardiol 1993; 71(8): 646-51.
40. Morise AP, Olson MB, Merz CN, et al. Validation of the accuracy of pretest and exercise test scores in women with a low prevalence of coronary disease: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Am Heart J 2004; 147(6): 1085-92.

Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных в центрально-азиатском регионе

Никишин А. Г.*, Курбанов Р. Д., Пирназаров М. М.

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Цель. Выявление особенностей течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) и взаимосвязи клинических исходов со сроками госпитализации у пожилых пациентов в центрально-азиатском регионе.

Материал и методы. В исследование включены 508 больных ОИМ, из которых созданы 2 группы (гр.): I гр. (n=298), основная гр (ОГ) — пациенты с ОИМ обоого пола > 65 лет и II гр. (n=210) — гр контроля (ГК). Изучалось среднее время от начала ОИМ до поступления в стационар, количество больных, госпитализированных в первые 6 ч, количество больных, получивших стрептокиназу, ее эффективность, клиническая картина ОИМ и госпитальные исходы.

Результаты. Среднее время поступления в стационар пациентов ОГ было достоверно больше, чем в контроле 1220±165 мин vs 977±88 мин (p<0,05). Из 188 больных ОГ с элевацией сегмента ST только 14,3 % получили тромболитическую терапию (ТЛТ), в то время как в ГК этот показатель на 149 больных с элевацией

сегмента ST составил 25,5 %. Клиническая картина ОИМ в гр. существенно не различалась. Значимо различаются гр. по показателю летальности: 9,4 % vs 2,86 % F=0,001, ОШ 3,53 (1,43—8,67) и частоте развития острой сердечной недостаточности: 33,89 % vs 21,9 %, F=0,001, ОШ 1,83 (1,22—2,74) и хронической сердечной недостаточности: 41,31 % vs 24,76 %, F=0,000, ОШ 2,62 (1,78—3,86).

Заключение. Проблема пациентов пожилого возраста заключается в основном в низких шансах выполнения реперфузии миокарда за счет позднего обращения за помощью и низкой эффективности ТЛТ и, следовательно, высокой частотой развития сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, пожилой возраст, госпитальные исходы, сроки госпитализации.

Поступила 20/09-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 53-56

Hospital admission time and acute myocardial infarction outcomes in elderly patients from Central Asia

Nikishin A. G. *, Kurbanov R. D., Pirnazarov M. M.

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Aim. To identify the specifics of acute myocardial infarction (AMI) clinical course and to study the association between clinical outcomes and hospital admission time among elderly patients from Central Asia.

Material and methods. In total, 508 AMI patients were divided into the main group (MG), which included 298 men and women aged over 65 years, and the control group (CG; n=210). The analysed parameters included mean time between AMI onset and hospital admission; percentage of patients hospitalised within first 6 hours; percentage of patients administered streptokinase; streptokinase effectiveness; clinical course of AMI; and in-hospital outcomes.

Results. Mean hospital admission time was significantly higher in the MG, compared to the CG: 1220±165 vs. 977±88 minutes (p<0,05). Out of 188 MG patients with ST segment elevation, thrombolytic therapy (TLT) was administered to 14,3 %; in the CG (149 patients

with ST segment elevation), the respective percentage was 25,5 %. Clinical course of AMI was similar in both groups. However, the MG was characterised by a significantly higher risk of death (9,4 % vs. 2,86 %; F=0,001; OR 3,53, 95 % CI 1,43—8,67), acute heart failure (33,89 % vs. 21,9 %; F=0,001; OR 1,83, 95 % CI 1,22—2,74), or chronic heart failure (41,31 % vs. 24,76 %; F=0,000; OR 2,62, 95 % CI 1,78—3,86).

Conclusion. Elderly patients faced a lower chance of myocardial reperfusion, due to later hospital admission and lower TLT effectiveness, and, as a result, had a higher risk of heart failure.

Key words: Acute myocardial infarction, elderly age, in-hospital outcomes, hospitalisation duration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 53-56

Одной из тенденций последних лет в кардиологии, является определение региональных особенностей течения заболеваний, оказания помощи и исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, в частности, острого инфаркта миокарда (ОИМ). Отраженные в международных рекомендациях данные в основном касаются регионов с европеоидным населением и высоким социально-экономическим уровнем. Вопрос возможности использования этих

данных в азиатском регионе не вполне ясен. Особенно это касается больных пожилого возраста, т.к. это самая проблемная категория как с медицинской, так и с социальной точки зрения [7]. В сегодняшней практике, пациент с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) < 65 лет имеет 1 шанс из 50 умереть в течение госпитализации, в то время как у пациента > 65 лет этот риск составляет 1 из 10. Среди

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: angdoc@yandex.ru,

Тел. +998971196133

[Никишин А. Г. (*контактное лицо) — старший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда, Курбанов Р. Д. — директор, Пирназаров М. М. — зав. лаборатории острого инфаркта миокарда].

выживших более высокий риск смерти сохраняется у стариков в период от 30 сут до 1 года: 15% у пациентов 65 лет и 25% у пациентов > 85 лет [1]. Исследователи этой проблемы указывают на ряд особенностей течения ОКС у больных пожилого возраста: высокую смертность, большую частоту атипичных форм ОИМ, высокую частоту развития сердечной недостаточности (СН), «недополучение» пожилыми больными основных классов препаратов и инвазивного лечения [2,8]. Выявлению особенностей течения ОИМ, и взаимосвязи времени госпитализации с развитием госпитальных осложнений у пожилых пациентов центрально-азиатского региона посвящена эта работа.

Материал и методы

В исследование включены 508 больных ОИМ обоего пола, из которых после рандомизации, созданы 2 группы (гр.): I гр. (n=298) — основная гр. (ОГ), в которую включены пациенты с ОИМ обоего пола > 65 лет. II гр. (n=210) — гр. контроля (ГК), в которую включены пациенты с ОИМ мужского пола < 65 лет. Проведенный ранее анализ не выявил достоверных различий по основным показателям в подгруппах мужчин и женщин, образующих ОГ, что позволило сравнивать изучаемые гр. по возрастным различиям. Клинические характеристики гр. представлены в таблице 1.

По основным характеристикам: степени (ст.) поражения миокарда, ранее перенесенному ИМ, сопутствующим заболеваниям гр. существенно не различались, т. е. исходно когорты пациентов > 65 лет была сравнима с ГК.

Изучали среднее время от начала клинической картины ОИМ до поступления в стационар в мин, а также количество больных, которые госпитализированы

в течение первых 360 мин (6 ч). Оценивалось количество больных, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) стрептокиназой (1,5 млн. ЕД инфузия в течение 1 ч), отдельно учитывалось количество больных, у которых ТЛТ была проведена в течение “золотого” часа. Эффективность ТЛТ оценивалась по косвенным признакам реперфузии (прекращение болей, ускоренная динамика ЭКГ, реперфузионные аритмии). Клиническая картина ОИМ оценивалась по следующим параметрам: типичная боль, атипичная боль, безболевого форма и наличие признаков СН (одышка). Госпитальные исходы включали регистрацию случаев смерти, реинфаркта, развития ранней постинфарктной стенокардии (РПС), кровотечений, развития признаков острой и хронической СН (ОСН и ХСН).

Статистическая обработка: полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6. Достоверность различий для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между гр. считали статистически значимыми при $F_{0,05}$. Кроме того, вычислялись показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Среднее время поступления в стационар пациентов > 65 лет было достоверно больше, чем в ГК: 1220 ± 165 мин vs 977 ± 88 мин ($p < 0,05$) (таблица 2). Обращает внимание, что в обеих гр. среднее время госпитализации значительно превышало требуемые нормативы (<360 мин), процент больных, поступивших в первые 6 ч, был относительно не высоким: 25,24% в ГК vs 25,4% в ОГ; различия недостоверны. ТЛТ получили 27 больных ОГ и 38 больных ГК, т.е. из 188 больных > 65 лет с ОИМ↑ST только 14,4%

Таблица 1

Общая характеристика сравниваемых групп

	ОГ	ГК
	n (%)	n (%)
Количество	298	210
Мужчины	178 (59,73)	210 (100)
Женщины	120 (40,27)	0 (0)
Средний возраст, лет	$72,4 \pm 4,6$	$53,5 \pm 6,9$
Вес, кг	$78 \pm 3,4$	$81 \pm 4,6$
ОИМ↑ST	188 (63,09)	149 (70,95)
ОИМ↓ST	108 (36,24)	54 (25,71)
ПИКС	76 (25,5)	45 (21,43)
Гипертоническая болезнь	130 (43,62)	89 (42,38)
Сахарный диабет	92 (30,87)	48 (22,8)
Признаки ХСН в анамнезе	91 (30,5)	58 (27,6)
Частота развития РПС	81 (26,85)	62 (29,5) ($p=0,63$)

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 2

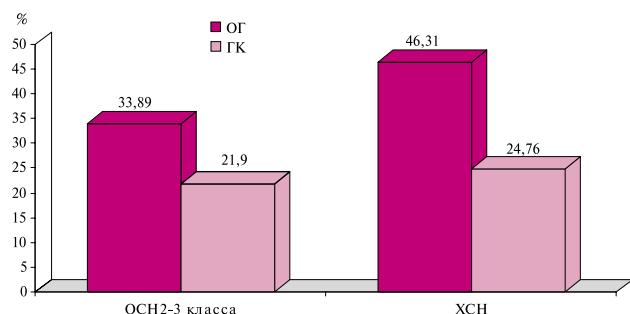
Среднее время поступления больного в стационар			
	Среднее время поступления, мин	Поступившие в первые 6 ч (360 мин) n %	F
ОГ	1220±165	75 (25,4)	0,07
ГК	977±88	74 (35,24)	
ОШ 0,62 (0,42-0,91)			

Таблица 3

Клиническая картина ОИМ в сравниваемых группах					
Симптом	ОГ (n=298)	ГК (n=210)	F	ОШ	95 %ДИ
Типичная боль	252 (84,56 %)	188 (88,68 %)	0,028	0,64	0,37-1,10
Атипичная боль	41 (13,75 %)	23 (10,85 %)	0,070	1,30	0,75-2,24
Безболевая форма	5 (1,67 %)	1(0,47 %)	0,171	3,57	0,41-30,75
СН	101 (33,89 %)	46 (21,9 %)	0,001	1,83	1,22-2,74

получили ТЛТ, в то время как в ГК этот показатель на 149 больных ОИМ↑ST составил 25,5% (p=0,02). Из тех больных, которые поступили в первые 6 ч ТЛТ, проведена в 36,0% (27 из 75 больных) случаев в ОГ и в 51,3% в ГК (38 из 74 больных) (p=0,09). Только 4 больных из ОГ поступили в первый час от начала ОИМ, в ГК в «золотой» час поступили 9 больных (p=0,57). Действие тромболитика признано эффективным у 12 больных (44,4% от больных, получивших ТЛТ) ОГ и у 21 (55,3%, (p=0,54) в ГК. Таким образом, больные > 65 лет при развитии ОИМ поступают в стационар значительно позже. Имеется тенденция, не носящая достоверного характера, что пожилые больные получают ТЛТ реже, чем в ГК.

Клиническая картина ОИМ (таблица 3), в отличие от данных международных публикаций, в настоящем исследовании существенно не различалась, атипичные и безболевые формы ИМ у пожилых больных встречались несколько чаще — 13,75 % vs 10,85 % и 1,67 % vs 0,47 %, но различия не носили достоверный характер. Однако признаки СН встречались в ОГ чаще — 33,89 % vs 21,9 %. Этот факт несколько парадоксален, учитывая меньшую частоту развития Q-ИМ в ОГ — 188 (63,1 %) vs 154 (73,3 %) в ГК (p=0,02) разница достоверна (в ГК выше).



Примечание: ОСН 2-3 класса по Killip.
Рис. 1 Частота развития ОСН и ХСН.

Анализ госпитальных исходов показал, что гр. значимо различаются по показателю летальности: 9,4 % vs 2,86 % F=0,001, ОШ 3,53 (95 % ДИ 1,43-8,67). По остальным показателям обе гр. были сопоставимы: реинфаркт — 9,4 % vs 9,05 %, F=0,012, ОШ 1,04 (95 % ДИ 0,57-1,92), частота развития РПС — 26,85 % vs 26,1 %, F=0,08, ОШ 1,03 (95 % ДИ 0,69-1,54), кровотечения — 3,2 % vs 1,43 %, F=0,12, ОШ 2,15 (95 % ДИ 0,57-8,03). При анализе частоты развития ОСН и ХСН отмечено (рисунок 1), что они в ОГ были значимо выше, чем в ГК: по частоте развития ОСН — 33,89 % vs 21,9 %, F=0,001, ОШ 1,83 (1,22-2,74), по частоте развития ХСН различия были еще более выражены — 41,31 % vs 24,76 %, F=0,000, ОШ 2,62 (1,78-3,86).

Таким образом, результаты исследования показали, что пациенты ОГ, несомненно, имеют больший риск госпитальной смертности, которая может быть связана с более поздним поступлением в стационар, а также большей частотой развития СН. Различия в клинической картине ИМ, терапевтических вмешательствах в стационаре, частоте развития ишемических событий (реинфарктов и возвратной стенокардии) отсутствовали.

Обсуждение

Согласно недавно опубликованным международным данным наибольшая частота сердечно-сосудистой смерти среди регионов с низким и средним доходом на душу населения встречается в регионах восточной Европы и Центральной (Средней) Азии и составляет 58 % [4]. Несомненно, эти данные являются косвенным отражением проблем в системе оказания медицинской помощи и особенно касаются пациентов старшей возрастной гр. К сожалению, подробных данных по центрально-азиатскому региону пока мало. Имеющиеся работы по изучению проблемы ОИМ у стариков в Непале и Индии демонстрируют неутешительные данные: среднее время поступления

пациентов старшего возраста в стационар составило в непальском исследовании 16 ч, в Индии этот период равен 180–330 мин (3–5,5 ч) [3,5,6]. Среди пациентов, поступивших в первые 12 ч, ТЛТ получили 57,1–58,8 % пациентов. Пожилые больные имели в два раза больше сердечно-сосудистых событий по сравнению с более молодыми. Смертность была также выше среди стариков (24,4 % vs 10,7 %). Среди стариков 13 из 19 пациентов с ОКС↑ST умерли в течение госпитального периода, пожилым реже назначали β-адреноблокатор (β-АБ), сочетание аспирина и клопидогрела — 60,3 % vs 76 %.

Страны Средней Азии, ранее входившие в СССР, имеют иную социальную и экономическую систему и имеют свои особенности. Во-первых, практически не встречаются больные ОИМ > 80 лет. Во-вторых, госпитальная летальность у пожилых значимо меньше, чем в странах Юго-Восточной Азии — 9,4 % vs 24 %. По приему базисных препаратов пациенты старшего возраста не уступают более молодой когорте. Возможно, в этой связи частота ишемических событий (реинфарктов и возвратной стенокардии) не увеличивается в течение госпитализации по сравнению с ГК. Наиболее проблемными являются сроки госпитализации пожилых больных ОИМ и доступность ТЛТ: среднее время

госпитализации пациента > 65 лет составляет 20 ч! Только каждый третий, нуждающийся в ТЛТ, пожилой больной получает ее, при этом клинические признаки реперфузии достигаются реже, чем у половины, получивших стрептокиназу. Вероятно, именно эти особенности обуславливают значительно большую частоту развития ХСН и летальности в старшей возрастной гр. Учитывая прогнозы ВОЗ по росту количества больных ИБС на 120 % для женщин и 137 % для мужчин в следующие десятилетия [9], эта проблема будет иметь большую остроту без создания системы раннего распознавания ОИМ и реперфузионного лечения.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с мировыми оценками относительно госпитального прогноза пожилых больных ОИМ. Не обнаружено различий в частоте распространения болевых и атипичных форм ИМ, а также по адекватности лечения β-АБ, статинами, антиагрегантами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Проблема пациентов пожилого возраста заключается в основном в низких шансах добиться реперфузии миокарда за счет позднего обращения за помощью и низкой эффективности ТЛТ и, следовательно, высокой частоты развития СН.

Литература

1. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149(1): 67–73.
2. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an under diagnosed and under treated high-risk group: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004; 126: 461–9.
3. George E, Savitha D, Pais P. Pre-hospital issues in acute myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 320–3.
4. Gersh BJ, Sliwa C, Mayosi DM, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 642–8.
5. Joshi P, Islam S, Pais P, et al. Risk Factors for Early Myocardial Infarction in South Asians Compared With Individuals in Other Countries. *JAMA* 2007; 297 (3): 286–94.
6. Malhotra S, Gupta M, Chandra KK, et al. Prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction in the emergency unit of a north Indian tertiary care hospital. *Indian Heart J* 2003; 55: 349–53.
7. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Race, sex, poverty, and the medical treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *Circulation* 2000; 102(6): 642–8.
8. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al.; ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004; 147(5): 830–6.
9. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G, eds. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2004; 74–5.

Эффективность милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда

Михин В. П.*, Кольцова О. Н.

Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Цель. Изучить влияние милдроната в составе комплексной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в период постгоспитальной реабилитации на восстановление систоло-диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и физическую толерантность (ФТ).

Материал и методы. Открытое рандомизированное исследование 2 групп (гр.) мужчин — контрольной (ГК) и основной (ОГ) (по 50 человек, 53,8±2,7 лет), перенесших за 4 нед. до включения ИМ (в 70% Q-ИМ, в 30% — трансмуральный) со стабильной постинфарктной стенокардией II ФК и фракцией выброса (ФВ) > 35%. Медикаментозная терапия, включала метопролол 75-150 мг/сут., изосорбидмононитрат 40 мг/сут., аспирин 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., atorvastatin 20-40 мг/сут., эналаприл 2,5-5 мг/сут. в обеих гр., в ОГ дополнялась приемом Милдроната 1,5 г/сут. в течение 3-х мес. Период наблюдения 1 год. Оценивали ФТ: велоэргометрия — ВЭМ, тест с 6-минутной ходьбой — т6мх. Методом доплерэхокардиографии изучали систоло-диастолическую функцию ЛЖ с расчетом ФВ, скорости раннего и позднего трансмитрального потоков (Е, А), величины DT_E , времени изоволиметрического расслабления (IVRT) ЛЖ, конечного диастолического давления

(КДД) с выделением I ($E/A < 1$; $DT_E > 0,220$ мс) и II ($E/A > 1,5$; $DT_E < 0,150$ мс) типов диастолической дисфункции (ДД).

Результаты исследования. Применение Милдроната ускоряло восстановление ФТ, увеличивая пороговую мощность при ВЭМ, скорость и пройденный путь при т6мх. Милдронат улучшал параметры систоло-диастолической функции ЛЖ как при I, так и II типе ДД: повышал ФВ, снижал КДД. При I типе ДД — увеличивались Е/А, IVRT, снижалось DT_E . При II типе ДД изменения носили позитивный, но иной характер: Е/А сократилось, IVRT возрастало.

Заключение. Включение Милдроната в комплексную терапию больных ИМ в период постгоспитальной реабилитации ускоряет восстановление ФТ, оказывает позитивное влияние на состояние параметров систоло-диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: цитопротекторы, милдронат, инфаркт миокарда, физическая толерантность, диастолическая функция левого желудочка.

Поступила 22/03-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 57-61

Mildronate effectiveness in post-hospital rehabilitation of patients with myocardial infarction

Mikhin V.P.*, Koltsova O.N.

Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Aim. To study the effects of mildronate, as a component of complex therapy, on left ventricular (LV) systolic and diastolic function and exercise capacity (EC) in myocardial infarction (MI) patients undergoing post-hospital rehabilitation.

Material and methods. This open, randomized study included 2 groups (50 men in each group; mean age 53,8±2,7 years): the control group (CG) and the main group (MG), which suffered MI in 4 weeks prior to the study inclusion (70% with Q-wave MI and 30% with transmural MI), and had stable post-infarction angina, Functional Class (FC) II, and ejection fraction (EF) >35%. In both groups, pharmaceutical therapy included metoprolol (75-150 mg/d), isosorbide mononitrate (40 mg/d), aspirin (100 mg/d), clopidogrel (75 mg/d), atorvastatin (20-40 mg/d), and enalapril (2,5-5 mg/d). The MG patients additionally received mildronate (1,5 g/d) for 3 months. The follow-up period was 1 year. EC was assessed using veloergometry (VEM) and 6-minute walk test (6MWT). LV systolic and diastolic function was assessed with the use of Doppler echocardiography. The following parameters were calcu-

lated: EF, DT_E , LV isovolumetric relaxation time (IVRT), and end-diastolic pressure (EDP). Two types of diastolic dysfunction (DD) were defined: Type I ($E/A < 1$; $DT_E > 0,220$ ms) and Type II ($E/A > 1,5$; $DT_E < 0,150$ ms).

Results. Mildronate therapy facilitated EC recovery, improved VEM threshold capacity, and increased 6MWT velocity and distance. In addition, mildronate improved LV systolic and diastolic function in both types of DD, by increasing EF and reducing EDP. In type I DD, E/A and IVRT increased, while DT_E decreased. In Type II DD, the changes were also positive, but different: E/A decreased, while IVRT increased.

Conclusion. Adding mildronate to the complex therapy of MI patients at the post-hospital rehabilitation stage facilitates EC improvement and benefits LV systolic and diastolic function.

Key words: Cytoprotectors, mildronate, myocardial infarction, exercise capacity, left ventricular diastolic function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 57-61

Постгоспитальная реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), является в настоящее время одной из ведущих проблем современной кардиологии, определяющей в итоге степень утраты трудоспособности и качества жизни (КЖ) [1]. Снижение систоло-диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у таких больных определяется площадью и глубиной некроза миокарда, а восстановление функциональной активности миокарда в период реабилитации во многом зависит от обратимости процессов гибернации миокарда в перинфарктной зоне, а также функциональной способности интактных участков миокарда, нарушения в которых определяются энергетическим внутриклеточным дисбалансом на фоне хронической ишемии миокарда [2]. В этой связи включение милдроната (Милдронат®, Гриндекс, Латвия и Фармстандарт, Россия) в состав комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) в период постгоспитальной реабилитации представляется оправданным, учитывая способность препарата Милдронат, блокирующего синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, снижать карнитин-зависимый транспорт жирных кислот (ЖК) в митохондрии и тормозить их β -окисление, что приводит к сокращению потребности клетки в кислороде и увеличивает ее устойчивость в период ишемии [3-5]. Также была доказана противоишемическая эффективность Милдроната при стабильной стенокардии [6], остром ИМ [7-9] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10,11], установлена способность препарата улучшать сократительную функцию миокарда при указанной патологии [12].

Цель исследования — изучить эффективность Милдроната в составе комплексной терапии больных, перенесших ИМ в период постгоспитальной реабилитации и его влияние на восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ и физическую толерантность (ФТ).

Материал и методы

Под наблюдением находились две группы (гр.) мужчин: основная (ОГ) — 50 человек и контрольная (ГК) — 50 человек в возрасте 45-60 лет (средний возраст $53,8 \pm 2,7$ лет), перенесших 4 нед. назад ИМ и проходивших стационарное лечение в сосудистом центре. При послышной рандомизации пациентов использовали метод греко-латинских квадратов, стратификационные критерии: возраст, глубина ИМ, проведение тромболиза, тип диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. В 70% случаев отмечался Q-ИМ, в 30% — трансмуральный. В 25% случаев проводили госпитальный тромболизис (в 12 случаях в ОГ, в 13 случаях — в ГК). У всех больных наблюдалась постинфарктная стенокардия на уровне II

функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Из исследования исключали пациентов с рецидивирующим течением ИМ и фракцией выброса (ФВ) $< 35\%$, а также пациентов, у которых в период наблюдения развился острый коронарный синдром (ОКС): 1 пациент из ОГ и 2 — из ГК выбыли в связи с развитием ОКС в период 5-6 мес. наблюдения. Доля выбывших из исследования больных составила 3%.

Медикаментозная терапия, включавшая метопролол 75-150 мг/сут., пролонгированные нитраты (изосорбид-мононитрат 40 мг/сут.), аспирин (100 мг/сут.), клопидогрел (75 мг/сут.), аторвастатин (20-40 мг/сут.), эналаприл (2,5-5 мг/сут.) сочеталась с программой физической реабилитации. Доза антиангинальных средств подбиралась в первые 2 нед. наблюдения и оставалась неизменной. При возникновении ангиальных болей использовались сублингвальные нитраты, частота назначения которых учитывалась.

Обе гр. больных получали указанную традиционную терапию, которая в ОГ дополнялась Милдронатом 1,5 г/сут. в течение 3 мес., с последующим наблюдением до 1 года. ФТ определялась на фоне проводимой терапии методом парных велоэргометрий (ВЭМ) с оценкой пороговой мощности (W) и выполненной работы (A) на последнем этапе и тестом с 6-минутной ходьбой (т6мх) с расчетом скорости (V) и пройденного пути (S).

Систоло-диастолическая функция ЛЖ оценивалась методом доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) (Vivid-S5, GE; 2,5 мГц) с определением ФВ по Симпсону, скорости раннего и позднего трансмитрального потоков (E, A), величины DT_E, времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), конечного диастолического давления (КДД). При этом выделялось два типа ДД — I тип, гипертрофический, при котором $E/A < 1$; DT_E $> 0,220$ мс, и II тип, псевдонормальный, с $E/A > 1,5$; T_E $< 0,150$ мс [13]. ФТ и систоло-диастолическая функция ЛЖ оценивалась при включении в исследование, ежемесячно в период терапии Милдронатом и на 4, 6, 12 мес. наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования производилась стандартными методами параметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0 и приложения ANOVA.

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней Курского государственного медицинского университета, в рамках научной работы, выполняемой на кафедре. Проведение исследования по данному протоколу одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты и обсуждение

При оценке исходного состояния ФТ включенных в исследования больных отмечались достаточно невысокие показатели как при ВЭМ, так и т6мх. Регистрировалось невысокое значение ФВ. У всех больных отмечалась ДД ЛЖ I либо II типа. При этом достоверных различий между ОГ и ГК по указанным параметрам не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 1

Показатели ФТ больных ИМ в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (М±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	2 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	3 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	4 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	6 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	12 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	
W, кгм/сек	1	78,4±3,7	89,2±3,5*	94,7±3,4*	96,9±3,3*	95,2±4,2*	81,7±3,2*	83,8±3,5*
	2	75,3±3,2	77,6±3,9	81,4±2,9	82,7±3,4	83,4±3,1	81,1±3,9	87,2±4,2
A, кгм	1	2471,4±121,1	2893,1±118,3*	3108,1±131,2*	3387±134,2*	3111,4±109,6*	2901,3±100,4*	3014,1±93,6*
	2	2218,7±103,6	2394,1±115,8	2314,1±107,8	2411,2±98,7	2501,4±104,2	2481,2±108,7	2579,1±116,4

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таблица 2

Показатели тбмх больных ИМ в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (М±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	2 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	3 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	4 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	6 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	12 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	
S, м	1	381,7±8,7	459,7±9,8*	490±11,2*	487,1±9,4*	478,3±8,5*	440,2±7,4*	447,3±8,3*
	2	421,4±9,8	441,9±10,7*	432,6±11,0*	444,2±9,4*	439,2±10,7*	453,6±9,3*	458,1±8,9*
V, м/с	1	0,76±0,02	0,79±0,02	0,84±0,02*	0,85±0,02	0,86±0,02	0,83±0,02	0,82±0,02
	2	0,71±0,02	0,74±0,02	0,75±0,01	0,76±0,01	0,78±0,02	0,78±0,02	0,77±0,01

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таблица 3

Показатели систоло-диастолической функции ЛЖ у больных ИМ с I типом ДД в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (М±m)

Параметры		Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора		
			1 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	2 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	3 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	4 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	6 мес. n ₁ =24; n ₂ =24	12 мес. n ₁ =24; n ₂ =24
Е, (см/с)	1	60,4±2,1	61,9±2,2	66,4±2,0*	69,8±2,1*	70,6±2,2*	71,1±2,0*	69,9±2,1*
	2	62,8±2,1	64,0±2,2	63,8±2,0	64,3±2,1	67,4±2,1*	68,3±2,0*	70,3±2,1*
А, (см/с)	1	67,2±2,0	65,6±1,4	62,1±1,2*	60,3±1,4*	59,2±1,3*	58,2±1,2*	61,9±1,3*
	2	69,1±2,0	70,2±1,6	68,1±2,0	66,3±2,2	64,2±1,4*	63,2±1,2*	64,0±1,3*
Е/А, (усл.ед.)	1	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,96±0,02*
	2	0,90±0,04	0,92±0,04	0,89±0,04	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,90±0,04
IVRT, (сек)	1	0,108±0,004	0,110±0,003	0,117±0,003*	0,118±0,004*	0,119±0,003*	0,118±0,003*	0,120±0,003*
	2	0,111±0,003	0,113±0,003	0,112±0,003	0,112±0,004	0,114±0,003	0,118±0,003*	0,119±0,003*
DT _Е , (сек)	1	0,245±0,002	0,241±0,003	0,233±0,003*	0,218±0,002*	0,211±0,003*	0,214±0,003*	0,218±0,003*
	2	0,236±0,003	0,241±0,003	0,230±0,002	0,234±0,002	0,233±0,004	0,223±0,003*	0,220±0,003*
КДД, (мм рт.ст.)	1	17,07±0,67	15,9±0,46*	14,07±0,31*	12,03±0,40*	11,9±0,56*	12,8±0,30*	13,04±0,31*
	2	16,05±1,03	16,21±1,03	16,51±2,04	17,07±0,83	15,9±0,563*	14,07±0,31*	16,36±1,03
ФВ,%	1	61,±2,2	64,8±1,7	66,8±1,5*	66,2±1,5*	68,7±1,6*	68,8±1,3*	64,9±1,4*
	2	57,2±1,3	56,3±1,1	60,0±2,2	59,2±1,3	60,2±1,7	62,8±1,3*	61,9±1,3*

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Оценка изменения ФТ больных, включенных в исследование, показала (таблица 1), что в обеих гр. она возрастала. Однако, у пациентов, принимавших Милдронат, прирост пороговой мощности опережал его рост в ГК: к 1 мес. терапии в ОГ прирост составил 20,8%, в ГК — 4%, к 3 мес. терапии 23,6% и 9,8%, соответственно. Величина A также в ОГ нарастала быстрее и к 3 мес. составила 37%, в ГК — 8,8%; различия между гр. достоверны, по критерию χ^2 (p<0,05). Период последствий составил 1 мес., после чего значение W несколько уменьшилось.

Анализ результатов тбмх показал, что Милдронат способствовал более выраженному

и раннему приросту ФТ, чем в ГК (таблица 2). В частности, значение S возрастало к 2 мес. лечения на 27% в ОГ, в ГК — на 6,7%, величина V на 10,5% и 5,6%, соответственно, различия между гр. достоверны, по критерию χ^2 (p<0,05).

Анализ результатов оценки изменения параметров систоло-диастолической функции ЛЖ показал, что у больных ОГ, применявшей в составе терапии Милдронат, при обоих типах диастолической дисфункции ЛЖ наблюдался больший прирост ФВ. В частности, при I типе: к 1 и 2 мес. терапии прирост составил 9,5% и 8,5%, соответственно, в ОГ и лишь 3,5% к 2 мес. лечения в ГК (таблица 3). При

Таблица 4

Показатели систоло-диастолической функции ЛЖ
у больных ИМ со II типом ДД в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (M±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора		
		1 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	2 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	3 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	4 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	6 мес. n ₁ =25; n ₂ =24	12 мес. n ₁ =25; n ₂ =24
Е, (см/с)	1	90,2±1,7	91,2±2,0	86,0±1,9*	85,2±1,8*	84,3±1,6*	85,7±1,5*
	2	89,7±1,6	88,2±2,1	91,3±1,8	90,7±1,6	92,6±2,0	88,8±1,8
А, (см/с)	1	48,2±1,4	50,4±1,7	56,6±1,5*	62,1±1,2*	59,9±1,3*	57,9±1,2*
	2	49,1±1,1	50,4±1,0	51,2±1,24	52,6±1,1	53,1±2,3	55,0±1,5
Е/А, (усл.ед.)	1	1,87±0,04	1,81±0,03	1,52±0,05*	1,37±0,03*	1,41±0,05*	1,48±0,02
	2	1,83±0,03	1,75±0,03	1,78±0,04	1,72±0,02	1,74±0,04	1,61±0,03
IVRT, (сек)	1	0,053±0,003	0,060±0,004	0,071±0,003*	0,076±0,003*	0,076±0,003*	0,075±0,003*
	2	0,057±0,003	0,055±0,005	0,056±0,004	0,052±0,005	0,054±0,003	0,061±0,005
DT _E , (сек)	1	0,146±0,006	0,169±0,007*	0,182±0,005*	0,162±0,004*	0,163±0,006*	0,053±0,003
	2	0,158±0,005	0,151±0,007	0,147±0,008	0,149±0,005	0,162±0,007	0,051±0,003
КДД, (мм рт.ст.)	1	21,8±1,1	19,5±1,0	18,3±0,9*	18,1±0,8*	19,1±0,9*	18,1±0,8*
	2	20,6±0,9	20,1±0,9	19,4±0,7	19,8±0,8	21,1±0,8	19,1±0,8*
ФВ,%	1	47,4±1,7	53,2±1,9*	55,1±1,6*	56,3±1,4*	55,0±1,2*	46,2±2,6
	2	49,2±1,8	50,4±1,7	51,0±1,6	47,4±1,7	53,2±1,9	49,4±1,6

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

II типе ДД (таблица 4) прирост к 1 и 2 мес. терапии в ОГ составил 12% и 16%, соответственно, в ГК — лишь 3–4% по критерию χ^2 (p<0,05).

У всех больных в ОГ наблюдалось устойчивое снижение КДД с 1 мес. терапии, в то время как в ГК эти изменения были менее значимы (таблицы 3, 4).

При анализе параметров трансмитрального потока под влиянием Милдроната наблюдалось более значимое и ускоренное восстановление диастолической функции при I типе: величина Е/А к 3 мес. терапии возрастала на 16%, в ГК — достоверно не изменилась. Увеличение значения Е/А происходило преимущественно за счет увеличения максимальной скорости потока раннего наполнения Е). Величина IVRT в ОГ возросла на 9,3%, в ГК — не изменилась. Значение DT_E, напротив, снизилось в ОГ на 13,9%, в ГК — достоверно не изменилось.

При II типе ДД изменения указанных параметров носили позитивный характер, хотя и отличались от I типа, что закономерно с учетом характера дисфункции ЛЖ* [13]. При этом величина восстановления ДД, характерная для II типа в ОГ опережала изменения в ГК по критерию χ^2 (p<0,05) (таблица 4): значение Е/А сократилось в ОГ на 26%, в ГК — на 6%, IVRT возросло в ОГ на 43%, в ГК снизилось на 8%.

Отмена Милдроната не приводила к ощутимому ухудшению параметров систоло-диастолической функции ЛЖ. Однако, в ОГ больных с II типом ДД (таблица 4) отмена препарата сопровождалась некоторым снижением ФВ к 6 и 12 мес. наблюдения,

что, вероятно, связано с прекращением кардиопротективного эффекта Милдроната на фоне его отмены, возросшей в период приема препарата ФТ и более выраженных нарушениях резерва поддержания сократительной функции ЛЖ у этой гр. больных.

Полученные результаты достоверно большего восстановления сократительной и диастолической функции ЛЖ, послужившие причиной увеличения ФТ, обусловлены увеличением энергетического внутриклеточного обмена в миокарде под влиянием Милдроната [14], что, вероятно, привело к восстановлению гибернирующих участков сердечной мышцы и улучшило метаболизм в ишемизированных зонах миокарда, в т.ч. и перинфарктных.

Заключение

Таким образом, включение Милдроната в комплексную терапию больных ИМ в период постгоспитальной реабилитации ускоряет восстановление ФТ, оказывает позитивное влияние на состояние параметров систоло-диастолической функции ЛЖ, способствует снижению КДД. Эффект последствий Милдроната после его отмены в период 6–12 мес. наблюдения в отношении ФВ сохраняется только у больных с I типом ДД., при II типе ДД эффект последствий в отношении ФВ ускользает. Полученные результаты достоверно свидетельствуют о высокой эффективности Милдроната у больных ИБС, перенесших ИМ, в период постгоспитальной реабилитации и перспективности применения Милдроната у этой категории больных.

* Позитивным при II типе ДД является изменение в сторону I типа, а при I типе ДД — в сторону нормального, что объясняет разнонаправленный характер позитивных изменений внутрисердечной гемодинамики при I и II типе ДД.

Литература

1. Oganov R.G., Maslennikova G.N. Mortality from cardiovascular and other non-inflammatory diseases in Russian able-bodied population. Cardiovascular therapy and prevention 2002; 3:4-8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4-8).
2. Galenko-Jaroshevsky P.A., Sheich-Zade Yu. R., Mikhin V.P., Bogus S.K. Antiarrhythmic drugs and education. Yug, 2012. 426s. Russian (Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р., Михин В.П., Богус С.К.. Антиаритмические средства, просвещение. Юг 2012; 426 с).
3. Arutjunov G.P., Dmitriev D.V., Melent'ev A.S. Experience of application of a preparation mildronate for treatment of a sharp heart attack of a myocardium. Klin geront 1996; 1: 3-7. Russian (Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клин геронт 1996; 1: 3-7).
4. Veveris M.M., Cirule H.Z. Research of antiarrhythmic activity of mildronate. Jeksperim i klinich farmakoter. 1991; 19: 23-9. Russian (Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 23-9).
5. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
6. Baluda M.V., Vikentyev V.V., Fomina V.M. et al. Central hemodynamics changes in patients with coronary heart disease, stable effort angina, treated with mildronate. Russ J Cardiol 2007; 4 (66):48-51. Russian (Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2007; 4 (66): 48-51).
7. Vinogradov A.V., Arutjunov G.P., Dmitriev D.V. The results of mildronate use in acute myocardial infarction. Jeksperim i klinich farmakoter. 1991; 19: 135-139. Russian (Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 135-9).
8. Mikhin V.P., Tjurikov P.Yu. Estimation of clinic-metabolic effectiveness of mildronate in patients with stable exertional angina (pectoris). Vestn. SPbGMA Mechnikov I.I. 2004; 3:57-59. Russian (Михин В.П., Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения. Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова 2004; 3: 57-9).
9. Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Tjurikov P.Yu. Dysfunction of vascular endothelium and its correction by cytoprotectors in patients with stable exertional angina (pectoris) and arterial hypertension. Russ J Cardiol 2009; 6 (80):34-38. Russian (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2009; 6 (80):34-8).
10. Dzerve V, Kukulis I., Matisone D. et al. The influence of mildronate on myocardial contractility in patients with chronic heart failure: the results of clinical study. Medizinskie novosti 2007; 6:80-84. Russian (Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования. Мед новости 2007; 6: 80-4).
11. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. The influence of mildronate in combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate and lipid metabolism, oxidative stress index. Russ J Cardiol 2010; 2 (82):45-51. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010; 2 (82): 45-51).
12. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 2 (76): 54-8. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Херай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал 2009; 2(76): 54-8).
13. Guidelines on ultrasound diagnostic. Ed. Mitkov V.V. Vizir, 2007; 5:123-124. Russian (Руководство по ультразвуковой диагностике. Ред. В.В.Митьков. Визир 2007; 5:123-4).
14. Drapkina O.M., Kozlova E.I. New methods of anti-ischemic therapy optimization. Russ J Cardiol 2010; 1 (81): 82-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; 1 (81): 82-4).

Дифференцированный подход к выбору β -адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией

Ускач Т. М.¹, Кочетов А. Г.², Терещенко С. Н.^{3*}

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»;

²НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздравсоцразвития России; ³ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

В настоящее время β -адреноблокаторы (β -АБ) признаны одним из основных средств для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нескольких международных исследованиях у пациентов с ХСН выявлено снижение уровня гемоглобина (Hb) и развитие новых случаев анемии на фоне применения β -АБ. Развитие анемии на фоне ХСН является неблагоприятным прогностическим фактором.

Цель. Изучить влияние β -АБ на течение анемии у пациентов с ХСН.

Материал и методы. Были включены 90 амбулаторных пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) (NYHA) и анемией. В трех равных группах (гр.) по 30 человек пациенты получали в течение 6 мес. карведилол, метопролол или небиволол.

Результаты. По окончании наблюдения уровень Hb в гр., получавшей небиволол, повысился по сравнению с исходным ($p=0,028$) и был достоверно выше, чем в гр., получавших другие β -АБ. В гр. карведилола достоверно снизился уровень гематокрита (Ht) ($p=0,017$) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($p=0,06$). В гр. пациентов, получавших метопролол, лаборатор-

ные показатели по сравнению с исходными не изменились. Наибольшее снижение ФК ХСН было достигнуто в гр. пациентов, получавших небиволол ($p=0,037$ по сравнению с исходным). Достоверное улучшение сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ было получено в группах карведилола и небиволола.

Заключение. На фоне терапии небивололом отмечено достоверно большее снижение про-мозгового натрийуретического пептида (про-МНП) ($p<0,001$) по сравнению с карведилолом и метопрололом. В гр. небиволола были получены также наилучшие результаты по качеству жизни пациентов с ХСН ($p<0,001$). Небиволол может быть рекомендован как препарат выбора у пациентов с ХСН и анемией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, бета-адреноблокаторы.

Поступила 16/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 62-69

Differential approach in selecting beta-adrenoblocker therapy for patients with chronic heart failure and anaemia

Uskach T. M.¹, Kochetov A. G.², Tereschenko S. N.³

¹GBOU VPO «Moscow State University of Medicine and Dentistry». 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow. ²Research Center of cerebrovascular pathology and stroke of GOU VPO «Russian State Medical University» of Roszdrav, ul. Ostrovityanova, 1, 117997 Moscow. ³Russian Cardiology Scientific and Production Center, ul. Tretya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow

Currently, beta-adrenoblockers (β -AB) are regarded as one of the major medication classes in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF). In several international studies, β -AB therapy of CHF patients was associated with reduced levels of haemoglobin (Hb) and development of new anaemia cases. Anaemia is known as an adverse prognostic factor in CHF.

Aim. To study the effects of β -AB therapy on the anaemia clinical course among CHF patients.

Material and methods. The study included 90 ambulatory patients with Functional Class (FC) II-IV CHF and anaemia. The participants were divided into 3 equally sized groups ($n=30$ per group) and treated with carvedilol, metoprolol, or nebivolol for 6 months.

Results. By the end of the follow-up, baseline Hb levels increased in the nebivolol group ($p=0,028$), and were also significantly higher than in the other two groups. In the carvedilol group, the levels of haematocrit (Ht) and glomerular filtration rate (GFR) significantly decreased ($p=0,017$ and

$0,06$, respectively). In the metoprolol group, no substantial changes of laboratory parameters were observed. The maximal reduction in baseline CHF FC was registered in the patients receiving nebivolol ($p=0,037$). A significant improvement in myocardial contractility, based on the echocardiography data, was registered in the carvedilol and nebivolol groups.

Conclusion. Nebivolol therapy was associated with a significantly more pronounced reduction in pro-BNP levels, compared to carvedilol or metoprolol treatment ($p<0,001$). The nebivolol group also demonstrated the most pronounced improvement in quality of life of CHF patients ($p<0,001$). These findings suggest that nebivolol could be recommended as a medication of choice in patients with CHF and anaemia.

Key words: Chronic heart failure, anaemia, beta-adrenoblockers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 62-69

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: stereschenko@yandex.ru;

tuskach@mail.ru; kochetov.lab@gmail.com

Тел.: +7 916 275 87 75

[Ускач Т. М.¹ – доцент кафедры скорой медицинской помощи, Кочетов А. Г.² – заведующий отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии, Терещенко С. Н.³ (*контактное лицо) – руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности].

В последние годы β -адреноблокаторам (β -АБ) отводится одно из первых мест в лекарственном списке при лечении сердечной недостаточности (СН), наравне с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Препаратами этого класса с доказанным положительным эффектом являются бисопролол, карведилол, метопролол. β -АБ снижают смертность при хронической СН (ХСН) независимо от причин, уменьшают число госпитализаций. β -АБ должны назначаться сразу после диагностики ХСН как препараты, надежно снижающие риск внезапной смерти (ВС), наиболее высокий в первый год заболевания. Регулярное применение β -АБ положительно влияет на ремоделированные сердце и сосуды, создавая условия для понижения функционального класса (ФК) ХСН [1].

В настоящее время β -АБ признаны основным средством для лечения ХСН у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики.

Негативные последствия гиперактивации симпатoadреналовой системы (САС) максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -рецепторов, поэтому применение β_1 селективных (часто применяется термин кардиоселективных) β -АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя существуют предположения, что использование β -АБ с дополнительными свойствами, например, β_1 -, β_2 -, α_1 -АБ карведилола может быть более эффективным за счет вазодилатирующих свойств [2]. Кроме трех рекомендованных β -АБ, в лечении пожилых больных с ХСН может применяться небиволол, который достоверно не снижает общую смертность (ОС), но уменьшает заболеваемость пациентов и число повторных госпитализаций, а также риск ВС [2]. Небиволол, в отличие от других β -АБ обладает высокой β_1 -селективностью и вазодилатирующими свойствами [3].

В тактике ведения больных ХСН с начала 2000-х годов большое внимание уделяется терапии анемии как фактора прогрессирования СН и предиктора неблагоприятного прогноза. Среди препаратов, применяемых для лечения пациентов с ХСН, способными провоцировать возникновение анемии считают ИАПФ и антагонисты к рецепторам ангиотензина (АРА), которые могут уменьшать продукцию эритропоэтина и чувствительность к нему костного мозга [4], а также нестероидные противовоспалительные средства, вызывающие непосредственное подавление функции костного мозга. Что касается β -АБ, то их влияние на развитие и прогрессирование анемии у пациентов с ХСН изучено недостаточно. В исследованиях COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial; Marker of Success) и COMET (Carvedilol Or Metoprolol



Небилет®
Небиволол 5 мг № 14, 28

Преимущество препарата Небилет® перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ***
-  **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2****
-  **Не вызывает развития новых случаев СД типа 2*****



* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007.
 ** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTON study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.
 *** Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–225.

European Trial) было выявлено небольшое снижение гемоглобина (Hb) под влиянием β -АБ карведилола. В исследовании COMET, где пациентам назначали карведилол и метопролола тартрат, частота развития новых случаев анемии по критериям ВОЗ составила 27,7% к пятому году наблюдения пациентов. При этом лечение карведилолом было связано с увеличением риска развития анемии на 24% ($p=0,0047$) по сравнению с метопролола тартратом.

Это объясняют следующим образом [5]. В эксперименте установлено, что предшественники эритроидных клеток имеют β_1 -, β_2 - и β -адренергические рецепторы на своей поверхности [6]. Эритропоэтин – секретирующие клетки, содержащиеся в паренхиме почек, получают интенсивное влияние со стороны симпатической нервной системы (СНС) вследствие особенностей иннервации. По экспериментальным данным стимуляция симпатической активности как у животных, так и у людей, ведет к повышению эритропоэза через 2 независимых механизма: увеличение продукции эритропоэтина и пролиферацию предшественников эритроидных клеток. Специфическая блокада β_2 -адренергических рецепторов, но не β_1 - или β -адренергических рецепторов, полностью ингибирует эти 2 механизма, индуцируемые симпатической активацией [7-11].

Поскольку карведилол, в отличие от метопролола тартрата, провоцировал развитие анемии, это объясняется его неселективным действием, т.е. блокадой β_1 -, α - и β_2 -адренорецепторов [5]. Но данный феномен в исследовании COMET не послужил ухудшению прогноза течения ХСН. Более того, смертность пациентов, леченных карведилолом, оказалась на 17% ниже, чем при использовании селективного метопролола тартрата, основными недостатками которого являются кратковременность действия и значительное снижение селективности на пике своего действия, т.е. в течение 1,5-5 часов, что отличает его от метопролола медленного высвобождения [12], известного как метопролола сукцинат.

Вопрос о выборе предпочтительного β -АБ у больных ХСН и анемией в настоящее время остается актуальным. С целью его решения было проведено сравнительное исследование влияния трех β -АБ — карведилола, метопролола и небиволола на течение заболевания у пациентов с ХСН и анемией. Исследование проводилось на оригинальном небивололе (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия).

Материал и методы

В проспективное исследование влияния β -АБ на течение анемии у пациентов с ХСН были включены 90 пациентов.

Критерии включения:

- возраст пациентов > 18 лет

- способность подписать информированное согласие в соответствии с руководством по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP),
- наличие у пациента явлений ХСН II-IV ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA),
- уровень Hb у пациента 90-120 г/л у женщин и 90-130 г/л у мужчин,

Критерии исключения:

- признаки любого злокачественного заболевания,
- противопоказания к лечению β -АБ,
- заболевания крови, гемоглобинопатии,
- апластическая и гемолитическая анемия,
- патологические состояния, вызванные повышенным депонированием железа в организме,
- гемохроматоз, гемосидероз,
- дефицит витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты,
- клинически значимые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),
- хронические заболевания печени и/или уровень трансаминаз — аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), превышающий в 3 раза верхнюю границу нормы,
- расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин при применении формулы MDRD,
- алкогольная и/или наркотическая зависимость,
- беременность, планируемая беременность или кормление грудью,
- любое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования.

В исследование включали амбулаторных пациентов с ранее диагностированной ХСН II-IV ФК по NYHA и анемией в состоянии компенсации СН. У пациентов были исключены заболевания ЖКТ, железодефицитная и B_{12} -дефицитная анемии и онкологические заболевания. Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы (гр.). I гр. был назначен карведилол, II – метопролола сукцинат, III – небиволол. Дозы препаратов титровались индивидуально. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Достоверных различий между гр. исходно выявлено не было.

Средний ФК ХСН составил в I гр. $2,93 \pm 0,69$, во II гр. $2,90 \pm 0,66$ и в III гр. $2,97 \pm 0,67$ ($p_{1-2}=0,864$, $p_{2-3}=0,821$, $p_{1-3}=0,685$), > 50% пациентов во всех гр. имели III ФК ХСН. Распределение по тяжести СН при включении пациентов в исследование представлено в таблице 2.

Всем пациентам в ходе исследования выполняли клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), анализировались уровни фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ), про-мозгового натрийуретического пептида (про-МНП). Основные

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Возраст, лет	65,2±7,5	69,3±8,4	67,1±8,6	н/д
Пол				
мужчины, n (%)	8(26,7)	11(36,7)	13(43,3)	н/д
женщины, n (%)	22(73,3)	19(63,3)	17(56,7)	н/д
Курение, n (%)	7(23,3)	9(30)	8(26,7)	н/д
Индекс массы тела	28,8±1,01	29,5±0,96	29,3±1,15	н/д
Длительность ХСН, лет	3,81±2,27	3,24±3,18	3,38±2,83	н/д
Инфаркт миокарда, n (%)	17(56,7)	16(53,3)	19(63,3)	н/д
Гипертоническая болезнь, n (%)	28(93,3)	26(86,7)	25(83,3)	н/д
Сахарный диабет, n (%)	9(30)	12(40)	13(43,3)	н/д
Мерцательная аритмия, n (%)	15(50)	10(33,3)	16(53,3)	н/д
Ожирение, n (%)	12(40)	11(36,7)	14(46,7)	н/д
ОНМК, n (%)	6(20)	4(13,3)	6(20)	н/д
Хронический пиелонефрит, n (%)	12(40)	13(43,3)	13(43,3)	н/д
Хроническая венозная недостаточность, n (%)	10(33,3)	11(36,7)	8(26,7)	н/д
Дислипидемия, n (%)	14(46,7)	16(53,3)	17(56,7)	н/д
ЧСС, уд./мин.	84,6±2,12	86,5±2,63	88,3±2,75	н/д
САД, мм/рт.ст.	149,8±3,81	146,7±3,14	145,4±3,07	н/д
ДАД, мм/рт.ст.	81,8±2,62	83,6±3,19	84,5±3,28	н/д

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Функциональный класс ХСН (NYHA)

ФК ХСН (%)	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
II	8(26,7)	8(26,7)	7(23,3)	н/д
III	16(53,3)	17(56,7)	17(56,7)	н/д
IV	6(20)	5(16,7)	6(20)	н/д

лабораторные показатели пациентов в начале исследования представлены в таблице 3.

До включения в исследование все пациенты регулярно получали лекарственные препараты для лечения ХСН. Сопутствующая терапия представлена в таблице 4.

Таким образом, по клинико-демографическим и лабораторным характеристикам, а также по назначенной сопутствующей терапии гр. пациентов статистически не различались и были сопоставимы.

До включения в исследование 24 (26,7%) пациента не получали регулярно никаких β-АБ, 28 (31,1%) пациентов получали бисопролол, 38 (42,2%) получали нерекомендованные препараты – метопролола тартрат и атенолол. По этическим соображениям отмену β-АБ на этапе отбора пациентов не проводили. Пациенты, получавшие β-АБ, переводились на препараты исследования в дозах, адекватных, применяемым ранее, пациентам, не получавшим β-АБ, исследуемые препараты назначались с начальных рекомендованных доз. Титрация дозы проводилась каждые 2 нед. до максимально переносимой, доза препарата уменьшалась при возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной (АВ) блокады или усиления ее степени.

Наблюдение пациентов продолжалось в течение 6 мес. Средняя суточная доза карведилола составила 26,25±10,8 мг (макс 50 мг, мин 12,5 мг), метопролола —

56,9±20,3 мг (макс 200 мг, мин 25 мг), небиволола — 6,43±3,92 мг (макс 10 мг, мин 2,5 мг).

Результаты

Исследование закончили: 29 пациентов в гр. карведилола, 1 пациент скончался от острого инфаркта миокарда; 28 пациентов в гр. метопролола, в этой гр. скончались 2 пациента (причина смерти обоих пациентов – острая СН); 30 пациентов в гр. небиволола.

Через 6 мес. наблюдения в двух первых гр. средний ФК существенно не изменился: в I гр. показатель снизился с 2,93±0,69 до 2,72±0,65 (p=0,234), во II гр. с 2,90±0,66 до 2,79±0,63 (p=0,519), а в III гр. наблюдалось снижение среднего ФК ХСН с 2,97±0,67 до 2,63±0,56 (p=0,037). Несмотря на то, что по окончании наблюдения у пациентов, получавших небиволол, ФК был достоверно ниже, чем в гр. карведилола (p=0,572) и метопролола (p=0,312), в динамике наблюдения снижение среднего ФК в гр. небиволола было достоверно.

При оценке показателей гемодинамики на фоне лечения β-АБ во всех трех гр. наблюдалось достоверное снижение средних показателей ЧСС: в I гр. до 74,7±2,28 уд/мин (p=0,002), во II до 73,6±2,19 уд/мин

Таблица 3

Исходные лабораторные показатели

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Hb, г/л	109,8±7,85	109,7±5,25	111,9±8,42	н/д
Ht, %	38,3±5,19	36,9±5,86	37,7±5,18	н/д
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,76±1,81	7,03±0,77	7,44±2,67	н/д
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	329,1±81,3	308,2±51,8	299,2±52,4	н/д
Кр., мкмоль/л	116,2±8,92	114,4±7,99	112,3±7,87	н/д
СКФ, MDRD мл/мин/1,73м ²	52,5±11,7	53,7±8,62	57,9±11,6	н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,46±1,82	6,43±2,84	5,79±1,81	н/д
СОЭ, мм/ч	18,4±5,83	20,5±4,75	19,7±6,12	н/д
АЛТ, ед/л	25,8±13,9	19,5±12,9	20,8±9,86	н/д
АСТ, ед/л	31,1±12,7	26,5±8,12	31,0±10,9	н/д

Таблица 4

Сопутствующая терапия пациентов в ходе исследования

Показатель, n (%)	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	p
Аспирин	30(100)	28(93,3)	28(93,3)	н/д
Диуретики петлевые	21(70)	23(76,7)	20(66,7)	н/д
Диуретики тиазидные	19(63,3)	16(53,3)	18(60)	н/д
Антагонисты альдостерона	16(53,3)	18(60)	17(56,6)	н/д
Сердечные гликозиды	20(66,7)	16(53,3)	18(60)	н/д
Нитраты	11(36,7)	11(36,7)	14(46,7)	н/д
ИАПФ	27(90)	28(93,3)	29(96,7)	н/д
БРА	4(13,3)	2(6,6)	2(6,7)	н/д
Антикоагулянты	6(20)	8(26,7)	7(23,3)	н/д
Статины	7(23,3)	9(30)	10(33,3)	н/д

($p<0,001$), в III гр. до $71,8\pm2,05$ уд/мин ($p<0,001$). Достоверных различий по гр. через 6 мес. не выявлено. Снижение уровня АД в течение исследования было статистически недостоверным во всех гр. наблюдения.

По завершении наблюдения у пациентов были выявлены следующие изменения в лабораторных показателях (таблица 5). Уровень Hb в гр., получавшей небиволол, был достоверно выше, чем в гр., получавших другие β -АБ, при этом уровень Hb в гр. I и II достоверно не различался. Получены достоверные различия по уровню гематокрита (Ht) на фоне приема небиволола и карведилола (Ht в гр. карведилола был ниже). Показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) достоверно различался во всех 3 гр.: самым высоким он был в гр., получавшей карведилол, самым низким в гр., получавшей небиволол. В первой гр. наблюдалось достоверное по сравнению с группами II и III снижение СКФ и увеличение уровня креатинина (Кр.) на фоне терапии.

При изучении динамики лабораторных показателей в гр. метопролола по сравнению с исходными данными достоверных изменений не выявлено. В гр. карведилола достоверно снизился уровень Ht ($p=0,017$) и наблюдалось снижение СКФ, которое было статистически недостоверным ($p=0,06$). В гр.

небиволола, по сравнению с исходным достоверно повысился уровень Hb ($p=0,028$).

У всех пациентов в начале исследования и через 6 мес. изучались показатели ФНО, ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и про-МНП. Исходные показатели по гр. достоверно не различались (таблица 6).

По окончании исследования в гр. I и III наблюдалось достоверное снижение уровня ФНО. СРБ и про-МНП достоверно снизились на фоне терапии β -АБ во всех гр.

При сравнении показателей цитокинов между гр. через 6 мес. лечения выявлен достоверно более низкий уровень ФНО в гр., небиволола, по сравнению с гр. метопролола. В отношении ИЛ-6 данные по гр. не отличались. Уровень про-МНП, который является дополнительным маркером тяжести СН и чье определение можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии, по окончании исследования отличался во всех гр.: в III гр. (небиволола) он был достоверно ниже гр. I и II ($p<0,001$), в I гр. (карведилола) – ниже, чем во II (метопролола) ($p<0,001$) (рисунок 1).

До начала терапии гр. по ЭхоКГ показателям были сопоставимы (таблица 7). При оценке динамики показателей ЭхоКГ во всех гр. отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ, в гр. I и III также уменьшился конечный диастолический размер

Таблица 5

Лабораторные показатели через 6 мес. наблюдения

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)	P между гр. I-II/I-III/II-III
Hb, г/л	106,9±11,5	111,8±8,7	118,2±12,8	0,074/ 0,001/ 0,032
Ht, %	35,1±4,81	37,3±5,62	38,6±4,43	0,114/ 0,005/ 0,330
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	5,78±1,29	6,48±1,77	6,76±2,09	0,091/ 0,036/ 0,584
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	301,8±47,9	319,8±33,2	270,2±35,1	0,102/ 0,006/ <0,001
Кр., мкмоль/л	119,3±8,45	112,5±7,72	109,2±6,93	0,002/ <0,001/ 0,092
СКФ, MDRD мл/мин/1,73м ²	43,5±12,5	55,5±10,2	59,3±11,7	<0,001/ <0,001/ 0,194
Глюкоза, ммоль/л	6,02±1,79	6,03±2,28	5,95±1,68	0,985/ 0,879/ 0,879
СОЭ, мм/ч	26,3±6,21	20,8±5,41	17,1±6,33	0,001/ <0,001/ 0,020
АЛТ, ед/л	25,6±8,43	27,0±9,64	23,9±8,02	0,558/ 0,435/ 0,188
АСТ ед/л	38,3±8,56	34,7±9,33	36,2±7,54	0,131/ 0,326/ 0,503

Таблица 6

Показатели цитокинов и про-МНП

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)
ФНО, пг/мл			
Исходно	10,3±2,26	9,81±3,91	10,4±2,84
Через 6 мес.	8,92±2,72*	9,41±1,95	7,95±2,67*
ИЛ-6, пг/мл			
Исходно	5,24±1,37	4,92±1,95	5,02±1,74
Через 6 мес.	4,62±1,45	4,36±1,58	4,54±1,51
СРБ, мг/л			
Исходно	9,32±3,58	8,49±2,51	8,81±2,69
Через 6 мес.	6,81±1,61*	7,02±2,48*	6,14±1,54*
Про-МНП, фгмоль/мл			
Исходно	296,8±33,5	308,5±27,2	306,1±22,4
Через 6 мес.	212,6±30,1*	243,7±25,4*	151,4±28,8*

Примечание: * - достоверное снижение через 6 мес. по сравнению с исходным.

(КДР). После проведенной терапии ФВ ЛЖ во II гр. была достоверно ниже, чем в I ($p=0,02$) и III ($p=0,001$) гр.

В динамике показателей теста шестиминутной ходьбы (тбмх) после проведенного лечения у всех пациентов наблюдалось достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН): в гр. I с $263,2\pm41,9$ до $317,0\pm49,1$ м ($p<0,001$), в гр. II с $272,6\pm52,4$ до $346,0\pm36,7$ м ($p<0,001$), в гр. III с $268,4\pm29,5$ до $354,1\pm35,8$ м ($p<0,001$). Наибольшее удлинение дистанции тбмх было получено в гр. пациентов, получавших небиволол (гр. III). В гр.

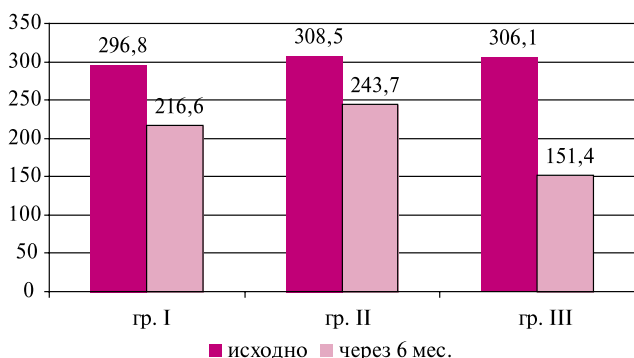


Рис. 1 Динамика про-МНП, фгмоль/мл.

карведилола (группа I) показатели были достоверно ниже, чем в гр. II и III ($p=0,014$ и $0,002$ соответственно).

Качество жизни (КЖ) в данном исследовании оценивалось по Миннесотскому опроснику для пациентов с ХСН, пациенты заполняли анкеты до начала лечения и по окончании наблюдения. Опросник содержал 21 переменную, которые отражают основные сферы КЖ, содержат вопросы физического состояния, психического и социально-экономического статуса.

Шесть вариантов ответов оценивались в баллах от 0 до 5, причем лучший вариант ответа соответствовал 0 баллов, а худший – 5 баллам. Окончательный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, поэтому идеальному КЖ опрошиваемого пациента соответствовал 0 баллов, самому плохому – 105 баллов.

В гр. пациентов, получавших небиволол (гр. III) в динамике получено достоверное улучшение КЖ по сравнению с другими гр. (рисунок 2).

Через 6 мес. между гр. показатели КЖ различались: в III гр. средний балл опросника был ниже, чем в I – $39,7\pm4,15$ и $45,6\pm5,74$, соответственно ($p<0,001$) и II – $39,7\pm4,15$ и $46,2\pm3,76$ ($p<0,001$).

Показатели ЭхоКГ

Показатель	Гр. I (n=30)	Гр. II (n=30)	Гр. III (n=30)
ФВЛЖ, %			
– исходно	38,3±6,21	39,5±4,42	40,4±3,61
– через 6 мес.	46,4±4,63	43,8±3,54	48,4±6,20
p	<0,001	<0,001	<0,001
КСР, см			
– исходно	4,42±0,83	4,51±0,64	4,31±0,59
– через 6 мес.	4,11±0,72	4,23±0,91	4,02±0,75
p	0,134	0,178	0,101
КДР, см			
– исходно	5,82±0,45	5,91±0,47	5,86±0,38
– через 6 мес.	5,36±0,62	5,80±0,38	5,24±0,49
p	0,002	0,330	<0,001

Примечание: КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

В течение исследования на фоне терапии β-АБ у пациентов отмечались следующие нежелательные явления: в гр. карведилола — 1 случай гипотонии и 2 случая брадикардии, в гр. метопролола у 2 пациентов была брадикардия, в гр. небиволола — 1 случай развития гипотонии и 1 случай появления АВ блокады первой степени. У пациентов с гипотонией и брадикардией доза препарата была уменьшена, в случае возникновения АВ блокады изменения дозы не потребовалось.

В I гр. за 6 мес. наблюдения было 8 (26,7%) повторных госпитализаций, во II — 11 (36,7%) и в III гр. пациенты были госпитализированы 6 (20,0%) раз. Таким образом, частота повторных госпитализаций была меньшей в гр. небиволола, однако различие недостоверно ($p>0,1$).

Обсуждение

В проведенной работе назначение пациентам с ХСН и анемией β-АБ привело к улучшению клинической симптоматики, уменьшению ФК СН и достоверному увеличению ФВ ЛЖ во всех гр. больных. Наибольшее снижение ФК ХСН было достигнуто в гр. пациентов, получавших небиволол. Достоверное улучшение сократительной способности миокарда было получено на фоне приема пациентами карведилола и небиволола.

Пациентам в ходе наблюдения не проводилось специфической терапии анемии, однако в гр. пациентов, получавших небиволол, средний уровень Нб и Нт достоверно увеличился, в гр. карведилола, напротив, наблюдалось снижение этих показателей. Вероятнее всего, это объясняется неселективными свойствами карведилола. Другим объяснением такого результата может служить снижение в гр. карведилола почечной функции (уменьшение СКФ по сравнению с исходной, $p=0,06$). В гр. пациентов, получавших метопролол, гематологические показатели по сравнению с исходными не изменились.

Снижение про-МНП на фоне терапии β-АБ наиболее выраженным было в гр. пациентов,

получавших небиволол, в этой же гр. были достигнуты наилучшие показатели КЖ и ТФН.

Таким образом, при сравнении влияния карведилола, метопролола и небиволола на течение заболевания у пациентов с ХСН и анемией, небиволол показал ряд преимуществ перед другими β-АБ, в т.ч. и по меньшей частоте повторных госпитализаций и смертности пациентов. Улучшение течения анемии на фоне приема небиволола вероятно связано с большей компенсацией СН по сравнению с другими β-АБ.

Полученные данные о небольшом снижении уровня Нб на фоне приема карведилола, соответствуют литературным [5]. Что касается других β-АБ, этот вопрос требует дополнительного изучения. Однако полученные в представленной работе результаты говорят о том, что небиволол может быть рекомендован как препарат выбора у пациентов с ХСН и анемией.

Заключение

β-АБ в настоящее время являются препаратами для лечения ХСН, эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями. Между тем их влияние на развитие и прогрессирование анемии у пациентов с ХСН практически не изучено. Учитывая то, что β-АБ назначаются

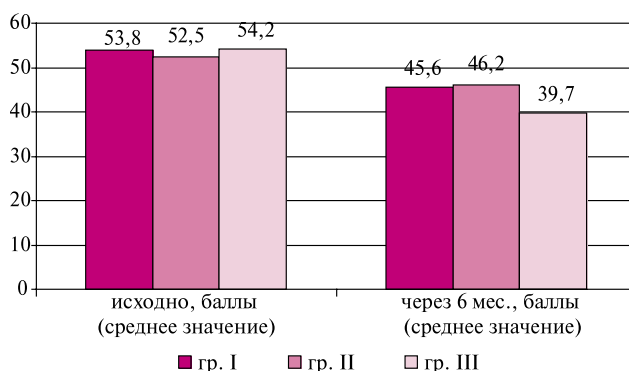


Рис. 2 Динамика показателей КЖ пациентов.

больным с ХСН на неопределенно длительный срок, у пациентов с умеренной анемией при хронических заболеваниях необходим дифференцированный подход к назначению этих препаратов.

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводу о предпочтительном назначении кардиоселективных β -АБ. По результатам работы таким препаратом является небиволол.

Литература

1. Kasatova TB, Shipilov AV Place of beta-blockers in treatment of chronic heart failure. Russian Medical Journal 2008; 4: 227-9. Russian (Касатова Т.Б., Шипилов А.В. Место бета-блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. ПМЖ 2008; 4: 227-9).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (the third revision). Heart Failure 2010; 11(1): 69-160. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердц недостат 2010; 11(1): 69-160).
3. Preobrazhenskij DV, Sidorenko BA, Pataraja SA, et al. Nebivolol – β -blocker the third generation in treatment of cardiovascular diseases. Russian Medical Journal 2008; 16(5): 277-84. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патаража С.А. и др. Небиволол – β -адреноблокатор третьего поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2008; 16(5): 277-84).
4. Orlov VA, Giljarevskij SR, Urusbieva DM et al. Influence of side-effects angiotensin-converting enzyme inhibitors enzymes on tactics of treatment of cardiovascular diseases. Russ J Cardiol 2005; 3: 45-9. Russian (Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М. и др. Влияние побочных эффектов на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 45-9).
5. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A. et al. for the COMET Investigators. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. Eur Heart J 2006; 27(12) :1440-6.
6. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. Eur Heart J 2007; 28(1): 166-71.
7. Feldman S, Rachmilewitz A, Izak G, The effect of central nervous system stimulation on erythropoiesis in rats with chronically implanted electrodes. J Lab Clin Medl 1966; 67: 713-25.
8. Lefkowitz R, Gimbird L, Mukherjee C, Caron M The beta-adrenergic receptor and adenylate cyclase. Biochim Biophys Acta 1976; 457: 1-39.
9. Mladenovic J, Adamson JW Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony – forming cells in normal and polycythaemic man. Br J Haematol 1984; 56: 323-32.
10. Przala F, Gross DM, Beckman B, Fisher JW Influence of albuterol on erythropoietin production and erythroid progenitor cell activation. Am J Physiol 1979; 236: H422-6.
11. Gattis WA Metoprolol CR/XL in the treatment of chronic heart failure. Pharmacotherapy 2001; 21(5): 604-13.
12. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342(8885): 1441-6.

Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в пародонте у молодых людей с никотиновой зависимостью

Наумов А. В.*, Вышиванюк В. А., Верткин А. Л.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь гемодинамических нарушений в тканях пародонта с системной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и оценить эффективность различных зубных паст для профилактики патологии пародонта при никотиновой зависимости

Материал и методы. Включены 120 молодых лиц в возрасте 22–28 лет, разделенных на 2 группы (гр.) в зависимости от наличия никотиновой зависимости. Всем больным в исследовании была проведена оценка ЭД с помощью аппарата EndoPAT. Исследования гемодинамических характеристик кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) проводили с использованием ультразвуковой высокочастотной доплерографической системы. Лица с никотиновой зависимостью были разделены на 2 подгруппы. Пациентам подгруппы А было рекомендовано использование зубной пасты R.O.C.S. «АНТИТАБАК» (WDSLaboratories) 2 раза в сут. Пациентам подгруппы В — пасты «COLGATE» КОМПЛЕКСНОЕ ОТБЕЛИВАНИЕ С ПОЛИРУЮЩИМИ МИКРОКРИСТАЛАМИ (Colgate-Palmolive Poland) — 2 раза в сут.

Результаты. При исследовании эндотелиальной функции мы отметили достоверные различия в гр., как по индексу реактив-

ной гиперемии, так и по индексу аугментации, ЭД была более выражена у курящих. Изучение МЦ тканей пародонта выявила достоверные различия в гр., что свидетельствует о снижении скоростных и объемных характеристик МЦ в тканях пародонта курящих лиц. Полученные данные свидетельствуют о снижении тяжести патологии тканей пародонта, приведшем к сокращению числа жалоб, глубины пародонтальных карманов и пародонтального индекса у исследуемых пациентов на фоне применения специальных зубных паст. Эффективность пасты «АНТИТАБАК» оказалась выше.

Заключение. На фоне более выраженной ЭД, курящие молодые люди имеют значительное сокращение МЦ в тканях пародонта, что сопровождается более тяжелой степенью повреждения тканей пародонта.

Ключевые слова: пародонт, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, табакокурение.

Поступила 20/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 70-75

Endothelial dysfunction and periodontal hemodynamic disturbances in young patients with nicotine dependence

Naumov A. V.*, Vyshivanyuk V. A., Vertkin A. L.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Aim. To investigate the association between periodontal hemodynamic disturbances and systemic endothelial dysfunction (ED); to assess the effectiveness of various toothpastes for periodontal disease prevention in patients with nicotine dependence.

Material and methods. In total, 120 young individuals aged 22–28 years were divided into 2 groups, according to the presence or absence of nicotine dependence. All participants underwent ED assessment with the EndoPAT device. Microcirculation (MC) was assessed with the high-frequency Doppler ultrasound system Minimax-Doppler-K. Patients with nicotine dependence were divided into 2 subgroups. Subgroup A was recommended to use the R.O.C.S. toothpaste Anti-Tobacco (WDS Laboratories) twice a day, while Subgroup B participants were recommended to use the toothpaste Colgate Advanced Whitening with polishing micro-crystals (Colgate-Palmolive Poland) twice a day.

Results. Significant between-group differences were observed for reactive hyperemia index and augmentation index. ED severity was higher in smoking participants. Velocity and volume parameters of periodontal MC were lower in smokers. The use of each specialised toothpaste was associated with improved periodontal MC, decreased prevalence of periodontal pathology-related complaints, reduced periodontal pocket depth, and decreased periodontal index values; however, the Anti-Tobacco toothpaste was more effective.

Conclusion. Young smokers demonstrated a more severe ED and disturbed periodontal MC, which manifested in a more advanced periodontal disease.

Key words: Periodontium, microcirculation, endothelial dysfunction, tobacco smoking.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 70-75

Курение табака является одним из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых, бронхолегочных и других заболеваний. Никотиновая зависимость существенно повышает риск инвалидизации и летальных исходов в популяции (ВОЗ, 2011).

По данным академика РАМН Оганова Р.Г. распространенность курения в России превышает таковую среди многих других стран. 60 % мужчин > 15 лет и 15,5 % женщин в России курят [1].

Табачный дым содержит > 4 тыс. активных соединений, вызывающих специфические изменения зубов и тканей полости рта [2]. Поражение пародонта при этом связывают с нарастанием бактериальной инфекции, образованием микробных биопленок и зубных камней [3]. Изменения ротовой жидкости, слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта, зубов и слюнных желез, вследствие воздействия табачного дыма могут быть первыми симптомами заболеваний, обусловленных курением табака [4]. Однако вопрос о состоянии тканей полости рта у курильщиков все еще остается спорным. В последние годы в зарубежной литературе стали появляться единичные сообщения о влиянии сигаретного дыма на микроциркуляцию (МЦ) пародонта. Вероятно, механизмы влияния табачного дыма на развитие заболеваний пародонта многообразны, и не до конца изучены.

В последнее время появился ряд зубных паст для индивидуальной гигиены, специально предназначенных для лиц с никотиновой зависимостью [5]. Однако, в большинстве случаев — это пасты с увеличенным содержанием отбеливающих микрокристаллов. В то время как паста R.O.C.S. “АНТИТАБАК” (WDSLaboratories) содержит поливинилпирролидон и экстракт баобаба, обладающие антиоксидантным действием. Но клинические исследования антиоксидантного действия пасты с позиции МЦ в тканях пародонта не проводились.

Все вышесказанное и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — изучить взаимосвязь гемодинамических нарушений в тканях пародонта с состоянием функции эндотелия сосудов и оценить влияние профилактических мер на эти показатели у молодых лиц с никотиновой зависимостью.

Задачи исследования следующие:

- выявить гемодинамические нарушения в тканях пародонта при никотиновой зависимости в молодом возрасте;
- изучить эндотелиальную функцию и взаимосвязь с гемодинамическими нарушениями в пародонте у лиц с никотиновой зависимостью в молодом возрасте;
- оценить эффективность различных зубных паст в индивидуальной профилактике заболеваний пародонта у молодых лиц с никотиновой зависимостью

Материал и методы

На первом этапе исследования было проведено обследование 120 молодых лиц в возрасте 22–28 лет. Все обследованные лица были студентами или ординаторами медицинского ВУЗа. Они были разделены на 2 группы (гр.).

В I гр. включены 60 человек с никотиновой зависимостью. Средний стаж курения составил — $7,1 \pm 2,8$ лет. Следует отметить, что все обследуемые курили сигареты с фильтром. Среди них были 20 (33,3 %) женщин и 40 (66,7 %) мужчин.

Во II гр. включены 60 человек без употребления табачных изделий. Среди них были 20 (33,3 %) женщин и 40 (66,7 %) мужчин.

Клинико-демографическая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

На первом этапе всем было проведено исследование эндотелиальной функции (ЭФ) и ультразвуковое (УЗ) исследование гемодинамики тканей пародонта.

Оценка эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводилась с помощью аппарата EndoPAT. Метод EndoPAT основан на технологии плетизмографии, позволяющей измерить сигнал периферического артериального тонуса (РАТ). Сигнал РАТ является технологией, предназначенной для неинвазивного измерения изменений артериального тонуса в периферических артериальных руслах.

Сигнал РАТ измерялся с кончиков пальцев руки путем записи изменений пульсирующего объема артерии пальца. Основанная на технологии РАТ, система EndoPAT содержит измерительный прибор, который поддерживает пару модифицированных плетизмографических биодатчиков, обеспечивающих равномерное барическое поле субдиастолических величин артериального давления (АД) на проксимальных двух третях пальца, включая его кончик.

Проводилась количественная оценка эндотелиально-опосредованных изменений в васкулярном тоне, вызванных 5-минутной окклюзией плечевой артерии с помощью стандартной манжеты для измерения АД. При удалении воздуха из манжеты выброс потока крови вызывает поток-опосредованное расширение артерий (FMD), зависящее от эндотелия. Расширение, которое проявляется в виде реагирующей гиперемии, регистрируется аппаратом EndoPAT, как увеличение амплитуды сигнала тонуса РАТ. Программное обеспечение EndoPAT рассчитывает отношение постстокклюзии к предокклюзии, определяя, таким образом, индекс EndoPAT — индекс реактивной гиперемии (RHI), нормальным показателем которого считают значения > 1,67.

Также учитывался индекс аугментации (AI), определяющий соотношение величины отраженной и прямой пульсовой волны (ПВ). AI представляет собой отношение отраженной волны от нижней части аорты и артериального дерева и первоначальной волны, генерируемой сердцем в самом начале аорты. AI зависит не только от сосудистой жесткости, но и от частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД, самой отраженной волны, роста испытуемого, а также процесса сопряжения между деятельностью ЛЖ и сосудов.

Таблица 1

Характеристика обследуемых		
Характеристики	I гр.	II гр.
Средний возраст, годы	25,6±2,7	26,4±3,1
ИМТ, кг/м ²	24,7±1,8	25,2±2,3
Соматические болезни	-	-
Частота профессиональной гигиены рта в год	1,3	1,6ц

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Характеристика исходного стоматологического статуса в подгруппах

Область поражения	Характер поражения	A, n=30	B, n=30
Слизистая оболочка рта	Рецидивирующий афтозный стоматит	4 (13,3 %)	5 (16,6 %)
	Лейкоплакия	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)
	Эксфолиативный хейлит	3 (10 %)	6 (20 %)
Околоушные слюнные железы	Гипертрофия	8 (26,6 %)	10 (33,3 %)
	Снижение функции	6 (20 %)	6 (20 %)
Язык	Увеличение за счет гипертрофии мышц	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)
	Атрофия нитевидных и грибовидных сосочков	7 (23,3 %)	3 (10 %)
Зубы	Эрозии	5 (16,6 %)	6 (20 %)
	Травма	8 (26,6 %)	5 (16,6 %)
	Повышенное стирание	11 (36,6 %)	9 (30 %)
	Отсутствие	7 (23,3 %)	11 (36,6 %)

Таблица 3

Индексная оценка стоматологического статуса в подгруппах

Индексы	A, n=30	B, n=30
ОНI-s	2,1±0,4*	1,9±0,6
КПУ	8,6±3,2*	7,7±2,3
PVI	9,4±2,7	8,9±3,2
PI	2,7±1,4*	2,5±0,2

Примечание: *p<0,05.

Таблица 4

Данные УЗДГ гемомикроциркуляции пародонта в группах

Группы	I	II	I	II	I	II
Vam, см/с			Vas, см/с		Qam, мл/с	
0,217±0,031		0,427±0,048*	0,426±0,032		0,006	0,023

Примечание: *p<0,05.

Исследования гемодинамических характеристик кровотока в МЦ русле (МЦР) проводили с использованием УЗ высокочастотной доплерографической системы “Минимакс — Допплер — К” (ООО “СП-Минимакс”, Россия).

Гемо-МЦ пародонта изучали при помощи датчика с частотой сигнала 25 МГц, позволяющей оценить гемодинамику на глубине до 5 мм. Местом расположения датчика была граница между прикрепленной десной и переходной складкой в 4 точках в области пародонта фронтальных и жевательных зубов верхней и нижней челюстей. Состояние кровотока в сосудах пародонта определялось с помощью *линейных* (Vas, Vam, Vakd) и *объемных скоростей* (Qas, Qam), а также *индексов Гослинга* (PI) и *Пурселло* (RI). Учитывались усредненные значения получаемых данных.

Для оценки эффективности различных зубных паст в индивидуальной профилактике заболеваний пародонта

у молодых лиц с никотиновой зависимостью пациенты I гр. были разделены на 2 подгруппы методом случайных чисел.

Подгруппы были сопоставимы по стажу никотиновой зависимости: в А — 7,3 лет, в В — 6,9 лет.

Пациентам подгруппы А было рекомендовано использование зубной пасты R.O.C.S. “АНТИТАБАК” (WDSLaboratories) 2 раза в сут.

Пациентам подгруппы В было рекомендовано использование пасты “COLGATE” КОМПЛЕКСНОЕ ОТБЕЛИВАНИЕ С ПОЛИРУЮЩИМИ МИКРОКРИСТАЛЛАМИ (Colgate-PalmolivePoland) — также 2 раза в сут.

Тяжесть стоматологической патологии была сопоставима в подгруппах (таблицы 2, 3).

Наблюдение длилось 60 сут. На старте и в конце исследования проводили стандартизованную оценку сто-

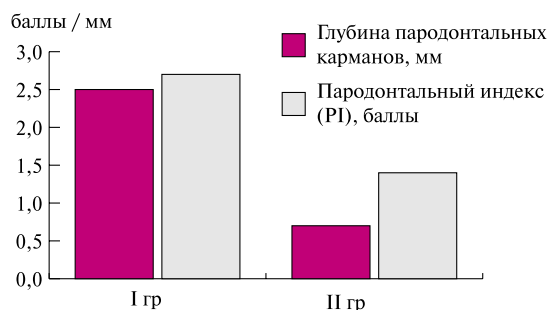


Рис. 1 Показатели, характеризующие пародонтальный статус пациентов в гр.

матологического статуса и изучали гемодинамику пародонта и степень (ст.) ЭД.

Все результаты регистрировали в истории болезни (форма 043/у) и в специально разработанной индивидуальной карте пациента.

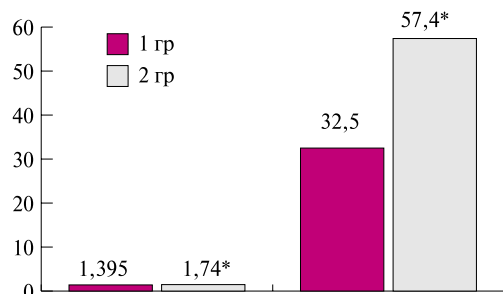
Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода вариационной статистики для каждого ряда значений с вычислением средней арифметической величины (M) и ее ошибки (m). Использовали коэффициент корреляции Спирмена (при $r < 0,3$ — слабая, $r = 0,3-0,7$ — умеренная и $r > 0,7$ — сильная корреляция) и вероятности различий при $p < 0,05$. Взаимосвязь считалась подтвержденной при наличии достоверной корреляции. Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0.

Результаты

При первичном осмотре были обнаружены исходные различия в состоянии тканей пародонта у курящих и не курящих лиц (рисунок 1). Глубина пародонтальных карманов, наблюдавшихся у всех пациентов I гр., а во II — 29 (48,3 %), составила в среднем — $2,3 \pm 0,4$ и $0,7 \pm 0,3$, соответственно.

Схожая тенденция наблюдалась и при оценке пародонтального индекса.

В соответствии с клинко-инструментальным обследованием в I гр. было выявлено 8 (13,3 %) случаев тяжелого хронического генерализованного пародонтита (ХГП), 41 (68,3 %) — средней тяжести и 11 (18,3 %) — легкого течения. При этом во II гр. случаев тяжелого течения ХГП выявлено не было.



Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 3 Исходная характеристика сосудистого поражения в гр.

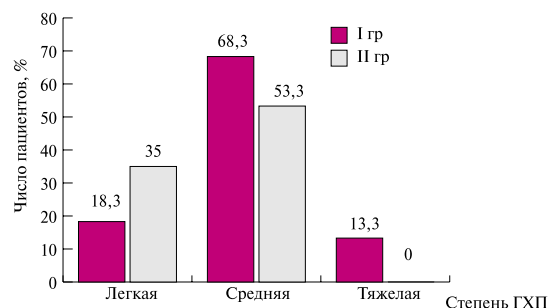


Рис. 2 Тяжесть хронического пародонтита у пациентов обеих гр.

Таким образом, следует признать, что потребление табака является достаточно сильным ФР возникновения патологии пародонта, поскольку в гр. лиц с никотиновой зависимостью отмечается достоверно большая тяжесть патологии тканей пародонта.

При исследовании ЭФ отметили достоверные различия в гр., как по RHI, так и по AI (рисунок 3). Следует отметить, что ЭД выявлена у всех исследуемых I гр. Тогда как во II — лишь 26 (43,3 %) человек имели не референсные значения индекса RHI.

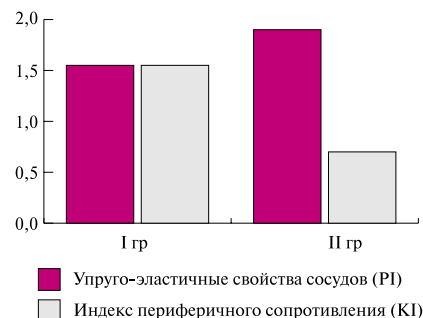
Полученные данные сопоставимы с большинством российских и международных клинических исследований, свидетельствующих о повреждении эндотелия на фоне злоупотребления никотином.

Изучение МЦ тканей пародонта также выявило существенные и достоверные различия в гр., что свидетельствует о снижении скоростных и объемных характеристик МЦ в тканях пародонта (таблица 4).

Линейная скорость кровотока (V_{am}) в I и II гр. составила 0,217 и 0,427 ($p < 0,05$), соответственно; объемная (Q_{am}) — 0,006 и 0,023 ($p < 0,05$), соответственно.

Количественный анализ доплеровских кривых (рисунок 4) демонстрирует уменьшение PI и повышение RI в I гр., что также свидетельствует о существенных изменениях МЦ в этой гр.

Таким образом, следует признать, что МЦ тканевого кровотока в пародонте у обследуемых I гр. существенно отличается от некурящих, и соответствует достаточно сильному снижению линейных и объемных характеристик кровотока, что, в свою



Примечание: * $p < 0,05$ (в сравнении с I гр.).

Рис. 4 Количественный анализ доплеровских кривых в гр. обследования.

Таблица 5

Динамика частоты жалоб в группах в течение 2 мес.

	А подгруппа		В подгруппа	
	На старте	Через 2 мес.	На старте	Через 2 мес.
Кровоточивость десны	27 (89,2 %)	16 (53,3 %)	25 (83,3 %)	21 (70 %)
Болевые ощущения (при пережевывании пищи, чистке зубов)	20 (66,2 %)	11 (35,4 %)	18 (60 %)	14 (46,7 %)
Подвижность зубов	19 (63,1 %)	19 (63,1 %)	17 (56,6 %)	17 (56,6 %)
Сухость в полости рта	25 (83,1 %)	13 (43,3 %)	21 (70 %)	18 (60 %)
Жжение языка	11 (35,4 %)	8 (26,7 %)	10 (33,3 %)	9 (30 %)
Запах изо рта	6 (20 %)	5 (16,7 %)	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)

Таблица 6

Исходная характеристика поражения пародонта

	А подгруппа	В подгруппа
Средняя глубина пародонтальных карманов	2,6±0,9	2,5±0,3
< 4 мм	19 (62,5 %)	18 (60,7 %)
< 5 мм	9 (30,3 %)	10 (31,8 %)
> 5 мм	2 (7,2 %)	2 (7,5 %)

очередь, является фактором нарастания тяжести поражения пародонта.

Частота жалоб на кровоточивость десен, болевые ощущения при пережевывании пищи, на старте исследования, достоверно в гр. не отличалась.

Через 2 мес. наблюдения в подгруппе А достоверно снизилось число жалоб на кровоточивость десен и болевые ощущения, тогда как у исследуемых подгруппы В — сокращение числа жалоб было меньшим в сравнении с подгруппой А (таблица 5).

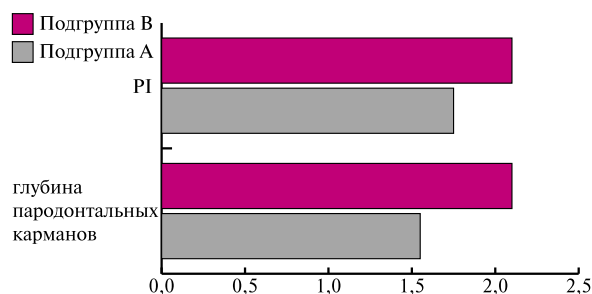


Рис. 5 Динамика глубины пародонтальных карманов и РИ в гр.

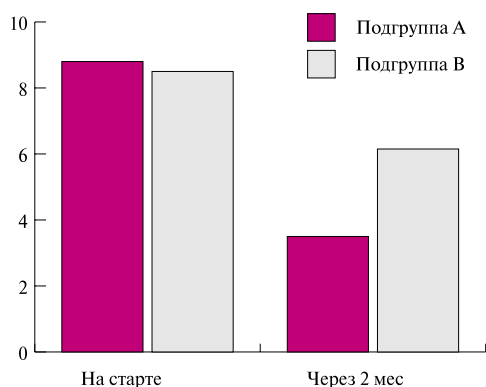


Рис. 6 Динамика индекса РВІ в гр.

Жалобы на сухость в полости рта нивелировались у 12 исследуемых в подгруппе А, и у 3 — в подгруппе В ($p < 0,05$).

Частота жалоб на подвижность зубов и запах изо рта остались практически не изменёнными у исследуемых обеих гр.

На старте исследования достоверных различий в степени поражении пародонта в подгруппах выявлено не было (таблица 6).

В то же время, через 2 мес. постоянного использования указанных паст в гр. достоверно отличалась глубина пародонтальных карманов и пародонтальный индекс (рисунок 5).

В подгруппе пациентов, использующих пасту «АНГИТАБАК», отмечались более низкий пародонтальный индекс и глубина пародонтальных карманов.

Индекс КПУ не претерпел существенных изменений у большинства пациентов в исследовании.

Одновременно наблюдали достоверную динамику по индексу кровоточивости (РВІ). В А подгруппе этот показатель был достоверно ниже при исходном большем значении, в сравнении с подгруппой В (рисунок 6).

На старте исследования гр. достоверно не отличались по исходной характеристике ЭФ (рисунок 3). Следует отметить, что ЭД выявлена у всех курящих пациентов.

В процессе наблюдения констатировали достижение целевого значения RHI у 28 (93,3 %) пациентов подгруппы А, а в подгруппе В — у 8 (26,7 %) пациентов ($p < 0,05$). При этом были отмечены достоверно разные средние значения RHI в гр. сравнения: так в А подгруппе индекс составил $1,72 \pm 0,07$, в В — $1,58 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) (рисунок 7).

Достоверные изменения выявлены и при анализе AI (индекс, оценивающий жесткость сосудистой стенки), рисунок 8.

Таблица 7

Динамика характеристик МЦ пародонта в подгруппах

Характеристики кровотока	На старте исследования		Через 60 сут.	
	А подгруппа	В подгруппа	А подгруппа	В подгруппа
V _{am} , см/с	0,214	0,218	0,387*	0,294*
V _{as} , см/с	0,417	0,435	0,528	0,504
Q _{am} , мл/с	0,005	0,007	0,0123*	0,0096
Упругоэластический индекс (PI)	1,43	1,71	1,87*	1,81
Индекс периферического сопротивления (RI)	1,376	1,812	1,918*	1,903*

Примечание: * — $p < 0,05$.

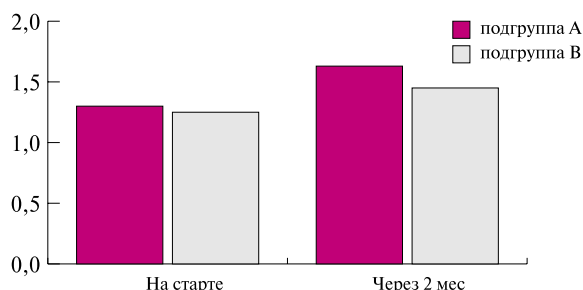


Рис. 7 Динамика RHI в гр.

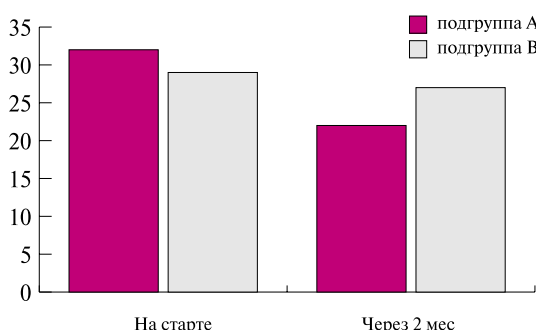


Рис. 8 Динамика AI в подгруппах.

Таким образом, у пациентов А подгруппы следует констатировать достоверное улучшение артериальной функции, выражающейся в снижении степени ЭД и снижение индекса жесткости сосудов.

При повторном исследовании МЦ тканей пародонта констатировали увеличение линейных и объемных характеристик кровотока у обследуемых в той и другой подгруппе (таблица 7).

Однако в подгруппе А большинство параметров имело достоверную динамику в отличие от подгруппы В. Причем достоверно большую в сравнении с подгруппой В.

Литература

- Oganov RG, Pogossova GV, Koltunov IE, Gerasimenko NF Prevention of cardiovascular disease: the development. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 3: 5-7. Russian (Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е., Герасименко Н.Ф. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 3: 5-7).
- Garrison GD, Dugan SE Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. Clin Ther 2009; 31(3): 463-91.
- Wistuba II, Ma OL, Gazdar AF Smoking molecular damage in bronchial epithelium. Oncogene 2002; 21: 48.
- Kanakyan AP Periodontal Disease (New Approaches to the etiology, pathogenesis, prevention and treatment). Erevan, 1998. Russian (Канкян А.П. Болезни пародонта (новые подходы в этиологии, патогенезе, профилактике и лечении). А.П. Канкян, В.К. Леонтьев. Ереван 1998.).
- Haesman L, Stacey F, Preshaw PM, et al. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. J Clin Periodontol 2006; 33: 241-53.

Полученные данные свидетельствуют о снижении тяжести патологии тканей пародонта, приведшие к сокращению числа жалоб, глубины пародонтальных карманов и пародонтального индекса у пациентов, на фоне применения специальных зубных паст.

Однако эффективность пасты “АНТИТАБАК” оказалась выше. Улучшение ЭФ сосудов при применении данной пасты отмечалось в большей степени, чем при применении пасты “COLGATE”. Вероятно, это обусловлено антиоксидантным действием пасты “АНТИТАБАК”, что снизило повреждающее действие никотина, и, как следствие, улучшение МЦ пародонта. А это, в свою очередь, привело к заметному улучшению клинической картины.

Выводы

У молодых лиц с никотиновой зависимостью выявлено значимое повреждение эндотелия, выражающееся более тяжелой степенью ЭД и снижением PI в сравнении с некурящими лицами.

На фоне более выраженной ЭД у курящих пациентов отмечено значительное снижение МЦ в тканях пародонта, что сопровождается более тяжелой степенью его повреждения.

На фоне применения специальных зубных паст в ежедневной индивидуальной гигиене отмечается частичное нивелирование симптомов хронического пародонтита уже в первые 60 сут. непрерывной профилактики.

Зубная паста “АНТИТАБАК”, разработанная специально для лиц с никотиновой зависимостью, в большей степени улучшает МЦ в пародонте, в сравнении с отбеливающей пастой. Также наблюдается достоверный регресс ЭД (снижение индекса RHI), более выраженный в подгруппе лиц, получающих именно пасту с антиоксидантным компонентом.

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска

Катамадзе Н. О.*, Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н.

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава.
Санкт-Петербург, Россия

Стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) играет важную роль в первичной профилактике атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Общепринятые системы расчета ССР (Фремингемская шкала риска, шкала SCORE и др.), предполагающие оценку ограниченного количества традиционных факторов риска (ФР), не дают возможности с высокой точностью рассчитывать индивидуальный риск и осуществлять эффективные профилактические мероприятия. Одним из способов оптимизации оценки ССР является диагностика субклинического атеросклероза, основанная на прямой визуализации преκληнических атеросклеротических изменений в стенках артерий. Ультразвуковое исследование (УЗИ) экстракраниальных сегментов сонных арте-

рий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ) является важным методом такой диагностики. В обзоре обсуждаются патогенетические механизмы утолщения КИМ, стандарты УЗ оценки ТКИМ и интерпретации полученных результатов, их значимость для оптимизации расчета ССР.

Ключевые слова: стратификация сердечно-сосудистого риска, субклинический атеросклероз, сонные артерии, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка.

Поступила 12/05-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 76-84

Subclinical atherosclerosis diagnostics as a component of a modern strategy for cardiovascular risk stratification

Katamadze N. O.*, Berstein L. L., Grishkin Yu. N.

St. Petersburg Medical Academy of Post-Diploma Education. St. Petersburg, Russia

Cardiovascular risk (CVR) stratification plays an important role in the primary prevention of atherosclerosis and associated disorders. The standard scales for CVR assessment (Framingham scale, SCORE scale, etc.) are focused on a limited number of traditional risk factors (RFs) and, therefore, neither produce precise individual risk estimates, nor increase the effectiveness of preventive interventions. One of the methods for CVR assessment optimisation is the diagnostics of subclinical atherosclerosis, based on the direct visualisation of preclinical atherosclerotic changes in arterial wall. Extracranial carotid artery (CA) ultrasound and assessment of the

intima-media thickness (IMT) index or atherosclerotic plaque volume (PV) is an important method of the preclinical atherosclerosis diagnostics. The review discusses pathogenetic mechanisms of IMT increase, the standards of ultrasound IMT assessment and its interpretation, and the role of the information obtained for optimisation of the CVR evaluation.

Keywords: Cardiovascular risk stratification, subclinical atherosclerosis, carotid arteries, intima-media thickness, atherosclerotic plaque.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 76-84

Несмотря на достижения современной кардиологии, атеросклероз и связанные с ним заболевания, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют за собой ведущее место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения в экономически развитых странах [1]. На протяжении многих лет атеросклероз развивается бессимптомно. Нередко первыми клиническими проявлениями атеросклероза являются острые сердечно-сосудистые события (ССС) с фатальным исходом, а развитие стабильных форм атеросклеротических заболеваний указывает на далеко зашедшую стадию патологического процесса [2,3].

В связи с этим, все большее значение придается профилактике атеросклероза — своевременному выявлению лиц с высоким риском, нуждающихся в интенсивной модификации образа жизни и, по мере необходимости, в медикаментозной терапии. С этой целью разработано множество различных моделей оценки суммарного риска развития

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее, их использование не всегда дает возможность оценить спектр многообразия факторов риска (ФР) для индивидуального прогноза, и развитие заболевания нередко наблюдается у лиц с его низкой расчетной вероятностью. С целью увеличения точности расчета сердечно-сосудистого риска (ССР) у индивидуального пациента предложен ряд мер, в т.ч. использование результатов прямой визуализации преκληнических атеросклеротических изменений в артериях. Одним из методов, позволяющих это сделать, является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ). В обзоре обсуждаются вопросы оценки ССР у бессимптомных лиц и значение визуализации СА в современном алгоритме первичной профилактики ССЗ.

Атеросклероз и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Как известно, атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках

артерий очагов липидной инфильтрации, разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих основную физиологическую функцию пораженных артерий — обеспечение адекватного кровообращения.

В течение длительного времени атеросклеротическое сужение просвета сосуда клинически себя не проявляет. Наличие или отсутствие симптомов определяется характером и степенью атеросклеротического поражения артерий, а также выраженностью ряда компенсаторных механизмов. Во всяком случае, отсутствие явных клинических проявлений атеросклероза той или иной локализации далеко не всегда указывает на малую степень (ст.) атеросклеротического поражения артерий. Период клинических проявлений атеросклероза, наступающий в результате критического сужения артерии, несостоятельности компенсаторных механизмов или формирования “осложненной” АБ, характеризуется возникновением ишемических расстройств в зонах преимущественного сосудистого поражения, развитием инфарктов, очагового и диффузного фиброза органов и нарушением их функции.

В настоящее время описано > 200 ФР, действие которых влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза. Все ФР подразделяют на немодифицируемые: возраст, пол, отягощенная наследственность и др., и модифицируемые: артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного и углеводного обменов, курение, ожирение (Ож), гиподинамия, нерациональное питание и т. д. Прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как правило, связаны с сочетанным влиянием ≥ 2 ФР. Для комплексной оценки вклада каждого из них в формирование ССЗ в широкую клиническую практику была внедрена концепция суммарного риска развития ССО. В настоящее время оценка суммарного риска становится ведущей как в разработке профилактических программ, так и для определения тактики и интенсивности клинического вмешательства у конкретного пациента.

Расчет ССР на основании оценки ФР

Для расчета ССР предложен ряд специальных шкал. Наиболее часто используются американская Фремингемская шкала риска (ФШР) и европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Национальной образовательной программой по снижению уровня холестерина США — National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III (NCEP-АТР III), предлагается производить оценку 10-летнего риска развития ИМ или смерти от ИБС на основе ФШР, учитывая такие факторы как пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и курение [4]. Шкала позволяет определить 3 ст. риска у лиц, не имеющих симптомов ИБС — низкий (< 10 %), промежуточный (10–20 %) и высокий (> 20 %). В 2003г на 34-й конференции по визуализации атеросклероза Американского колледжа кардиологов в Бетесде было принято решение раздвинуть границы промежуточного риска: сейчас средним считается риск 6 — 20 %.

Предсказательная способность ФШР очень вариabельна. Во-первых, это связано с многообразием региональных, этнических и других особенностей формирования заболеваний в разных странах. Во-вторых, при использовании ФШР не учитывается множество известных ФР, которые могут иметь решающее значение для развития

заболевания у индивидуального пациента. Многие исследования показали, что наблюдаемый фактический риск существенно выше, чем прогнозируемый с помощью ФШР. Согласно данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США, 1988–1994 гг., 1999–2002 гг.), среди 23157 лиц без ИБС в возрасте 20–79 лет 85 % были отнесены к группе (гр.) низкого риска (< 10 % по ФШР), и всего 2 % — к гр. высокого риска (> 20 % по ФШР) [5]. Однако, согласно статистическим данным [3], в данной популяции ССЗ явились причиной смерти в 1/3 случаев.

Проблема недостаточной прогностической ценности ФШР особенно актуальна при обследовании женщин и молодых пациентов. Было показано, что у 222 мужчин в возрасте < 55 лет и женщин в возрасте < 65 лет, у которых инфаркт миокарда (ИМ) развился без предшествующей клиники ИБС, риск развития ИБС по ФШР расценивался как низкий (< 10 %) в 70 % случаев [6]. Стратификация риска по ФШР, даже с привлечением дополнительных факторов, в т.ч. холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), не давала оснований для назначения гиполипидемической терапии по критериям NCEP-АТР III у 75 % этих пациентов.

Еще одним недостатком ФШР является то, что с ее помощью определяется вероятность развития только нефатального ИМ и смерти от ИБС, тогда как риск смерти от других ССЗ вообще не учитывается. В связи с этим, в дополнение к существующей шкале была разработана ФШР для совокупности основных заболеваний и состояний, связанных с атеросклерозом, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения (НМК), заболевания периферических артерий (ЗПА) и сердечную недостаточность (СН). Были разработаны шкалы и для оценки риска развития каждого из этих заболеваний по отдельности. Помимо расчета 10-летнего риска, были также созданы шкалы оценки риска развития ССЗ в течение последующих 30 лет жизни. Однако, по мнению ряда экспертов, и эти шкалы оценки риска нуждаются в дальнейшей оптимизации.

В 2003г группой экспертов европейского общества кардиологов была представлена шкала SCORE, разработанная на основе данных 12 эпидемиологических исследований с общим числом пациентов > 200 тыс. Система представлена двумя таблицами для расчета риска в странах с низкой и высокой сердечно-сосудистой смертностью. На основе шкалы SCORE оценивается вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. Высоким считается риск > 5 % [7].

Однако, европейская шкала SCORE описывает суммарный риск на основе весьма ограниченного набора показателей (пол, возраст, курение, уровни ОХС и САД), что не позволяет оценить весь спектр многообразия ФР, значимых для индивидуального прогноза и затрудняет формирование эффективных профилактических программ, основанных на ее применении.

Сложность оценки риска, особенно прогнозирования внезапных сердечно-сосудистых катастроф, в определенной степени обусловлена и особенностями патофизиологии острых коронарных событий. В большинстве случаев они развиваются в местах гемодинамически незначимых изменений коронарных артерий (КА). При этом начальные атеросклеротические изменения не только существенно не ограничивают коронарный резерв, но могут сопровождаться увеличением диаметра КА за счет

ее адаптивного ремоделирования (феномен Glagov) [8]. В связи с этим у таких пациентов при физической нагрузке (ФН) поддерживается адекватный коронарный кровоток. В результате и стресс-тесты, позволяющие выявить физиологические эффекты гемодинамически значимых стенозов, не позволяют идентифицировать большое число лиц даже с фактическим высоким риском.

Таким образом, проблема недостаточной предсказательной способности традиционных методов оценки риска является весьма актуальной и попытки ее решения осуществляются по двум направлениям. Первое направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных биохимических маркеров, данных анамнеза, которые позволили бы существенно повысить их предсказательную способность. Второе направление заключается в выявлении с помощью методов прямой визуализации анатомически значимых, но преклинических атеросклеротических изменений и использовании их для расчета ССР. Данный подход, позволяющий оценивать не риск атеросклероза, а непосредственно диагностировать сам атеросклеротический процесс на доклиническом уровне, представляется наиболее перспективным.

Для диагностики субклинического атеросклероза разработан ряд методов. Для этой цели, например, используют оценку структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки, однако современные стандарты не рекомендуют эти методики для клинического применения [9]. Для диагностики субклинического атеросклероза также используют измерение регионального АД в артериях нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), что дает возможность оценить степень выраженности атеросклероза периферических артерий. Однако наиболее широкое распространение в клинической и научной практике нашли компьютерная томография (КТ) (электронно-лучевая, мультиспиральная) с количественной оценкой степени кальциноза коронарных артерий (КА), выражаемой в единицах коронарного кальциевого индекса (ККИ), а также определение ТКМ СА и выявление АБ СА с помощью УЗИ.

Оценка выраженности кальциноза КА в стратификации риска

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью КТ основана на обнаружении и количественной оценке кальциноза КА (таблица 1) [10]. Из морфологических исследований известно, что кальцификация возникает преимущественно в местах атеросклеротического поражения сосуда и практически отсутствует в нормальных артериях. Большинство АБ содержит кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса — начиная с липидных полос. Морфологические исследования выявили высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и ст. атеросклеротического поражения артерий.

Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена Agatston A, et al. в 1990г [11]. Помимо ККИ по Agatston, существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза: объемный ККИ, абсолютная масса кальция.

В рамках многочисленных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий. На сегодняшний день ККИ признан независимым фактором, предсказывающим развитие ССС. Основные ограничения этого метода связаны с высокой стоимостью исследования, фактором ионизирующего излучения, невозможностью выявить некальцифицированные нестабильные “уязвимые” АБ [12].

Ультразвуковая визуализация СА

Определение ТКМ экстракраниальных сегментов СА при УЗИ для выявления бессимптомных пациентов > 45 лет с высоким ССР и для определения показаний к первичной профилактике ССО было впервые рекомендовано в 2000г на V конференции Американской Ассоциации Сердца (ААС) по вопросам профилактики ССЗ [13]. Большая значимость данной методики обусловлена простотой применения, неинвазивностью и безопасностью по сравнению с традиционными рентген-ангиографическими методами, относительно низкой стоимостью при достаточно высокой информативности, подтвержденной в научных исследованиях и в клинической практике.

Способ измерения ТКМ впервые был описан в 1986г, при визуализации стенки брюшного отдела аорты [14]. У здорового человека КИМ при УЗ сканировании представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным (интима) и подлежащим гипоехогенным (медиа) слоем. Отдельное измерение слоев интимы и медиа с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении КИМ в его УЗ изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Исследование ТКМ проводится в двухмерном режиме с помощью линейного датчика (7,5-10 МГц) в продольной проекции по задней (дальней) стенке сосуда. Рекомендованная глубина сканирования — 4 см. ТКМ определяется как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвет-интима и медиа-адвентиции. Измерение по передней стенке нецелесообразно в виду “искажения” УЗ сигнала при двойном прохождении УЗ луча из сред с более высокой акустической плотностью в среды с более низкой [15]. Однако правильное УЗ изображение ТКМ подразумевает визуализировать “двойную линию” как задней, так и передней стенки сосуда. Положение пациента при исследовании СА горизонтальное с приподнятой грудной клеткой (при помощи подушки), с головой, запрокинутой и повернутой в сторону, противоположную от исследователя.

Механизм утолщения КИМ при атеросклерозе

В процессе развития атеросклероза утолщение КИМ происходит вследствие:

- миграции из кровотока в интиму артерий большого числа компонентов: ЛНП, моноциты, лимфоциты, цитокины, факторы роста и др.;
- миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из медиа в интиму;
- клеточной пролиферации, осуществляемой под воздействием цитокинов и факторов роста;
- образования пенных клеток, являющихся субстратом АБ [16].

В результате перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий, развивается их жесткость, ригидность.

Таблица 1

Количественная оценка и прогностическая значимость кальциноза КА

ККИ	Тяжесть атеросклеротического поражения	Вероятность поражения КА	Ежегодный риск ССС
0-10	Нет АСБ, или незначительное атеросклеротическое поражение	Маловероятно, <1 %	0,11 %
11-100	Умеренное атеросклеротическое поражение	Вероятнее всего необструктивное поражение	2,1 %
101-400		Вероятно необструктивное, но возможно и обструктивное поражение	4,1 %
>400	Выраженное атеросклеротическое поражение	Большая вероятность гемодинамически значимых стенозов	4,8 %

Соотношение толщина стенки / просвет сосуда увеличивается, происходит сужение просвета, со временем ведущее к развитию гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

Корреляция ФР атеросклероза и ТКИМ

ФР ССЗ: гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертензия (АГ) и т. д., сахарный диабет (СД) и другие клинические состояния способствуют быстрому прогрессированию атеросклероза. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) наибольшую корреляцию со значениями ТКИМ продемонстрировали сыровоточный уровень ОХС и ХС ЛНП, несколько меньшую — АГ и курение [17]. У женщин до наступления менопаузы ТКИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку этот показатель для обоих полов постепенно сравнивается [18].

Факторы, затрудняющие интерпретацию ТКИМ как маркера субклинического атеросклероза*Возраст*

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. У здоровых лиц ежегодный прирост средней величины ТКИМ составляет 0,010 мм для мужчин и женщин в общей СА (ОСА), 0,015 мм для женщин и 0,018 мм для мужчин в бифуркации (ББФ), 0,010 мм для женщин и 0,014 мм для мужчин во внутренней СА (ВСА) [19].

Определенное увеличение ТКИМ с возрастом, таким образом, является нормальным процессом и наблюдается и в отсутствие атеросклероза. В связи с этим диапазоны нормы ТКИМ для разных возрастных гр. различны.

Артериальная гипертензия

При АГ наблюдается увеличение ТКИМ ОСА под влиянием нагрузки высоким давлением, не связанное с атеросклерозом [20]. В то же время, АГ является важнейшим ФР атеросклероза, и при АГ наблюдается атеросклеротическое поражение более дистальных отделов системы ВСА, где ТКИМ также возрастает [21]. В связи с этим ТКИМ при АГ, особенно в дистальном отделе СА, считается надежным маркером атеросклероза.

Состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением

В последние годы получены доказательства того, что медиаторы воспаления и тромбогенные факторы, уровень которых повышен при ревматических заболеваниях, СД, хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ) и пр., являются маркерами повышенного ССР и самостоятельно способствуют прогрессированию атеросклероза [22]. С другой стороны, при воспалительных заболеваниях может наблюдаться поражение стенки артерий, и как

следствие, изменение ТКИМ, не связанное с атеросклерозом. Оно способно быстро регрессировать на фоне противовоспалительной терапии.

Сахарный диабет

Специфические изменения в мышечном слое СА при СД известны как склероз Менкеберга. Такие структурные изменения медики указывают на наличие диабетической макроангиопатии на фоне длительно существующего заболевания, что ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, даже если ТКИМ увеличена незначительно [23]. Тем не менее, хорошо известен факт быстрого прогрессирования атеросклероза на фоне СД. В результате, ТКИМ при СД в среднем выше, чем у лиц без СД той же возрастной группы, а увеличение ТКИМ при СД позволяет идентифицировать лиц с высоким ССР [24].

Ревматические заболевания

Иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза ревматических заболеваний, способствуют раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза. В то же время наличие воспалительного процесса, особенно характеризующегося высокой активностью, сопровождается обратимым увеличением ТКИМ, которое связано с текущим артериитом. Наличие артериита может искажать истинные значения ТКИМ, в связи с чем оценка степени развития атеросклероза с помощью данного показателя осложняется [25].

Роль измерения ТКИМ СА в стратификации ССР

В настоящее время клиническая целесообразность использования показателя ТКИМ СА и наличия в них АБ для оценки величины ССР показана во многих клинических исследованиях, продемонстрировавших статистически значимую корреляцию между показателями ТКИМ и риском развития ИМ, сердечно-сосудистой смерти и инсульта (МИ).

Наиболее полно эпидемиология и прогностическое значение атеросклеротического поражения СА были охарактеризованы в исследовании ARIC. Оценивалась вероятность развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти у бессимптомных лиц в возрасте 45–64 лет в течение 4–7 лет, с учетом традиционных ФР: пол, возраст, АГ, нарушение липидного и углеводного обменов, СД, курение. В исследовании было показано повышение риска развития ИБС в 4,2 раза у мужчин и в 18,9 раза у женщин при увеличении ТКИМ (средняя величина в 6 сегментах билатерально) в диапазоне от 0,6 до 1 мм. Вероятность развития ИБС у женщин с ТКИМ > 1 мм в 5 раз превосходила таковую у обследованных с величиной данного показателя < 1 мм. При аналогичном сопоставлении у мужчин риск возрастал в 1,8 раза [17]. Наличие ТКИМ, соответствующей высшему

Таблица 2

Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования ARIC)

Локализация	Пол	Женщины			Мужчины		
	Возраст	45 лет	55 лет	65 лет	45 лет	55 лет	65 лет
	Процентили	ТКИМ, мм					
ОСА л	25	0,47	0,54	0,61	0,52	0,59	0,65
	50	0,54	0,62	0,71	0,60	0,68	0,77
	75	0,61	0,71	0,81	0,70	0,80	0,93
БИФ л	25	0,52	0,61	0,68	0,57	0,67	0,76
	50	0,61	0,73	0,85	0,68	0,83	0,96
	75	0,73	0,88	1,09	0,82	1,06	1,23
ВСА л	25	0,42	0,47	0,51	0,46	0,53	0,58
	50	0,50	0,58	0,64	0,56	0,66	0,74
	75	0,60	0,73	0,84	0,67	0,85	1,00
ОСА пр	25	0,47	0,55	0,60	0,50	0,57	0,65
	50	0,53	0,62	0,69	0,57	0,66	0,76
	75	0,61	0,71	0,81	0,66	0,77	0,90
БИФ пр	25	0,53	0,62	0,72	0,58	0,68	0,80
	50	0,63	0,75	0,89	0,69	0,84	1,05
	75	0,75	0,91	1,16	0,85	1,07	1,43
ВСА пр	25	0,45	0,50	0,55	0,46	0,57	0,60
	50	0,54	0,63	0,70	0,57	0,72	0,80
	75	0,64	0,80	0,92	0,70	0,96	1,13

квартилю, ассоциировалось с двукратным увеличением риска по сравнению с нижним квартилем. В исследовании Cardiovascular Health Study в ходе 6-летнего наблюдения было показано, что риск развития ИМ и МИ у лиц > 65 лет возрастал с увеличением ТКИМ. Влияние ТКИМ оставалось значимым и после учета традиционных ФР [26]. Выявление субклинического атеросклероза повышало риск развития ИБС среди больных СД с 2,5 % до 5,5 % [24].

В исследовании KINH (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study), риск развития ИМ среди мужской части финского населения возрастал на 11 % при увеличении ТКИМ на 0,1 мм. При исходной ТКИМ > 1 мм в дистальной части ОСА, наблюдалось двукратное увеличение риска развития ИМ в ближайшие 3 года [27].

Атеросклеротическое поражение СА является одной из основных детерминант ишемического инсульта (ИИ). В 10,7-летнем наблюдении было показано увеличение риска развития ИИ в 3 раза среди лиц с увеличенной ТКИМ [28].

Был проведен мета-анализ 8 клинических исследований (n>37000). Было показано, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм вызывает увеличение риска развития МИ на 13-18 %, и ИМ на 10-15 % [29].

Независимость предсказательной ценности ФШР и ТКИМ в отношении развития ССЗ может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении риска по ФШР. Дополнение параметра ТКИМ к системе оценки ССР по шкале SCORE привело к увеличению ее предсказательной способности с 72 % до 89 % [30].

Значение визуализации АБ в СА в стратификации ССР

Еще одним важнейшим показателем субклинического атеросклероза, наряду с увеличением ТКИМ, является наличие неокклюзирующей АБ в СА. По данным Мангеймского соглашения 2004г критерием АБ

в СА является локальное утолщение сосудистой стенки на > 50 % в сравнении с окружающими участками, или утолщение $\geq 1,5$ мм с протрузией в просвет сосуда [31]. Выявление АБ является безусловным подтверждением наличия у данного пациента атеросклероза сосудов. Количественная оценка — определение процента стенозирования, планиметрические данные (площадь, длина, объем) и качественные показатели (структура АБ, плотность, состояние ее поверхности, наличие осложнений) улучшают оценку ст. выраженности патологии и предоставляют дополнительные возможности в стратификации ССР.

В исследовании ARIC при УЗИ 14056 участников АБ в СА была выявлена в 34 % случаев, при этом в 6,4 % визуализировались дополнительные УЗ сигналы — “акустические тени”. Было четко продемонстрировано увеличение распространенности атеросклеротического поражения СА с возрастом. У 45-летних участников АБ с “акустической тенью” в экстракраниальных сегментах СА были выявлены в 2,5 % случаев, тогда как у лиц > 60 лет этот показатель достиг 12,4 % [32]. Выявление АБ с акустической тенью увеличивало риск ССС на 83 % [33].

Продемонстрирована корреляция суммарной площади АБ (СПБ) СА с риском развития ССО [34]. В зависимости от величины СПБ из 1686 обследованных пациентов ими были сформированы 4 гр.: 0,00-0,11 см² (n=422), 0,12-0,45 см² (n=424), 0,46-1,18 см² (n=421) и 1,19-6,73 см² (n=419). Пятилетний риск развития ИИ, ИМ и сосудистой смерти в данных группах составил 5,6 %, 10,7 %, 13,9 % и 19,5 % соответственно. При ежегодном исследовании 1085 участников в течение 5 лет, у 63,1 % наблюдалось увеличение СПБ ($\geq 0,05$ см² от исходного значения за весь период наблюдения), у 28,2 % — уменьшение СПБ ($\geq 0,05$ см²), у 16,2 % исходный показатель не менялся ($\leq 0,049$ см²). После учета

Таблица 3

Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования The Bogalusa Heart Study)

Локализация	Пол	Мужчины				Женщины			
	Возраст	25лет	30лет	35лет	40лет	25лет	30лет	35лет	40лет
	Процентили	ТКИМ, мм							
ОСА	25	0,572	0,590	0,608	0,626	0,574	0,595	0,615	0,636
	50	0,615	0,646	0,677	0,708	0,614	0,645	0,676	0,707
	75	0,648	0,691	0,734	0,777	0,682	0,710	0,738	0,766
БИФ	25	0,638	0,692	0,746	0,800	0,645	0,714	0,783	0,852
	50	0,776	0,817	0,858	0,898	0,730	0,798	0,866	0,933
	75	0,854	0,912	0,970	1,028	0,850	0,903	0,957	1,010
ВСА	25	0,565	0,572	0,580	0,588	0,569	0,588	0,607	0,626
	50	0,718	0,684	0,649	0,615	0,651	0,657	0,664	0,671
	75	0,765	0,758	0,751	0,743	0,724	0,729	0,734	0,739

исходных данных: ФР ССО, антигипертензивная (АГТ) и гиполипидемическая терапия, пятилетний риск ССО у этих пациентов составил 15,7 %, 9,4 %, и 7,6 % соответственно. Таким образом, в исследовании была доказана прогностическая значимость суммарной площади и прогрессирования АБ экстракраниальных сегментов СА и целесообразность измерения СПБ для планирования и коррекции профилактических мероприятий.

Целью исследования NOMAS (The Northern Manhattan Study) (n=2189) являлось выявление взаимосвязи между максимальной толщиной АБ в СА и риском развития ССС: ИМ, ИИ, сердечно-сосудистая смерть. 6,9-летнее наблюдение показало, что наличие АБ с максимальной толщиной > 1,9 мм увеличивало риск сосудистых катастроф в 2,8 раза. У 44 % исследуемых с исходным низким риском по ФШР, 10-летний риск сосудистых событий при наличии АБ составил 18,3 % [35].

Клиническое и прогностическое значение АБ во многом зависит от ее структуры. Гипоэхогенные (“мягкие”), сложенные (изъязвление, кровоизлияние) АБ чаще ассоциируются с симптомами острой цереброваскулярной недостаточности. Первое проспективное исследование, изучающее связь наличия асимптомной АБ и ее морфологии с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и/или МИ было представлено в 1985г. Риск развития цереброваскулярных событий был в 2 раза выше у лиц с гипоэхогенными АБ и более чем 75 % стенозированием СА по сравнению с пациентами с такой же степенью стеноза, но с наличием гиперэхогенных АБ [36]. Более поздние исследования также подтвердили высокую корреляцию между наличием гипоэхогенных АБ и развитием ИИ независимо от ст. стеноза [37].

Корреляция между поражением СА и коронарного русла

Хотя атеросклеротический процесс имеет системный характер, поражение отдельных сосудистых областей отличается неравномерностью. В связи с этим, несмотря на то, что и ККИ, и ТКИМ, по отдельности, являются достоверными маркерами преклинического поражения сосудистой системы, корреляция между ними существует далеко не всегда. При исследовании 2009г корреляции между ТКИМ и ККИ у 118 лиц с низким ССР, у 89 из них был выявлен нулевой ККИ, однако у 34 % этих пациентов были

обнаружены АБ СА, а у 13 % — ТКИМ > 75-го процентили, что соответствовало высокому риску. Таким образом, кальцификация КА, по-видимому, является более продвинутой стадией заболевания сосудов, а определение ТКИМ — наиболее чувствительным методом выявления субклинического атеросклероза [38].

Результаты мета-анализа 34 исследований, выполненных в 1999-2005 гг. для определения взаимосвязи между ТКИМ СА и коронарным атеросклерозом, оказались следующими. В 29 из 33 исследований, в которых КА оценивали с помощью коронарной ангиографии (КАГ), взаимосвязи оказались неоднозначными — коэффициенты корреляции от 0,12 до 0,51. В одном из исследований, где коронарный атеросклероз оценивался с помощью более чувствительного метода — внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) — была выявлена более значимая корреляция между ТКИМ СА и выраженностью атеросклеротического поражения ствола левой КА: коэффициенты корреляции составили 0,39 и 0,41, соответственно [39]. При сравнении результатов КАГ, УЗ сканирования СА и ВСУЗИ КА выявили значимую взаимосвязь преимущественно между показателями последних двух исследований — коэффициенты корреляции от 0,49 до 0,55 [40]. С учетом сказанного можно предполагать, что различия в результатах обследования СА и КА объясняются не только разной выраженностью поражения этих областей, но и различием в чувствительности используемых методов диагностики атеросклероза.

Нормальные величины ТКИМ в различных половозрастных группах

База величин ТКИМ, используемая для интерпретации данных УЗИ СА, основана на результатах крупных эпидемиологических исследований, где процентильное распределение показателей ТКИМ было представлено в виде номограмм в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.

В исследовании ARIC было выполнено УЗ сканирование СА 13870 лицам в возрасте 45-64 лет [19]. ТКИМ измерялась в 6 сегментах СА (оценивались участки на расстоянии 10 мм в дистальной части ОСА, в БИФ и в проксимальной части ВСА билатерально). В каждом сегменте проводилось измерение ТКИМ по задней стенке сосуда на каждом миллиметре. Полученные усредненные

показатели для представителей белой расы приведены в таблице 2.

По результатам исследования ARIC, средняя по всем сегментам ТКИМ колебалась от 0,5 до 1 мм для любого возраста. Значения > 2 мм имели $< 5\%$ участников исследования. ТКИМ была наибольшей в БИФ СА. Значения ТКИМ ВСА показали большую вариабельность с высокими пропорциями больших и маленьких значений. У мужчин величина ТКИМ была больше, чем у женщин.

В исследовании The Bogalusa Heart Study изучалось естественное течение атеросклероза у лиц молодого возраста (20-38 лет), проживающих в Северной Америке. Количество участников составило 519 человек (средний возраст 32 года, 61 % женщин, 29 % афроамериканцы) [41]. Выполняли УЗ сканирование ОСА, БИФ и ВСА с двух сторон по протоколу, описанному в исследовании ARIC. Процентильное распределение показателей ТКИМ представлено в таблице 3.

Как следует из таблиц 2 и 3, описанные на сегодняшний день диапазоны нормы по данным разных авторов существенно различаются. Такие различия можно объяснить большими промежутками времени между двумя исследованиями (~7 лет), разными популяциями, техническими возможностями оценки ТКИМ и разными методами статистической обработки данных. В более позднем исследовании The Bogalusa Heart Study (1995-1996гг.) использовалась полуавтоматическая программа определения ТКИМ СА, которая, по сравнению с ручной трассировкой (The ARIC Study), исследуемые величины завышала.

Для оценки субклинического атеросклероза в соответствующих возрастных гр. могут быть использованы референсные базы. На их основе также можно определить сосудистый возраст каждого человека — возраст, для которого полученная величина ТКИМ будет находиться в пределах пятидесятого процентиля, в зависимости от пола и этнической принадлежности [42]. Включение сосудистого возраста в традиционные ФР может значительно улучшить оценку ССР и обеспечить своевременное начало профилактических мероприятий.

Учитывая значительные расхождения цифр распространенности субклинического атеросклероза и диапазонов нормы в популяции, полученные разными авторами, совершенно очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для оценки диапазонов норм ТКИМ в разных возрастных и этнических группах.

Стандарты использования УЗ сканирования СА в диагностике субклинического атеросклероза

В 2008г Американским обществом эхокардиографии (АОЭ) были предложены практические рекомендации по использованию УЗ сканирования СА с целью выявления субклинического атеросклероза и оценки риска ССЗ [43]. Согласно рекомендациям АОЭ, измерение ТКИМ и выявление АБ в СА наиболее целесообразны у лиц с промежуточной величиной ССР (6-20 % по ФШР в отсутствие ИБС, ЗПА, аневризмы брюшного отдела аорты, цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) и СД). Проводить оценку ТКИМ и АБ в СА также предлагается при следующих состояниях:

- пациенты с ранним развитием ССЗ среди родственников первой линии (мужчины < 55 лет и женщины < 65 лет);
- лица в возрасте < 60 лет хотя бы с одним, но существенным ФР;

- женщины < 60 лет, имеющие хотя бы 2 ФР ССЗ.

Измерение ТКИМ показано в случаях, если не ясно, какова необходимая интенсивность терапии и требуется дополнительная информация о наличии субклинического атеросклероза или величине ССР. Проведение теста для определения величины риска нецелесообразно, если уже имеет место доказанный атеросклероз, или если результаты исследования на проводимую терапию не повлияют [43].

Основными недостатками УЗ сканирования СА с определением ТКИМ и наличия АБ являются:

- отсутствие единого стандартизированного протокола исследования и, что наиболее важно,
- отсутствие рандомизированных, контролируемых исследований, изучавших эффективность данного метода в модификации профилактической терапии и в улучшении прогнозирования ССЗ.

Основываясь на результатах крупных эпидемиологических исследований, рабочей группой Американского общества эхокардиографии (АОЭ) было предложено измерение ТКИМ по задней стенке дистальной части ОСА на расстоянии 10 мм с двух сторон [43]. Ограничение измерения ТКИМ одним сегментом обусловлено хорошей визуализацией артерии из-за большого диаметра, прямолинейного хода и относительно поверхностного расположения. В крупном, эпидемиологическом исследовании ARIC среди 13824 обследованных ТКИМ в ОСА удалось визуализировать в 91,4 % случаев, в БИФ — в 77,3 % в ВСА — в 48,6 % [43]. По рекомендациям АОЭ определение ТКИМ в одном сегменте дополняется тщательным сканированием других экстракраниальных сегментов СА для выявления АБ. Полученные результаты должны быть соотнесены с референсной базой, полученной в эпидемиологических исследованиях. Значения ТКИМ, > 75 -ый процентиль для своей половозрастной группы, определяются как достоверно высокие и предсказывают увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 25 и 75-ым процентилем являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с ФШР. Значения ≤ 25 -го процентиля соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако позволяет ли их выявление снижать активность терапевтической тактики ведения пациента — не указано [43].

В настоящее время новые стандартизированные протоколы исследования ТКИМ разрабатываются Обществом по визуализации и профилактики атеросклероза SAIP (Society of atherosclerosis imaging and prevention).

В 2006г американской медицинской организацией SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) была предложена новая стратегия оценки ССР, не совпадающая с рекомендациями официальных кардиологических обществ — АНА (American Heart Association) и ACC (American College of Cardiology) [44]. Эта стратегия предполагает неинвазивный скрининг с целью выявления и лечения субклинического атеросклероза у всех асимптомных мужчин и женщин в возрасте 45-75 лет и 55-75 лет, соответственно, за исключением лиц с очень низким ССР (не имеющих ФР). В качестве методов раннего выявления атеросклеротических поражений артерий рекомендованы: КТ с количественной оценкой степени кальциноза КА, выражаемой в единицах ККИ и УЗИ СА с определением ТКИМ и выявлением АБ. Алгоритм SHAPE предполагает постановку диагноза субклинического атеросклероза КА по

показателю ККИ, наличию АБ или увеличению ТКИМ СА. Результаты скрининговых тестов в комбинации с оценкой ФР дает возможность выявить лиц с высоким риском и начать соответствующую терапию. Цель стратегии заключается в замедлении прогрессирования патологического процесса до развития клинических проявлений, причем агрессивность терапии должна быть пропорциональна степени риска.

Тест на субклинический атеросклероз считается положительным при значениях ККИ > 1 , утолщении ТКИМ > 50 -го процентиля или наличии АБ. При значениях ККИ < 100 и < 75 -го процентиля, величине ТКИМ < 1 мм и < 75 -го процентиля, отсутствии АБ в СА риск расценивается как умеренный. В этом случае целевой уровень ХС ЛНП при проведении гиполипидемической терапии должен составлять < 130 мг/дл. В случае если ККИ находится в диапазоне 100-399 и > 75 -го процентиля, ТКИМ ≥ 1 мм и > 75 -го процентиля, либо имеется АБ, перекрывающая < 50 % просвета СА, риск определяется как высокий — целевой уровень ХС ЛНП должен быть < 100 мг/дл. При значениях ККИ ≥ 400 , или наличии АСБ, суживающей просвет сосуда ≥ 50 %, риск расценивается как очень высокий, а целевой уровень ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии у этих лиц должен составлять < 70 мг/дл.

Официальное руководство АНА/АСС и Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) не поддержало, однако, эту стратегию, считая, что предлагаемый алгоритм разработан без достаточной доказательной базы. Действительно, рекомендации по целевым уровням ХС ЛНП, учитывающие результаты визуализирующих исследований, являются эмпирическими и пока не обоснованы рандомизированными исследованиями. Трудность реализации данной стратегии на практике связана с недостаточной доступностью не только

КТ для определения ККИ, но и методов УЗИ СА в скрининговом режиме.

Тем не менее, в рекомендациях 2010г фонда АСС и АНА по оценке ССР у бессимптомных лиц указывается на целесообразность измерения ТКИМ для стратификации ССР у бессимптомных пациентов с промежуточным риском [9]. Для получения высококачественных результатов, необходимо соблюдение принятых требований к аппаратуре, персоналу, методике проведения исследования и интерпретации результатов.

Заключение

Общепринятые системы оценки определения риска развития ССЗ, в т.ч. такие авторитетные как ФШР и шкала SCORE, обладают недостаточной прогностической точностью, особенно в отношении лиц с низким расчетным риском, которые в популяции преобладают. Оптимизировать стратегию первичной профилактики атеросклеротических заболеваний позволяет использование методов прямой визуализации преклинических атеросклеротических изменений, важное место среди которых занимает УЗИ СА с оценкой ТКИМ и АБ. К настоящему моменту накоплено большое количество данных, свидетельствующих о независимом значении информации, получаемой в ходе визуализации бассейна СА, в стратификации ССР. Данный подход наиболее применим для скрининга бессимптомных пациентов с промежуточным расчетным риском, а, по мнению ряда специалистов — и пациентов с низким риском. Рандомизированные исследования мероприятий по первичной профилактике, учитывающих результаты визуализации СА, должны уточнить место данной методики в алгоритме обследования бессимптомных пациентов, имеющих ФР ССЗ.

Литература

1. Worldhealthorganization. Cardiovascular diseases. Fact sheet 2011; №317. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. WorldHealthOrganization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva 2007.
3. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: e25-146.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
5. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. JACC 2006; 48: 1177-82.
6. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? JACC 2003; 41: 1475-9.
7. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
8. Korshunov VA, Schwartz SM, Berk BC. Vascular Remodeling: Hemodynamic and Biochemical Mechanisms Underlying Glasgow's Phenomenon. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1722-8.
9. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2010; 56: 50-103.
10. White-Willson medical center. Cardiac imaging groupe and preventive cardiology. Coronary artery calcium scoring. Info Booklet 2004.
11. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. JACC 1990; 15: 827-32.
12. Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. Circulation 2001; 104: 1682-7.
13. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V: beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Executive summary. Circulation 2000; 101: 111-6.
14. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74: 1399-406.
15. Leljuk V.G., Leljuk S.Je. Ultrasound angiology. Moscow: Real'noe vremja 2003; 92-3. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время 2003; 92-3).
16. Klimov A.N., Shljahto E.V. Atherosclerosis. Problems of pathogenesis and therapy. Saint-Petersburg: Medicinskaja literatura 2006; 10-11. Russian (Климов А.Н., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. Санкт-Петербург: Медицинская литература 2006; 10-11).
17. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146(6): 394-483.
18. Dyslipidemia diagnostics and correction in atherosclerosis prevention and treatment. National guidelines (4th review). Cardiovascular treatment and prevention 2009; 8(6): (Annex 3): 15-6. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена

- с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): (Приложение 3): 15-6).
19. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke 1993; 24: 1297-304.
 20. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 177-81.
 21. Espeland MA, Tang R, Terry JG, et al. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. Stroke 1999; 30: 1047-55.
 22. Jurcut C, Jurcut R et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach. Rom J Intern Med 2004; 42(4): 659-69.
 23. Gasparian AY. The use of carotid artery ultrasonography in different clinical conditions. Open Cardiovasc Med J 2009; 3: 78-80.
 24. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all cause mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 823-9.
 25. Veldhuijzen van Zanten JJ, Kitas GD. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008; 10: 102.
 26. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340(1): 14-22.
 27. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, et al. Hopelessness and 4-year regression of carotid atherosclerosis the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1490-5.
 28. Li C, Engstrom G, Berglund G, et al. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. Cerebrovasc Dis 2008; 26(3): 297-303.
 29. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007; 115: 459-67.
 30. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction in improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31: 883-91.
 31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18(4): 346-9.
 32. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke 1994; 25: 2377-83.
 33. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, et al. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2005; 149: 606-12.
 34. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area. A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke 2002; 33: 2916-22.
 35. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Sacco Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Stud. Neurology 2008; 70(14): 1200-7.
 36. Johnson JM, Kennelly M, Decesale D, et al. Natural history of asymptomatic plaque. Arch Surg 1985; 120: 1010-2.
 37. Ellisiv B, Mathiesen EB, Kaare H, et al. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. Circulation 2001; 103: 2171-5.
 38. Lester SJ, Eleid MF. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2009; 84(3): 229-33.
 39. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? Eur Heart J 2007; 28(4): 398-406.
 40. Amato M, Montorsi P, Ravani A, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur Heart J 2007; 28(17): 2094-101.
 41. Stein JH, Pamela S. Douglas, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: The Bogalusa Heart Study. Stroke 2004; 35: 2782-7.
 42. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clin Cardiol 2004; 27(7): 388-92.
 43. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21(2): 93-111.
 44. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. Am J Cardiol 2006; 98(2A): 2H-15.

Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции

Кириченко Л. Л.¹, Овсянников К. В.^{1*}, Федосеев А. Н.², Шкляр А. М.¹, Королев А. П.²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства на базах ГКБ № 36, КБ № 85 ФМБА России. Москва, Россия

Метаболический синдром (МС) привлекает все больше внимания клиницистов благодаря росту распространенности, а также неблагоприятному прогнозу для пациентов. Среди разнообразных нарушений, входящих в состав МС, одно из центральных мест занимает эндотелиальная дисфункция. Ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при МС трудно переоценить. В связи с этим, эффективная терапия, направленная на восстановление функции

эндотелиальных клеток, является патогенетически обоснованным лечением пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

Поступила 23/11-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 85-89

Metabolic syndrome as a clinical manifestation of endothelial dysfunction

Kirichenko L. L.¹, Ovsiannikov K. V.^{1*}, Fedoseev A. N.², Shklyarov A. M.¹, Korolev A. P.²

¹Moscow State Medico-Stomatological University; ²Institute of Post-diploma Education, Russian Federal Medico-Biological Agency, City Clinical Hospital No. 36, Clinical Hospital No. 85. Moscow, Russia

Metabolic syndrome (MS) has recently gained more clinical attention due to its increasing prevalence and association with adverse prognosis. One of the main pathological features of MS is endothelial dysfunction. It plays a key role in the development of cardiovascular MS complications. Therefore, effective therapy aimed at the normalization of endothelial

function should be a part of pathogenetic management of MS patients.

Key words: Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 85-89

Уже почти 100 лет практические врачи отмечают тесную связь между нарушениями жирового, углеводного, пуринового обменов, артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В отечественной литературе на взаимосвязь этих состояний в разные годы указывали Ланг Г.Ф., Мясников А.Л., Тареев Е.М. В 1981г Henefeld M. и Leonhardt W. предложили использовать термин “метаболический синдром” (МС), подчеркивая тем самым важность сочетания этих неблагоприятных факторов на прогноз для жизни больного. В 1988г Reaven G. описал этот симптомокомплекс под названием “синдром X”, включив в него гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ), понижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и АГ. В 1989г Kaplan N. усилил интерес медиков к этой проблеме красивым термином “смертельный квартет”, обратив внимание на один из важнейших клинических признаков — абдоминальное ожирение (АОж).

Взаимосвязь между нарушениями обмена, Ож и АГ широко освещена в различных современных литературных источниках. При этом общей точки зрения на первопричину развития МС нет, как нет и его однозначного определения. МС обычно определяется как сочетание ≥ 3 следующих признаков (Национальный институт здоровья США, 2001г.):

- большой окружности талии (ОТ) — у мужчин > 102 см, у женщин > 89 см;
 - высокого уровня ТГ ($> 1,69$ ммоль/л);
 - низкого содержания ХС ЛВП ($< 1,04$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин);
 - высокого уровня тощакковой глюкозы ($> 6,1$ ммоль/л);
 - повышенного артериального давления (АД) — систолическое АД (САД) > 135 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) > 85 мм рт.ст.
- Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) использует другое определение:
- обязательное наличие диабета (СД) или резистентности к инсулину (ИР);
 - высокое отношение ОТ и окружности бедер (ОБ);
 - высокие ТГ или низкий ХС ЛВП;
 - высокое АД;
 - высокая скорость экскреции альбумина с мочой.

Отсутствие однозначного определения МС, наличие многочисленных дополнительных критериев диагностики позволило многим авторам рассматривать это состояние как совокупность хорошо известных ранее групп риска ССЗ [2]. Однако следует заметить, что ни одно из предложенных определений не обходится без Ож и АГ.

Ож является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. [6]. По данным ВОЗ в мире насчитывается > 250 млн. человек, страдающих

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: kvovsn@gmail.com

Тел./факс: (495)324-45-86

[*Кириченко Л. Л. — заведующий кафедрой терапии № 2 ФПДО, ¹Овсянников К. В. — доцент кафедры терапии № 2 ФПДО, ²Федосеев А. Н. — профессор кафедры внутренних болезней, Шкляр А. М. — врач-терапевт ГКБ № 36, Королев А. П. — зав. отделением терапии КБ № 85 ФМБА России].

Ож. В США > 50 % населения имеют избыточную МТ (ИЗМТ), из них явное Ож диагностируется у 35 % женщин и 31 % мужчин [3]. В Европе частота распространения Ож достигает: 20 % в Швейцарии, Болгарии, Италии, Франции, Испании; 30 % в Германии, Финляндии, Великобритании и 40 % в Румынии [4]. При этом отмечается неуклонный рост числа таких больных, что позволило ВОЗ в 1997г назвать Ож “новой неинфекционной эпидемией 21 века”. Несмотря на то, что не последнюю роль в развитии Ож играет наследственность и генотип, нарастающий рост количества людей с ИЗМТ заставляет рассматривать в качестве первоисточника Ож факторы внешней среды [1]:

- низкую физическую активность (НФА), гиподинамию, характерную для людей развитых стран;
- избыточное потребление высококалорийной пищи, что не в последнюю очередь связано с продвижением определенных продуктов на рынке;
- нарушение режима питания, в основном за счет избыточного потребления пищи в вечернее и ночное время.

Диагностика Ож не так проста, как кажется сначала. Для установления факта Ож достаточно общего осмотра пациента, однако, для определения степени (ст.) Ож, оценки риска и определения тактики ведения необходимо определить индекс массы тела (ИМТ). В настоящее время используется индекс Кеттле, представляющий собой отношение веса пациента (в кг) к его росту (в метрах в квадрате). Указанное росто-весовое отношение помогает объективизировать ст. Ож и приблизительно оценить риск ССЗ (таблица 1).

В 1947г Vague J. выделил 2 типа Ож: андройдный и гиноидный. Первый тип характерен для мужчин, второй — для женщин. Андройдный тип Ож (АОж, висцеральное, яблоковидное) характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным отложением его в области верхней половины туловища и на животе, в то время как гиноидный тип Ож (глютеофemorальное, ягодично-бедренное, грушевидное) характеризуется равномерным распределением жира с преобладанием жировых отложений в области ягодиц и бедер. Обнаружено, что при одинаковом показателе ИМТ АОж сопровождается более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем ягодично-бедренное [7-9]. Такой тип Ож более характерен для мужчин, и этим, очевидно, объясняется более высокая частота осложнений Ож у них. Для определения типа Ож используется отношение ОТ/ОБ. Если ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и 0,8 у женщин, то можно говорить об АОж. В 1984г Larsson, et al показали, что данный показатель значительно больше коррелирует с неблагоприятным прогнозом для больного, чем ИМТ

или толщина кожной складки. Исследования некоторых авторов продемонстрировали хорошую корреляцию ОТ с результатами точного определения объема висцерального жира при компьютерной или магнитно-резонансной томографии [10].

Термином “артериальная гипертензия” принято называть синдром повышенного АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ. В 1948г Г.Ф.Ланг предложил использовать термин “гипертоническая болезнь” при этом синдроме, подчеркивая сложный многофакторный, во многом неясный характер развития заболевания, в отличие от симптоматических АГ, когда имеется патологический процесс, прямо влияющий на величину АД. В настоящее время, с накоплением научных данных, все чаще используют термин “артериальная гипертензия”. Согласно современной классификации АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH), принятой в Российской Федерации (РФ), АГ диагностируют при уровне САД и/или ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст., определенному по результатам ≥ 2 измерений в медицинском учреждении [17]. При использовании метода суточного мониторирования АД (СМАД) и при самостоятельном измерении АД пациентом на дому верхним пределом среднего нормального АД в период бодрствования считают уровень 135/85 мм рт.ст. [18]. Конечно, классификация АГ по ст. является условной, однако она существенно упрощает контроль за антигипертензивной терапией (таблица 2).

Зависимость между Ож и АГ была подтверждена Фремингемским исследованием, показавшим наличие четкой взаимосвязи между ИЗМТ и АГ в различных возрастных и гендерных группах (гр.). При этом отмечено, что большинство впервые выявленных АГ связаны с недавней прибавкой в весе [11,12]. На каждые 4,5 кг МТ САД увеличивается на 4,5 мм рт.ст. Накопленный в настоящее время научный материал позволяет говорить о ведущей роли активации симпатической нервной системы (СНС) при АОж [17,18]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное ИМТ [19]. В настоящее время висцеральный жир рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань, выделяющую ферменты и цитокины, регулирующие обмен глюкозы и липидов, воспаление, реологические и коагуляционные свойства крови, а также пищевое поведение [5,13-15]. Выяснено, что при висцеральном Ож происходит гипертрофия и нарушение функции адипоцитов, выражающееся, прежде всего, в увеличении продукции цитокинов и компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14,16]. Особенно важная роль отводится лептину, который посредством активации СНС и прямого действия на почки

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы МТ	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит МТ	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная МТ	18,5-24,9	Обычный
ИЗМТ (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение		
I ст.	30,0-34,9	Высокий
II ст.	35,0-39,9	Очень высокий
III ст.	40 и более	Чрезвычайно высокий

Таблица 2

Классификация уровней АД (мм рт.ст.)

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 — 129	и/или	80 — 84
Высокое нормальное	130 — 139	и/или	85 — 89
АГ 1 ст.	140 — 159	и/или	90 — 99
АГ 2 ст.	160 — 179	и/или	100 — 109
АГ 3 ст.	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

(усиление реабсорбции натрия) способствует повышению АД. Кроме того, висцеральная жировая ткань способна активно продуцировать ангиотензин (АТ).

Можно предположить, что одним из ведущих патогенетических звеньев, объединяющих АГ и МС является патология сосудистой стенки. Выделение адипоцитами различных медиаторов воспаления, влияющих на функцию эндотелия и цитокинов, влияющих на углеводный обмен, наиболее вероятно, является тем связующим звеном, которое объединяет эти, на первый взгляд, независимые факторы риска (ФР) ССЗ. Многочисленные исследования показали тесную связь между ИР и снижением реактивности сосудистой стенки в ответ на вазодилатационное действие. Указанные изменения связаны со снижением активности оксида азота (NO), уменьшением образования простаглицлина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций. В настоящее время, однако, не совсем ясна причинно-следственная связь между дисфункцией эндотелия (ДЭ) и ИР. Полагая, что нарушение транспорта инсулина через измененную сосудистую стенку приводит к ИР, и стоит в основе МС, считаем необходимым разработку методов комплексной оценки состояния эндотелия для выявления ранних признаков ДЭ и предотвращению прогрессирования патологического процесса на возможно более раннем этапе.

ДЭ может быть определена как нарушение барьерной, гемостатической, вазотонической, и секреторной его функций. Современные исследования показали, что в основе развития ДЭ лежит множество причин. Среди прочих, к ним относят:

- механическое повреждение эндотелия протекающей кровью, вызывающее выделение NO в просвет сосуда, нарушение его регуляторного действия на сосудистый тонус и приводящее к избыточной вазоконстрикции;
- отложение на эндотелии ХС ЛНП с последующим их окислением и выделением кислородных радикалов — “окислительный стресс”;
- гиперактивация РААС и патологическое воздействие на эндотелий АГ II;
- повышение концентрации глюкозы крови, приводящее к усилению образования разнообразных вазоконстрикторных субстанций;

Нарушение функции эндотелия стоит в основе МС, приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, АГ, нарушениям углеводного и жирового обменов, которые, в свою очередь, вновь негативно влияют на сосудистую стенку, замыкая порочный круг [26]. Таким образом, количественная оценка функции эндотелия, наряду с оценкой выраженности Ож, ст. АГ представляет чрезвычайно важную при назначении терапии и контроле ее эффективности.

Одним из важнейших маркеров состояния эндотелия является жесткость сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). В медицинской литературе накоплен обширный материал, убедительно показавший взаимосвязь СРПВ и показателей жесткости сосудистой стенки у больных с АОЖ, гиперхолестеринемией (ГХС) и АГ [24]. Полученные многими отечественными авторами данные подтверждают изменение при АГ реактивности и жесткостных свойств сосудистой стенки как органа-мишени, фактически доказано существование прямой связи между жесткостью сосудистой стенки, уровнем САД и показателями нагрузки АД [25]. Однако необходимо отметить, что хотя повышение сосудистой жесткости способствует прогрессированию АГ, в то же время оно является интегральным “отражателем” сосудистого ремоделирования, чего может и не быть в начале заболевания.

В первую очередь, происходит нарушение секреторной (эндокринной) функции эндотелия, которое проявляется дисбалансом веществ, вырабатываемых им. К основным вазодилатирующим субстанциям, вырабатываемым в эндотелии, относят NO, простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа. При снижении уровня NO именно эти субстанции являются регуляторами сосудистого тонуса. К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся эндотелины (ЭТ), простаглицлин H₂ и тромбоксан A₂ [21,22]. ЭТ, среди которых лучше других изучен ЭТ-1, являются диагностически значимыми маркерами ДЭ. По данным некоторых авторов, уровень ЭТ-1 прямо коррелирует со степенью поражения коронарного русла и тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Кроме того, к медиаторам повреждения сосудистой стенки относят холестерин и провоспалительные цитокины: интерлейкин -1, фактор некроза опухоли.

Комплексная оценка уровня этих веществ является одним из важнейших компонентов при выявлении заболевания на раннем этапе, до развития основных симптомов МС, а при развитии последних — может быть важной при контроле за эффективностью проводимой терапии.

Гиперактивация РААС при ДЭ не случайна. По данным Dzau V. почти 90 % всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место. Учитывая данные современных исследований можно рассматривать эндотелий как самостоятельный эндокринный орган, морфологически и функционально ориентированный на физиологически оптимальное регулирование органно-тканевого кровотока. Нарушение эндотелиальной функции проявляется гиперсимпатикотонией вследствие активации СНС и угнетения парасимпатической.

Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) и АД является сильным неинвазивным методом

исследования состояния регуляторных систем организма при самых разных патологических состояниях. Анализ регулируемого вегетативной нервной системой (ВНС) сердечного ритма обеспечивает получение количественной информации о модулирующем влиянии на сердце парасимпатического и симпатического ее отделов. Исследования суточного профиля АД показали недостаточное снижение АД в ночные часы (профиль — non-dipper) у пациентов с МС, а также снижение ВСР, что сопряжено с большим риском ССО [20]. Оценка этих показателей крайне важна при назначении терапии у больных с МС — при улучшении показателей ВСР и профиля АД, а также благоприятных метаболических эффектах можно судить об эффективном лечении этого заболевания. Необходимо при этом подчеркнуть, что гиперсимпатикотония как ответ ВНС на ДЭ должна проявить себя на ранних этапах формирования МС, наиболее вероятно, до появления сосудистого ремоделирования и нарушения микроциркуляции, которое только потом станет ведущим фактором прогрессирующей АГ.

Заключение

Количество научных работ, посвященных лечению пациентов с МС, в последнее время показывает неугасающий интерес к этой проблеме. Несмотря на очевидные успехи в понимании природы этой группы заболеваний, появлению новых подходов в лечении, число больных остается крайне высоким и имеет тенденцию к росту

в геометрической прогрессии, что не может не вызывать серьезных опасений в медицинском сообществе. Пока лишь можно констатировать тот факт, что удастся успешно справиться с коррекцией отдельных компонентов МС, влияние же на причину его возникновения и ранняя профилактика его развития продолжают оставаться прерогативой будущего. Одним из перспективных направлений в борьбе с МС может являться профилактика и ранняя диагностика (скрининг) больных в амбулаторных условиях, введение программ по информированию, обучению пациентов изменению пищевого поведения, что на ранних этапах развития этого состояния имеет наибольшую эффективность. Одновременно с этим чрезвычайно востребованной является дальнейшая работа по разработке медикаментозной помощи пациентам с МС. Учитывая многофакторность и многокомпонентность этого состояния, поиск лекарственных средств с влиянием на большинство из патогенетических звеньев является приоритетным научным изысканием в этой области. Примером таких препаратов с мультипликативным, комбинированным эффектом может служить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антигипертензивные средства с доказанным влиянием на функцию эндотелия; моксонидина — антигипертензивного препарата, уменьшающего ИР и т. д. Разработка и поиск комбинаций препаратов, применяя которые можно добиться влияния на большинство из звеньев патогенеза МС необходимо продолжать.

Литература

1. Bubnova MG Obesity: the reasons and mechanisms of increase of weight of a body, approaches to correction. Cons med 2005; 7(5): 11-9. Russian (Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. Cons med 2005; 7(5): 11-9.).
2. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-304.
3. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization. 2002; International Obesity Task Force. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
4. Obesity in Europe. The case for action. 2002; www.iotf.org.
5. Perova NV Hypolipidemic therapy at a metabolic syndrome. I international Scientific Forum of "Cardiology-99" 1999; 39-48. Russian (Перова Н.В. Гиполипидемическая терапия при метаболическом синдроме. I Международный Научный Форум "Кардиология-99" 1999; 39-48.).
6. Chazova IE, Mychka VB Obesity revealing. Cons med 2004; 04(1): 25-9. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Выявление ожирения. Cons med 2004; 04(1): 25-9.).
7. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? J Intern Med 1991; 230: 195-201.
8. Kissebah AH, Evans DJ, Peiris A, Wilson CR Endocrine characteristics in regional obesity: role of sex steroids. Excerpta Medica. Amsterdam 1985; 115-30.
9. Kissebah AH, Krakower GR Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev 1994; 74: 761-811.
10. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol 1994; 73: 460-8.
11. Sinicina EN, Markovskij VB, Galanova AS, et al. Obesity and arterial hypertension. Att. Physician 2008; 2: 21-3. Russian (Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Леч врач 2008; 2: 21-3.).
12. Astashkin EI, Glezer MG Obesity and arterial hypertension. Problems of female health 2008; 3 (4): 12-5. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. Пробл жен здоровья 2008; 3 (4): 12-5.).
13. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J 2008; 29: 2959-71.
14. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. Diabetes Care 2007; 30: 1200-5.
15. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men. Atherosclerosis 2001; 157: 495-503.
16. Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, Cassis LA Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: 1280-7.
17. Mancia G., Backer de G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
18. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. J of Hypertens 2000; 18: 493-506.
19. Nevzorova VA, Pomogalova OG, Nastradin OV. Role of endothelial dysfunction in progressing of a metabolic syndrome from risk factors before vascular accidents. Pacific medical mag 2008; 3: 69-74. Russian (Невзорова В.А., Помоголова О.Г., Настрадаин О.В.. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф. Тихоок мед ж 2008; 3: 69-74.).
20. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Heart Rate Variability. Diabetes Care 1998; 21: 2116-22.
21. Majanskaja SD, Kuimov AD Endothelial dysfunction and acute coronary syndrome. RCJ 2001; 2(28): 76-84. Russian (Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. Российский кардиологический журнал 2001; 2(28): 76-84.).
22. Storozhakov GI, Verewagina GS, Malysheva NV Endothelial dysfunction at an arterial hypertension at patients of advanced age. Clin geront 2003;

- 9(1): 23-8. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Клин геронт 2003; 9(1): 23-8.).
23. Lutaj MI Atherosclerosis: a modern view on pathogenesis. Ukr cardiol mag 2004; 1: 22-34. Russian (Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр кардіол ж 2004; 1: 22-34.
24. Asmar J, Ruidavets JB, Charmontin B, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. J Hypertens 2001; 19: 381-7.
25. Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Markova MA, Villeva' de SV High systolic pressure: accent on elastic properties of arteries. Cardiovasc ther profil 2006; 6(5): 10-6. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевальде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 6(5): 10-6.).
26. Vasjuk JuA, Sadulaeva IA, Juwuk EN, et al. Metabolic syndrome: new aspects of an old problem. Arter hypert 2007; 13(2): 34-6. Russian (Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы. Артер гиперт 2007; 13(2): 34-6.)

Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности

Оганов Р. Г., Трушелёв С. А.*

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

В статье обсуждается значение научной медицинской информации и индикаторов ее влияния (публикационная активность исследователя, цитируемость, импакт-фактор, индекс Хирша и др.). Отмечены источники формирования соответствующих индикаторов.

Ключевые слова: медицинская информация, наука, факторы влияния, медицина, кардиология.

Поступила 26/08-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 90-95

Scientometric approaches to the analysis of research results

Oganov R. G., Trushchelev S. A.*

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper discusses the role of scientific medical information and its impact indicators (researcher's publishing activity, citation index, impact factor, Hirsch index, etc.). The sources of these indicators are specified.

Key words: Medical information, science, impact factors, medicine, cardiology.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 90-95

Растущая социальная значимость науки обуславливает пристальное внимание ко всем факторам, от которых зависит ее развитие, и среди них состояние системы учета результатов научно-исследовательской деятельности. Это та область, вне которой эффективное управление современной наукой невозможно.

В некоторых передовых, экономически развитых странах реализуются программы оценки научно-исследовательской деятельности, включающие в качестве одной из составляющих количественные показатели результатов работы организаций. Британская программа Research Assessment Exercise оценивает результативность национальных университетов с 4-летней периодичностью. На основе рейтинга университетам предоставляется финансирование [1]. Австралийское правительство реализует программу Research Quality Framework [2]. На основе мета-анализа данных университетских репозиторий и индикаторов Thomson Scientific оценивается продуктивность организаций, научных лабораторий и отдельных ученых.

В Российской Федерации (РФ) также разрабатываются системы учета результатов научно-исследовательской деятельности. В Федеральном законе № 127-ФЗ от 23.08.96 г. "О науке и государственной научно-технической политике" определены основные цели государственной научно-технической политики: развитие, рациональное размещение и эффективное использование научно-технического потенциала, увеличение вклада науки и техники в экономику государства, реализацию важнейших социальных задач, обеспечение прогрессивных структурных преобразований в области материального производства, повышение его эффективности и конкурентоспособности продукции, улучшение экологической обстановки и защиты информационных ресурсов государства, укрепление обороноспособности государства

и безопасности личности, общества и государства, упрочение взаимосвязи науки и образования. Постановлением Правительства РФ от 8 апреля 2009 г. № 312 "Об оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения" утверждены Правила оценки результативности деятельности научных организаций. На основе предложенных показателей научные организации будут отнесены к одной из следующих категорий: 1-я категория — научные организации — лидеры; 2-я категория — стабильные научные организации, демонстрирующие удовлетворительную результативность; 3-я категория — научные организации, утратившие научный профиль и перспективы развития.

В связи с внедрением количественных подходов к оценке эффективности деятельности научных коллективов, качества научной продукции и выделенных на ее осуществление ресурсов и средств активно разрабатываются наукометрические системы [3]. Для наукометрического анализа, объектом которого выступает научная область или научно-исследовательское направление, предпочтительно использовать результаты анализа информационного потока научной продукции (журнальные публикации, патенты, диссертации, зарегистрированные технологии и др.). Журнальные статьи, как наиболее массовый вид публикаций, представляют большой интерес для анализа масштабов, структуры и источников развития исследований. Патент — разновидность научно-технической литературы, которая, с одной стороны, имеет интеллектуальную ценность, а с другой — позволяет определять появление новых технологических возможностей в той или иной области. Диссертация отражает этап квалификационного роста и суммарный вклад

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: sat-geo@mail.ru

Тел.: 8-499-168-95-78

[Оганов Р.Г. — главный научный сотрудник, Трушелёв С.А. (*контактное лицо) — в.н.с.].

конкретного ученого. По совокупности диссертаций, выполненных в научном коллективе, можно оценивать развитие научной школы, как неформального творческого коллектива. Это важно при оценке кадрового потенциала науки.

Важной методической проблемой мониторинга документопотока является обеспечение высокого качества инструментария (процесс измерения, статистическая обработка результатов и их адекватная интерпретация). Информация, полученная в процессе исследования, должна быть обработана, структурирована и сформирована в виде баз данных. В мировом документопотоке научной информации наиболее известны два мощных метрометрических инструмента — Web of Science и Scopus. Первый — продукт Института научной информации США индексирует > 8700 периодических изданий, второй — продукт компании Elsevier мониторирует более 15 тыс. действующих журналов. В обеих базах данных явно доминируют публикации на английском языке. Этот аспект не устраивает многих ученых и менеджеров науки, поэтому в разных странах и регионах разработаны свои системы наукометрии (Евросоюз, Россия, Китай, Япония и т. д.).

В России с 2005 г. активно развивается российский индекс научного цитирования (РИНЦ) — национальная информационно-аналитическая система предназначенная не только для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией, но и является мощным инструментом, позволяющим оценить результативность и эффективность деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, определить уровень научных журналов и т. д. Ожидают, что этот инструмент уже в ближайшем будущем предоставит возможность объективного сравнения отечественных журналов с лучшими зарубежными изданиями.

РИНЦ функционирует на базе “Научной электронной библиотеки” (<http://www.elibrary.ru>) — крупнейшего российского информационного портала в области науки, технологии, медицины и образования. В ее базе данных по состоянию на 02.03.2012 число наименований журналов составило 31 498, из них российских — 7011, а по тематике “Медицина и здравоохранение” — 1017. В этой библиотеке общее число журнальных публикаций составляет 15 412 070, а общее число пристатейных ссылок — 102 099 351. Такой ресурс позволяет привязывать ссылки не только к российским, но и зарубежным источникам.

Изучение документопотока дает возможность обнаружить тенденции и определить темп развития конкретного научного направления, выявить наиболее эффективные научные коллективы [3–5].

С этими процессами тесно связана проблема совершенствования качества научного продукта. Некоторые эксперты по проблемам методологии науки отмечают, что современные исследования сильно подвержены случайным и систематическим ошибкам, имеют погрешности научного обоснования [6, 7]. Вред, приносимый ошибками такого рода, очевиден особенно в медицине: исследователь заявляет о “статистически достоверном” эффекте лечения, редактор помещает статью в журнал, а врач, неспособный критически оценить публикацию, применяет неэффективный метод лечения. В конце этой цепи находится больной, который и расплачивается за все, неоправданно рискуя и не получая действительно эффективного лечения. Не следует сбрасывать со счетов ущерб от самого факта проведения бессмысленных исследова-

ний. Деньги и подопытные животные приносятся в жертву науке, больные рискуют ради сбора ошибочно интерпретируемых данных [8].

Из этого следует, что качество научной медицинской информации (НМИ) — важнейшая потребительская характеристика — совокупность свойств, отражающих степень пригодности конкретной информации об объектах и их взаимосвязях для достижения целей, стоящих перед пользователем [9]. Качественную характеристику НМИ определяют такие свойства как актуальность, точность, достоверность, верифицируемость, репрезентативность, содержательность, достаточность, устойчивость, своевременность, доступность. НМИ составляют сведения из научных и профессиональных публикаций, отражающих адекватно современному состоянию медицинской науки и практики объективные закономерности развития областей и направлений медицины, здравоохранения, смежных фундаментальных и прикладных научных дисциплин.

Количество источников НМИ быстро растет, удваиваясь каждые 5–7 лет. Ежегодно в мире издается > 35 тыс. книг по медицине и здравоохранению, в т. ч. в РФ по разделу “Медицинская и спортивная литература” в 2008 г. вышло 6934 наименования брошюр и книг общим тиражом 32,1 млн экземпляров [10]. Фонд Центральной научной медицинской библиотеки (<http://www.scsml.rssi.ru>) насчитывает 3 млн экземпляров отечественной и зарубежной медицинской литературы, в т. ч. научных трудов, переводов, диссертаций и их авторефератов, депонированных рукописей и т. д.

Количество медико-биологических журналов в современном обществе огромно и достигает нескольких десятков тысяч. Одновременно со стремительно увеличивающимся потоком медицинских публикаций возникают проблемы, среди которых особенно ощущаются затруднения в поиске информации и недопотребление ее, а также языковые и терминологические трудности вследствие расширения медицинской лексики и др. Необходимость изучения и решения указанных проблем привела к появлению специальной дисциплины — медицинской информатики, осуществляющей анализ и разработку новых технологий научно-информационной деятельности в отрасли на основе использования достижений информатики — науки, изучающей общие свойства и структуру научной информации, а также процессы ее создания, переработки и передачи.

Научно обоснованная медицинская информация необходима для принятия решений на любом из уровней управления здравоохранением и медицинской наукой. Однако, относительно недавно информацию стали рассматривать как общий и ценный ресурс, который необходимо планировать, регулировать, финансировать и возобновлять [11, 12]. В связи с этим в последнее время все чаще обращаются к изучению документопотока научной продукции на основе параметрических критериев. Разработаны показатели активности, воздействия и оперативности, индексы Прайса, Хирша, импакт-факторы, индикаторы результативности научной деятельности и др. Рассмотрим некоторые из них.

Показатель публикационной активности

Количественный анализ публикационной активности — самый простой и естественный подход к определению научного вклада. Это один из достоверных и наглядных индикаторов продуктивности ученого, научной

организации, отрасли науки. Он лежит в основе большинства формализованных систем оценки продуктивности научных кадров. Опубликованный научный труд (журнальная статья, книга и т. д.) помимо информационно-индикативной функции (оповещение научного сообщества о результатах научного поиска) закрепляет интеллектуальные права исследователя и отражает его отношение к труду предшественников посредством цитирования их работ. Опубликованные результаты научного поиска превращаются в частичку всемирного объема знаний.

Некоторые науковеды отмечают, что многие публикации остаются невостребованными [13, 14]. Среди причин невостребованности можно выделить сильное расщепление НМИ по увеличивающемуся числу изданий. В РФ по разделу “Кардиология” издаются > 20 научных журналов, ежегодно выпускаются > 10 сборников материалов научных конференций, а также множество руководств, монографий, учебников и др. Наконец, многие многопрофильные научные журналы имеют рубрику по кардиологии.

В преодолении этой проблемы крупные издательства и библиотечные фонды создают собственные базы данных и поисковые системы. Среди отечественных информационных ресурсов известны и наиболее популярны “Российская государственная библиотека” (<http://www.rsl.ru>), “Центральная научная медицинская библиотека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова” (<http://www.scsml.rssi.ru>), “Научная электронная библиотека” (<http://www.elibrary.ru>), “Всероссийский институт научной и технической информации РАН” (<http://www.viniti.ru>). Эти фонды входят в число организаций, в которые направляется обязательный экземпляр каждого вышедшего издания. Среди зарубежных библиотечных фондов отметим крупный специализированный информационный ресурс в области медицины “The U.S. National Library of Medicine” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Отмеченные информационные ресурсы позволяют заинтересованному лицу при удаленном доступе в режиме реального времени провести поиск по интересующей теме, автору, дате или периоду времени, ключевым словам и другим признакам. При этом часто предоставляется не только аннотация, но и открытый доступ к публикации. В этих же базах данных можно произвести библиографический поиск собственных научных трудов и убедиться в их наличии и возможности визуализации.

Чтобы обеспечить наилучшую видимость своих научных сообщений врач-исследователь должен выработать стиль “публикационного поведения”. При этом надо ориентироваться на специализированные журналы с высоким фактором влияния [15].

Индекс цитирования

Индекс цитирования (ИЦ) — принятая в научном сообществе мера значимости деятельности ученого. Величина ИЦ определяется количеством ссылок в других источниках. Библиографическая ссылка на источник — важная этическое-правовая норма в сфере науки. Ссылки можно рассматривать как показатель научной коммуникации. Считается, что это объективный показатель, поскольку его невозможно “организовать” [14]. Статистика научного цитирования позволяет определить закономерности формирования науки, темпы развития научных школ, вероятные места “прорыва” в науке. Низкий коэффициент цитируемости журнала, ученого,

научного коллектива свидетельствует об их малой значимости в научной среде. Высокая цитируемость статей обычно указывает на их полезность, однако низкий показатель цитируемости не отождествляет их малую ценность.

В области кардиоваскулярной патологии наиболее цитируемая статья Libby P, Ridker PM, Maseri A “Inflammation and atherosclerosis”, вышедшая в журнале “Circulation” 2002. На это научное сообщение установлено 6117 ссылок. Статья находится в свободном доступе (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/105/9/1135.pdf>), и с ней можно ознакомиться.

Давность и структура ссылок на научные работы — информативные наукометрические показатели. Ссылки на новые работы характерны для молодых и быстро развивающихся научных направлений, а ориентация на архивные источники свидетельствует не только о существовании старых и нерешенных проблем, но иногда и об отставании исследовательских направлений.

Ссылки не только фиксируют связь той или иной работы со статьями предшественников, но и в неявной форме указывают на место и роль цитируемого автора в научном сообществе. Частота цитирования сильно коррелирует с известностью автора сообщения, наличием у него научных премий, поэтому частое цитирование можно считать признаком важности исследователя [15].

Показатель количества ссылок на публикации сотрудников (цитируемость) свидетельствует об авторитетности и важности коммуникаций внутри научной организации, взаимном научном интересе, развитии и устойчивости научной школы.

Индекс влияния издания

Индекс влияния издания (импакт-фактор, ИФ) — численный показатель важности научного журнала. Впервые этот показатель стали использовать в 1873 г. при анализе цитируемости юридической литературы. С 1960-х годов этот ИФ ежегодно рассчитывают по разным наукам в Институте научной информации (Institute for Scientific Information, ISI) и публикуют в “Journal Citation Report” (Thomson Scientific, USA).

В последнее время руководители и эксперты в области науки все чаще (в т. ч. и в РФ) обращаются к ИФ, определяя уровень журналов, качество статей, опубликованных в них, а также оценивая уровень конкурсных заявок на финансовую поддержку исследователей. Установлено, что ИФ журнала зависит от области исследований и его типа. Из года в год он может заметно меняться, опускаясь до предельно низких значений (например, при изменении названия журнала). Тем не менее, общепризнано, что ИФ — один из важных критериев, по которому можно сопоставлять уровень научных исследований в близких областях знаний. В 2009 г. наибольший ИФ среди медицинских периодических изданий был у “New England Journal of Medicine” (<http://www.nejm.org>) и составил 47,05.

Расчет ИФ основан на 3-летнем периоде. Например, ИФ журнала в 2011 г. (ИФ₂₀₁₁) — определяют по его деятельности в 2010 г. и вычисляют следующим образом: ИФ₂₀₁₁ = А/В, где А — число цитирований статей, опубликованных в этом журнале в 2008-2009 гг. и в течение 2010 года мониторируемых в определенной совокупности журналов; В — число статей, опубликованных в этом журнале в 2008-2009 гг. Из методики расчета следует, что ИФ издания тем выше, чем чаще авторы ссылаются на свежие публикации. Журналы с высоким ИФ обычно

имеют жесткую и многоступенчатую систему отбора и рецензирования научных рукописей.

Расчет ИФ может осуществлять только крупный библиотечный фонд. В 2008 г. Институт научной информации производил мониторинг > 8400 журналов (в т. ч. по медицине — 2343) из 60 стран. В 2009 г. в Web of Science было включено 108 российских журналов, что составило 1,35 % от совокупности мониторируемых журналов и 3,6 % от всех журналов, выходящих в РФ. Эти факты заставляют задуматься о репрезентативности получаемых данных, т. к. подавляющая часть отечественных научных публикаций остается «невидимой». Причины этого явления как объективные, так и субъективные: языковой барьер, труднодоступность журналов, национальные особенности цитирования, локальная обособленность некоторых направлений науки и др.

Со сходными проблемами сталкиваются и в других неанглоязычных странах. В Web of Science представлено только 30 из 4 тыс. научных журналов, выходящих в Китае, т. е. < 1 %. Для решения проблемы объективной количественной оценки научных результатов в Китае еще в 1989г был создан собственный ИЦ Chinese Science Citation Index, охватывающий > 1 тыс. ведущих национальных журналов. Аналогичные проекты имеются в Японии (Citation Database for Japanese Papers), Тайване (Taiwan Humanities Citation Index) и Европе (Euro-Factor).

Практическое значение ИФ состоит в том, что он отражает вероятность цитирования материала, опубликованного в этом журнале. Например, если один автор опубликовал в 2009г только одну статью в журнале «Journal of the American College of Cardiology» (ИФ2009 = 12,535), то ожидаемое число ссылок («отклик») на это сообщение будет 12-13. Если другой автор опубликовал в этом же году 10 статей, но в нескольких журналах со средним ИФ2009 = 0,25, то ожидаемый «отклик» составит 2-3 ссылки на все публикации. Таким образом, ИФ имеет численное выражение и его можно использовать для выявления воздействия ученого на научное сообщество, а также для сравнения его продуктивности с другими.

Показатель научной продуктивности исследователя

Индекс Хирша (ИХ, H-index) — показатель научной продуктивности исследователя, основанный на соотношении количества его публикаций и их цитирования. ИХ объективен при сравнении показателей деятельности ученых, работающих в одной области исследований. ИХ коррелирует с продолжительностью активной научной деятельности исследователя в годах. В ведущих западных университетах считается, что ИХ > 10 баллов может быть одним из определяющих факторов в принятии решения о предоставлении исследователю карьерного и финансового приоритета в крупной исследовательской организации или университете.

ИХ является количественной характеристикой продуктивности ученого за весь период научной деятельности; он представлен в реферативных базах данных Scopus и Web of Science. Этот индекс можно также получить от крупных поставщиков информационных услуг и университетов: «Google» (<http://code.google.com/p/citationsgadget/>), «Lille University of Science and Technology» (<http://interaction.lille.inria.fr/~rousseau/projects/scholarindex/index.cgi>), РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Используя доступ через «Google», было установлено, что авторы выше указанной статьи имеют очень высокие показатели ИХ: Libby P. — 146, Ridker P.M. — 119, Maseri

A. — 85. Следовательно, эти авторы — научные лидеры, существенно влияющие на формирование знания в научном сообществе.

К достоинствам ИХ относят то, что он отсеивает «случайных» соавторов; этот показатель высокий у тех авторов, которые имеют большое количество публикаций, и многие из них часто цитируются. Установлено, что ИХ будет одинаково низким как у автора одной сверхпопулярной статьи, так и у автора множества работ, процитированных не более одного раза. Однако этот индикатор может дать неверную оценку значимости исследователя. В частности, короткая карьера ученого приводит к недооценке его работ.

При обращении к общедоступным базам данных в Интернете следует учитывать, что данные этих сервисов могут быть неполными. У российских исследователей величина ИХ часто бывает занижена из-за особенностей транскрипции и перевода их фамилий и названий журналов.

Индекс оперативности

В наукометрии важно знать, насколько быстро распространяются в научном сообществе сведения о результатах научных исследований. Это отражает индекс оперативности (ИО). Его вычисляют как отношение числа полученных журналом в определенном году цитат к суммарному числу статей, вышедших за данный год в журнале [16]. По данным Web of Science [17], в 2006г было установлено, что в области медицины и здравоохранения 938 из 1835 публикаций оперативно отображались только в 10 % журналах с высокими ИФ. Это означает, что более половины документов публикуются в журналах высокого качества.

Из формулы расчета ИО также следует, что часто выпускаемые журналы могут иметь преимущество по этому показателю, потому что у статьи, опубликованной в начале года, есть больше шансов быть процитированной в этом же году. У многих журналов, которые издаются нечасто или в конце года, ИО низкий.

Показатель, отражающий быстроту цитирования

Известность статьи в научном мире отражает показатель быстроты ее цитирования. Расчет этого индекса производят по формуле: $IS = m/m^*$, где m — количество ссылок на литературу, изданную не более 5 лет назад; m^* — количество ссылок на литературу, изданную не более года. Этот показатель можно использовать для изучения активности объекта (исследователя, издания и др.) на переднем крае науки.

Индекс Прайса

Индекс Прайса (ИП, IP) [18] вычисляют по формуле: $IP = m/n$, где m — количество ссылок на литературу, изданную < 5 лет; n — количество ссылок на литературу, изданную > 5 лет (архивную литературу). По этому показателю можно оценивать влияние журнала, научно-исследовательской организации, отдельного ученого (и даже отдельной страны) на фронт научных разработок. Изучение статистических данных показало, что ИП повсем типам наук составляет ~ 50 %. Низкий ИП указывает на особый тип исследований, при котором ученый усваивает сначала все известное по данному вопросу, потом дает усвоенному «созреть» в своем разуме и, наконец, извлекает из него новое решение.

Индекс самоцитирования

Индекс самоцитирования (ИСЦ) равен отношению числа ссылок в публикациях журнала на тот же самый

журнал к общему числу цитирований, которые были произведены из этого журнала [16]. Иными словами, ИСЦ — это доля ссылок на журнал во всех сделанных цитированиях. Считается, что высокий ИСЦ свидетельствует о замкнутости и изолированности дисциплины, в которой специализируется издание [4]. Обнаружена закономерность: журналы с высоким ИСЦ — малоцитируемые издания [16].

В научном сообществе отношение к цитированию собственных работ неоднозначное (чаще негативное). Встречаются публикации, когда пристатейный список литературы состоит преимущественно из перечисления трудов автора. Однако в научном мире принято при использовании научных данных, фактов и идей ссылаться на других авторов, используя систему библиографического описания источника, а результаты своих изысканий — доказывать статистически. Если автору необходимо отметить, что научное сообщение стало продолжением ранее опубликованного материала или показать какую-то другую связь, то следует прибегать к иным способам индикации собственных работ без включения ссылки в список литературы. Считается, что самоцитирование может существенно исказить общую картину описываемого явления.

Индекс долголетия научной информации

Востребованность научной информации, продолжительность ее влияния отражает индекс полужизни публикации. Этот параметр то же основан на системе цитат-анализа. По числу ссылок можно определить, как быстро изменяется цитируемость, например, в 2 раза (период полужизни). Эта закономерность — аналог периода полураспада радиоактивных элементов — показатель, отражающий быстроту обновления знания, интенсивность прогресса. Для биомедицинской литературы он равен 3 годам (в основном за счет “короткоживущей” биологической литературы), в физике — 4,6 года, в математике — 10,5 года [15].

Показатель результативности научной деятельности

Показатель результативности научной деятельности (ПРНД) — комплексный индикатор оценки деятельности научных работников, определяемый на основе учета результатов их работы за предыдущие 2 года. Разработан в Российской академии наук. Введен приказом Минобрнауки России, Минздравсоцразвития России,

РАН от 03 ноября 2006г № 273 “Об утверждении видов, порядка и условий применения стимулирующих выплат, обеспечивающих повышение ПРНД научных работников и руководителей научных учреждений и научных работников научных центров Российской академии наук” (http://www.edu.ru/db-mon/mo/Data/d_06/prm273-2.htm). Показатель рассчитывают по формуле:

$$\text{ПРНД} = kG + pM + rU + hD + sK + bP + gR,$$

где G — публикации в журналах; M — монографии; U — учебники; D — доклады на конференциях; K — научно-образовательные курсы; P — патенты; R — научное руководство; k, p, r, h, s, b, g — весовые коэффициенты, которые можно найти в приложении 2 к упомянутому выше приказу.

Заключение

Современный наукометрический подход позволяет составить общее представление о результатах научно-исследовательской деятельности в отрасли науки, научном коллективе, а также об использовании этих результатов в научном сообществе. Существенную помощь в этом оказывает Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Дальнейшее развитие средств электронного документооборота, систем анализа и визуализации потока научной продукции, расширение номенклатуры единиц учета, введение комплексных показателей будет способствовать объективизации оценки научно-исследовательской деятельности и профессионального влияния.

Практическое значение индикаторов состоит в том, что потребители НМИ (организаторы здравоохранения, менеджеры медицинской науки, практикующие врачи, научные работники и др.) вполне могут делать свой выбор, ориентируясь на наукометрические показатели изданий, т. к. журналы с высоким ИФ имеют жесткую систему отбора публикаций, выпускают высококачественную продукцию. По сравнению с зарубежными научными журналами, специализирующимися в области кардиологии, у отечественных изданий показатели ИФ ниже. В связи с этим издателям и редакторам в развитии качества своих научных журналов также необходимо опираться на наукометрические параметры. Современный подход к планированию издательской деятельности предполагает непрерывный процесс оценки уровня продукции и использование лучших достижений других организаций.

Литература

1. RAE Manager's Report April 2009. <http://www.rae.ac.uk/pubs/2009/manager/manager.pdf>.
2. Research Quality Framework: Assessing the quality and impact of research in Australia. 2006: URL: http://www.dest.gov.au/NR/rdonlyres/EC11695D-B59D-4879-A84D-87004AA22FD2/14099/rqf_quality_metrics.pdf.
3. Markusova V.A. Who and how to measure science? Journal of Higher Education 2002; 12: 42-46. Russian (Маркусова В.А. Кто и как измеряет науку? Вест высшей школы 2002; 12: 42-6).
4. Price D.S. Trends in scientific communication. Communication in modern science: a collection of articles. M., 1976: 94. Russian (Прайс Д. С. Тенденции в развитии научной коммуникации. Коммуникация в современной науке: сб. статей. М. 1976; 94 с).
5. Rousseau R. Journal Evaluation: Technical and Practical Issues Library Trends 2002; 50(3): 418-39.
6. Bashchinskiy S.E. The quality of Russian scientific publications, which devoted to the curative and preventive interventions. International Journal of Medical Practice 2005; 1: 32-36. Russian (Бащинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам. Междунар ж мед практики 2005; 1: 32-6).
7. Kudrina V.G. Assessment of the quality of research in the management of medical science. Abstract of doctoral thesis Medical Sciences. M., 1993: 4-5. Russian (Кудрина В.Г. Оценка качества исследований в управлении медицинской наукой. Автореф дис докт мед наук. Москва 1993.).
8. Glants S. Medical and Biological Statistics. M.: Praktika, 1998: 24-25. Russian. (Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика 1998; 24-5).
9. Fomin V. N. Qualimetry. Quality management. Certification. Moscow: Os'-89, 2005: 384. Russian (Фомин В. Н. Квалиметрия. Управление качеством. Сертификация. М.: Ос'-89 2005; 384 с).
10. Statistical indicators 2008 / Russian Book Chamber. 2009. http://www.bookchamber.ru/content/stat/stat_2008.html. Russian (Статистические показатели 2008 / Российская книжная палата. 2009: URL: http://www.bookchamber.ru/content/stat/stat_2008.html).
11. Kaygorodova T.V. Scientific and information support for decision making in medicine and healthcare. Social Aspects of Health 2009; 12(4): 17.

- Russian (Кайгородова Т.В. Научно-информационное обеспечение принятия решений в медицине и здравоохранении. Соц аспекты здоров насел 2009; 12(4): 17).
12. Bordons M., Fernandez M. T., Gomez I. Advantages and limitations in the use of impact factor measures for the assessment of research performance in a peripheral country. *Scientometrics* 2002; 53 (2): 195–206.
13. Alferov A.A. Scientific and information. V: Karpov M.M., redaktor. Science and scientific creativity (collected scientific papers). Rostov-on-Don: Rostov University Publ.; 1981: 5-22. Russian (Алферов А.А. Ученый и информация. В: Карпов М.М., редактор. Наука и научное творчество (сборник научных трудов). Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та 1981; 5-22).
14. Zorin N.A. Scientometrics in Medicine. *International Journal of Medical Practice* 2006; 5: 18-36. Russian (Зорин Н.А. Наукометрия в медицине. Междунар ж мед практики 2006; 5: 18-36).
15. Vlasov V.V. Significance of scientific publication in professional journals. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010; 7: 86-89. Russian (Власов В.В. Значение научных публикаций в специализированных журналах. Ж неврол психиат 2010; 7: 86–9).
16. Pisyakov V.V. Evaluation of scientific knowledge based on citation indexes. *Sociological Journal* 2007; 1: 128-140. Russian (Писляков В.В. Методы оценки научного знания по показателям цитирования. Социолог ж 2007; 1: 128-140).
17. Bibliometric Analysis for the U.S. Environmental Protection Agency/Office of Research and Development's Human Health Research Program. 2006. http://www.epa.gov/hhrp/files/human_health_bibliometric_analysis.pdf.
18. Price D.S. Quotas of citations in the exact and inexact science, technology and non-science. *Problems of Philosophy* 1971; 3: 149-155. Russian (Прайс Д.С. Квоты цитирования в точных и неточных науках, технике и ненауке. Вопр филос 1971; 3: 149-55).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи

Александров А. А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Поступила 09/03-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 96-103

Cardiovascular prevention from childhood: challenges and successes

Alexandrov A. A.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 96-103

В экономически развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности. Только от ишемической болезни сердца (ИБС) в мире умирает ~ 7 млн. человек и 5,5 млн. от инсульта (МИ). Известно, что, по крайней мере, 75 % новых случаев ССЗ можно объяснить ведущими факторами риска (ФР), такими, как нарушения липидного спектра, повышенное артериальное давление (АД), избыточная масса тела (ИМТ) и курение. Важно отметить, что в США, где принимались широкомасштабные меры по борьбе с ФР, заметное снижение смертности от ИБС было получено на четверть за счет первичной профилактики и три четверти — за счет вторичной профилактики и улучшения лечения. К сожалению, лишь в 25 % случаев удается добиться контроля над ФР, поскольку очень трудно изменить стиль жизни человека и повысить его приверженность постоянному приему лекарств. Возникает законный вопрос о целесообразности и необходимости ранней профилактики, начиная с детского и подросткового возрастов. Раннее начало профилактики, когда еще отсутствуют ФР или только идет их формирование, а проявление носит нестойкий, непостоянный характер, когда еще не сложился стереотип поведения, представляется наиболее перспективным. В пользу такого подхода свидетельствует и тот факт, что высокое распространение гипертонической болезни (ГБ), нарушений липидного спектра и сахарного диабета (СД) по современным представлениям требует постоянного медикаментозного вмешательства более чем у половины взрослого населения.

В то же время многие вопросы, связанное с ранней профилактикой, являются дискуссионными, например, среди взрослого населения общепринятым рассматривают сочетание популяционного и индивидуального подходов; в связи с большой вариабельностью (Var) ФР многие ученые придерживаются мнения, что популяционный подход более предпочтителен. Весьма примечательным является предложение ряда исследователей не измерять до 15 лет АД из-за его большой Var.

Надо признать, что далеко не все программы по профилактике в школьном возрасте оказались успешными. Не оправдал надежд проект CATCH (Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health), несмотря на то, что был прекрасно спланирован. Когорта составила 3714 школьников 10-12 лет из 96 школ четырех штатов, разбитых на группы вмешательства и сравнения. Эта программа включала:

Три компонента воздействия на школьников:

- Питание
- Физическая активность (ФА)
- Курение

Пути воздействия

- Образовательный курс в классе
- Образование родителей

Результаты

- Школьники стали меньше потреблять жирную пищу, повысили ФА.
- Не удалось повлиять на уровень АД, холестерина (ХС), ожирение (Ож) и частоту курения.

Профилактические программы, направленные только на курение, также были недостаточно удовлетворительными. Анализ программы профилактики курения в США за 1990-2002 (Bacinger C.J. et al., 2000) показал низкую отдаленную эффективность. Повышение эффективности отмечалось при привлечении средств массовой пропаганды и проведении политики по ограничению курения.

Отдаленные результаты North Karelia Youth Project (Vartiainen E. et al., 1998) показывают, что достигнутый через 2 года эффект у школьников 13 лет (снижение на 1/3 частоты курения) нивелировался к тому моменту, когда обследованные достигали 28 лет.

Эффект вторичной профилактики курения (36 исследований) (Sussman S., 2002) в среднем составил 17,5 %, несмотря на то, что многие школьники недавно начали курить и далеко не у всех развилась никотиновая зависимость. Поэтому многие специалисты говорят

о том, что трудно добиться снижения частоты курения у детей и подростков и большим успехом является отдаление времени его начала.

Профилактика Ож. Мета-анализ 64 профилактических программ показал меньшую прибавку веса с возрастом в 21 % случаев. Лучший эффект был достигнут у подростков, особенно девочек; результаты эффективнее, если программа носила однофакторный характер.

Участие родителей улучшало эффект профилактики и ее отдаленные результаты.

Интересны литературные данные по поводу артериальной гипертонии (АГ).

При длительном наблюдении (на протяжении 33 лет) за лицами с АГ, начиная с 17-летнего возраста, у 1/4 из них спонтанно нормализовалось АД. Некоторые известные ученые считают, что до 15 лет нецелесообразно измерять АД, поскольку в детском возрасте трудно прогнозировать будущую АГ из-за выраженной Вар АД. Частота повышенного АД (ПАД) у детей и подростков на втором визите уменьшается с 8,9-13 % до 2,6-4,6 %, а на третьем — до 1,6-1,9 %. Частота АГ у детей и подростков колеблется в пределах от 0,5 % до 1 %.

Медикаментозное лечение АГ у детей и подростков недостаточно разработано и требует дальнейшего изучения. Немедикаментозное лечение в детском и подростковом возрасте мало эффективно.

Почти во всех продолжительных исследованиях отмечается высокая корреляционная зависимость между повторными измерениями систолического АД (САД) и низкая или отсутствие таковой — между повторными измерениями диастолического АД (ДАД).

Нерешенными остаются вопросы научно обоснованных подходов к ранней профилактике в детском возрасте:

- Что способствует формированию ФР в детском возрасте и какой возраст является наиболее уязвимым?
- Что определяет устойчивость ФР и их сохранение при достижении взрослого возраста?
- Какова степень (ст.) риска у детей и подростков в отношении возникновения ССЗ во взрослой жизни?

В настоящем сообщении приводятся результаты одномоментных, проспективных и профилактических исследований, выполненных в ГНИЦПМ за последние годы.

Эпидемиологические исследования

Выполнено 2 независимых, продолжительных, проспективных исследования. В первом из них, прошедшем в рамках международного кооперативного исследования по эпидемиологии ювенильной АГ, наблюдались 2 группы (гр.) мальчиков и девочек (всего $n=331$), начиная с 12-13 лет, — с исходно повышенным — основная группа (ОГ) и нормальным — группа сравнения (ГС), уровнями АД на протяжении 22 лет. Во втором исследовании на протяжении 10 лет осуществлялось наблюдение за популяционными выборками мальчиков 12-13 лет из двух районов Москвы (всего $n=381$) — ОГ и ГС. Оценивалась не только естественная динамика основных ФР заболеваний, связанных с атеросклерозом, но и возможности их коррекции. С этой целью в течение первых 4 лет осуществлялось многофакторное профилактическое вмешательство, которое было направлено как на всю популяцию, так и лиц с ФР, в первую очередь с нарушениями липидного спектра крови, ПАД и избыточной массы тела (ИЗМТ).

Анализ динамики АД за 22-летний период наблюдения показал, что исходные различия в средних значениях САД и ДАД между двумя гр. как у мужчин, так и у женщин сохранялись на всех этапах проспективного наблюдения. Уровень САД у лиц мужского пола, начиная с 16 лет, превышал уровень САД у лиц женского пола. Аналогичные различия в ДАД наблюдались после 20-летнего возраста. Важно отметить, что дети и подростки мужского и женского пола, исходно попавшие по уровню САД и ДАД в 5-й квинтиль, оставались в этом же ранге на протяжении всего периода наблюдения.

Установлено также, что при последнем обследовании в возрасте 35 лет частота АГ ($АД \geq 140/90$ мм рт.ст.) у мужчин оказалась значительно выше, чем у женщин, и составила в ОГ 53,2 и 18,1 %, соответственно ($p < 0,0001$), а в ГС — 32,8 % и 7,6 % ($p < 0,001$). Динамика частоты АГ за 22 года наблюдения представлена на рисунке 1.

Корреляционный анализ выявил тесную связь между исходными уровнями САД и на последующих визитах. Все коэффициенты корреляции Пирсона для САД, как у мужчин, так и женщин были статистически значимыми, но с тенденцией к снижению от первого обследования к последнему. Связь между уровнями ДАД, в отличие от САД, была менее сильной, но в большинстве своем также статистически значимой. Оказалось, что индекс массы тела (ИМТ) (индекс Кетле) был тесно связан с динамикой САД в детстве и более старшем возрасте и практически не влиял на формирование связи между уровнями ДАД.

Зависимость будущего уровня АД от исходных показателей исследовалась также с помощью множественного регрессионного анализа. Было показано, что в возрасте 12-13 лет у лиц мужского пола исходные значения САД, МТ, длины тела (ДТ) и ИМТ определяют 20,6 % Вар САД ($R^2=0,206$) в возрасте 34-35 лет; у лиц женского пола исходные значения САД, ИМТ и наличие ССЗ у отца определяли 24,0 % Вар САД ($R^2=0,240$) в возрасте 34-35 лет. Доля объясненной дисперсии ДАД оказалась значительно меньше, чем САД. У мальчиков исходные показатели МТ, ИМТ и наличие ССЗ у отца определяли 11,5 % ($R^2=0,115$) Вар их будущего ДАД, а у девочек будущий уровень ДАД только на 9,7 % ($R^2=0,097$) зависел от исходных значений ДАД, МТ, ДТ и ИМТ.

Относительный риск (ОР) развития АГ во взрослом состоянии был в 2-3 раза выше при исходно повышенном АД и в 5-7 раз при сочетании его с увеличенным ИМТ (рисунок 2).

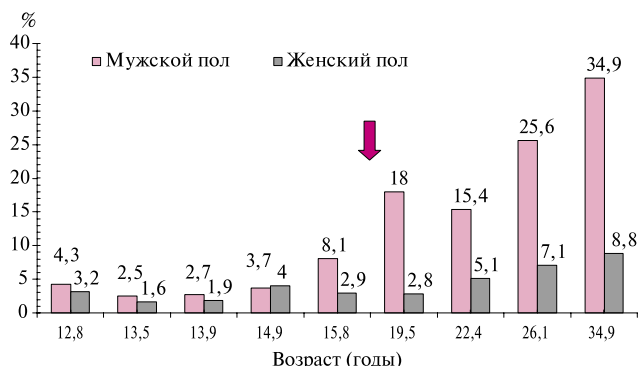
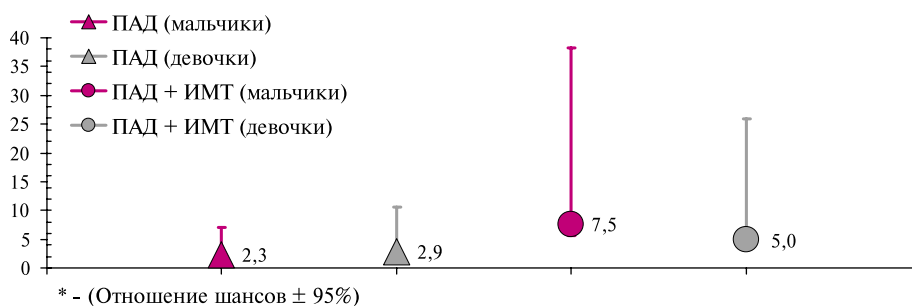


Рис. 1 Динамика распространенности АГ (22-летнее проспективное исследование).



Примечание: * — отношение шансов $\pm$ 95 %.

Рис. 2 Относительный риск развития АГ во взрослом состоянии, оцененный в возрасте 12-13 лет* (22-летнее проспективное исследование).

Второе проспективное (десятилетнее) исследование проведено на репрезентативной выборке из мальчиков 12 лет двух районов г. Москвы. В одном из районов проводилась профилактика в отношении основных ФР, представители другого района составили ГС.

Наблюдения за динамикой САД и ДАД в мужской популяции показали, что в 15-летнем возрасте происходит резкий подъем САД и ДАД. Нельзя не отметить, что связь между САД и МТ (на 59 % у детей и на 19 % у взрослых) и ДАД и МТ (на 31 % у детей и взрослых) определяется только средовыми факторами. Безусловно, изменение стиля жизни требует времени, оно дорогостоящее и возможно только у высокомотивированных лиц. В то же время, высокая частота АГ у взрослых заставляет начинать раннее лечение детей и подростков. Согласно этой точке зрения даже у взрослых при умеренной АГ 1 степени (ст.) надо всесторонне оценить риск осложнений от применения медикаментов и по возможности сделать выбор в пользу немедикаментозного вмешательства. Весьма трудно точно предсказать, у кого из детей и подростков сохранится АГ во взрослом состоянии и у кого из них разовьются ее осложнения. Поэтому недостаточно обоснованное применение медикаментов у детей с АГ еще более опасно, чем у взрослых.

На основании выше изложенного можно сделать следующие выводы:

Относительно высокая устойчивость ПАД в детском и подростковом возрасте и прогностическая значимость в отношении появления АГ во взрослом состоянии свидетельствуют о необходимости раннего выявления лиц, предрасположенных к ее развитию.

Профилактическое вмешательство в отношении будущей АГ нужно начинать сразу же после обнаружения у ребенка или подростка ПАД. Воздействие должно быть достаточно продолжительным и интенсивным — до стойкой нормализации АД и связанных с ним других ФР, иначе эффект вмешательства окажется кратковременным.

Первичная профилактика АГ у детей и подростков должна носить комплексный характер, проводиться как на популяционном уровне, так и в гр. риска с индивидуальным, групповым и семейным подходом.

Средовая обусловленность связи между МТ и АД свидетельствует о возможности одностороннего изменения этих показателей при воздействии на один из них (например, на МТ), а более значительный вклад средовых факторов в корреляцию между АД и МТ у детей по сравнению с взрослыми является основанием для раннего

начала первичной профилактики указанных сочетаний ФР АГ и атеросклероза.

АД и его ковариаты в детском возрасте связаны с АД во взрослой жизни, но определяют всего лишь ~ 20 % дисперсии будущего уровня САД и ~ 10 % дисперсии ДАД. Необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, определяющих уровень и возрастную динамику АД.

Для изучения распространенности курения с 1986 по 2007 г. проводились выборочные обследования московских школьников 11-17 лет с использованием метода опроса лидеров класса. В выборку входили 6 школ, в которых на основании опроса 220-300 школьников была получена информация о 3 тыс.-5 тыс. подростков. Частота курения и факторы, ее определяющие, были также изучены в трех профессионально-технических училищах, средний возраст учащихся которых составил 15 лет. Всего на основе анкетного метода были обследованы 878 человек.

Сравнительный анализ данных первого исследования показывает, что среди мальчиков не курили 66-72 % без заметных колебаний за наблюдаемый период (1986-2007 гг.). Результаты обследования 1993г показывают достоверное снижение числа регулярно курящих мальчиков по сравнению с 1992г — с 21,5 % до 9,5 % ($p < 0,01$) и выраженный рост нерегулярного курения: с 6,0 % до 22,1 % ($p < 0,01$). Частота регулярного курения в 1994-1996 гг. почти не отличалась от таковой в 1992г; затем начался ее небольшой подъем — до 27,5 % в 1999г. Распространенность нерегулярного курения в 1994 г. вернулась к уровню, предшествовавшему началу экономических реформ, и с тех пор не менялась. Показатели динамики курения среди девочек в 1986-1992 гг. свидетельствуют о достоверном повышении уровня регулярного курения с 5,4 % до 12,3 % ($p < 0,01$) и снижении уровня нерегулярного курения с 6,8 % до 4,4 % ($p < 0,01$). В 1993г распространенность регулярного курения почти достигла изначального уровня, а частота нерегулярного курения существенно увеличилась до 15,6 %, что привело к дальнейшему снижению числа некурящих: 88 % — в 1986г, 83 % — в 1992г, 78 % — в 1993г ($p < 0,01$). В 1994-2000 гг. распространенность регулярного курения оставалась относительно стабильной, за исключением 1998г, когда произошел ее резкий подъем ($p < 0,001$). С 2000г по 2007г наблюдается рост числа регулярно курящих. Частота нерегулярного курения почти не изменилась. С 1986 по 2000 гг. число некурящих сократилось с 87,8 % до 78,3 % ($p < 0,001$) и продолжило снижаться до 2007г, составив 74,0 %. Причины роста распространенности курения среди девочек требуют дальнейшего

Таблица 1

Распространенность курения среди учащихся V-XI классов

Тип курения	Численность учеников по классам; из них курят							Всего
	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	
	Мальчики							
	n=171	n=214	n=212	n=270	n=288	n=176	n=181	n=1512
Регулярное	0 %	4,21 %	16,98 %	26,7 %	36,8 %	45,5 %	48,6 %	25,86 %
Не регулярное	4,09 %	5,61 %	5,67 %	6,3 %	10,8 %	7,9 %	11,6 %	7,54 %
Курят всего	4,09 %	9,81 %	22,64 %	32,96 %	47,6 %	53,4 %	60,22 %	33,4 %
	Девочки							
	n=167	n=188	n=205	n=245	n=261	n=148	n=167	n=1381
Регулярное	0 %	1,06 %	7,3 %	11,02 %	23,4 %	27,0 %	28,74 %	13,97 %
Не регулярное	0 %	3,7 %	5,9 %	8,5 %	13,0 %	12,2 %	8,38 %	7,7 %
Курят всего	0 %	4,78 %	13,17 %	19,6 %	36,4 %	39,2 %	37,13.1 %	21,66 %

изучения. Вероятно, причина кроется в том, что именно девочки в большей мере, чем мальчики, являются мишенью активной рекламы. Распространенность курения среди учениц старших классов гораздо выше, чем среди взрослых женщин. В дальнейшем следует ожидать, что в ближайшее время распространенность курения среди взрослых женщин возрастет.

Отмеченное резкое снижение частоты регулярного курения в 1993г как у мальчиков, так и у девочек, возможно, отражает динамику цен на сигареты: резкий их рост в 1992г и сравнительная стабилизация в дальнейшем, а также ухудшение экономического положения населения. В 1994г частота регулярного курения возросла, а нерегулярного снизилась, что в определенной мере отражало относительную стабилизацию экономического положения.

Увеличение распространенности курения с возрастом наблюдалось на всех этапах исследования: в 2000г среди 11-летних школьников курили 4,1 % мальчиков и 0 % девочек, а к 16-17 годам — 60,2 % и 37,1 % соответственно (таблица 1).

Среди учащихся профессионально-технических училищ регулярно курили 23,6 % юношей и 10,4 % девушек; не курили никогда лишь 24,6 % и 36 %, соответственно. Следует отметить, что 10,3 % юношей и 5,2 % девушек утверждали, что курили в прошлом, но бросили. Интенсивность курения среди юношей оказалась выше, чем среди девушек: ежедневная норма в полпачки была обычной для 18,3 % и 4,2 % соответственно ($p < 0,01$). Стаж курения в 1-2 года имел место у 30 %, 2-4 года — у 30 %, > 6 лет — у 4 %. Оценка отношения учащихся к курению показала, что половина курильщиков выражает желание бросить курить. Такие попытки предпринимали 19,5 % куривших регулярно и 9 % куривших нерегулярно юношей, 12 % и 15 % девушек соответственно. Также интересовало отношение подростков к курению других людей. Оказалось, что лишь 15 % из них относятся к курению других отрицательно, а 20 % — безразлично.

Наиболее выраженными ФР ($p < 0,001$) у девочек были: предпочтительное общение в компании сверстников с лицами противоположного пола; курение лучшей подруги; курение брата/сестры. Значительно меньшую роль играло курение матери ($p < 0,02$). Курение отца, статус учебного заведения, полноценность семьи и наличие компании сверстников не оказывали влияния на частоту курения среди девочек.

Наиболее выраженными ФР среди мальчиков ($p < 0,001$) были: предпочтительное общение в компании сверстников с лицами противоположного пола; статус учебного заведения; курение матери; курение лучшего друга; курение брата/сестры. Курение отца и состав семьи значимо не отражались на частоте курения у мальчиков.

Многомерный анализ влияния социального статуса и факторов окружающей среды на курение среди подростков с помощью логистической регрессии отражает следующую последовательность предсказательной ценности в терминах отношения шансов (ОШ):

- Курение лучшего друга/подруги (ОШ=9,1; $p < 0,0001$);
- Предпочтительное общение в компании сверстников с лицами противоположного пола (ОШ=5,36; $p < 0,0002$);
- Курение брата/сестры (ОШ=3,5; $p < 0,0047$).

Наличие компании сверстников как таковой перестало быть статистически значимым для мальчиков, а предсказательная ценность остальных показателей имеет место в следующей последовательности:

- Курение лучшего друга (ОШ=9,1; $p < 0,001$);
- Предпочтительное общение в компании сверстников с лицами противоположного пола (ОШ=3,7; $p < 0,001$);
- Статус учебного заведения (ОШ=2,2; $p < 0,0011$);
- Курение матери (ОШ=1,85; $p < 0,0454$);
- Курение брата/сестры (ОШ=1,8; $p < 0,0241$).

Также целью исследования было выяснить, страдают ли курящие подростки от заболеваний, связанных с курением. Сравнительный анализ показывает, что курильщики “всегда” или “часто” страдают одышкой при быстрой ходьбе вдвое чаще, чем некурящие — 9,2 % и 4,1 %, соответственно ($p < 0,01$). Значимо чаще курильщики страдают от кашля и отделения мокроты. Диагноз “хронический бронхит” был поставлен 5,3 % курильщиков и 2 % некурящих ($p < 0,05$).

Между никотиновой зависимостью по опроснику Фагерстрема 1979 г. и полом корреляция отсутствовала. У 48,7 % учащихся отмечена слабая зависимость (< 4 баллов), у 39 % — средняя степень зависимости (5-6 баллов) и у 12,6 % — выраженная (> 7 баллов).

Таким образом, можно сделать ряд выводов:

- Курение значительно распространено среди подрастающего поколения. Частота его резко возрастает с возрастом. При относительной

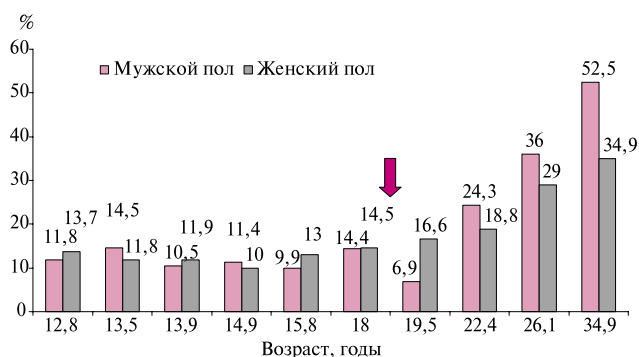


Рис. 3 Возрастная динамика распространенности ИзМТ и Ож (22-летнее проспективное исследование).

стабилизации частоты курения среди мальчиков отмечен ее рост среди девочек.

- Необходима своевременная первичная профилактика курения уже в младшем школьном возрасте, а среди старшеклассников — активная вторичная профилактика.

По данным 22-летнего проспективного исследования, если в 13 лет ИзМТ и Ож встречается ~ 11 %, то в 34-35 лет она уже приобретает характер эпидемии. Как у мужчин, так и у женщин отмечена выраженная воспроизводимость высоких показателей ИМТ. Через 22 года они сохранялись у 65 % мужчин и 54 % женщин. Около половины имели повышенный ИМТ в детском и подростковом возрастах. Таким образом, можно отметить, с одной стороны, высокую воспроизводимость показателей ИМТ, с другой, что действительно корни ИзМТ лежат в детском и подростковом возрастах (рисунок 3).

При анализе динамики ИзМТ у юношей 12 лет, наблюдавшихся 10 лет, в возрастном промежутке 13-15 лет отмечен «пубертатный спурт» — самые высокие скорости и показатели прироста МТ и ДТ при незначительном изменении показателя ИМТ. После 15 лет произошло увеличение жировой массы с усилением централизации подкожно жира, в основном за счет увеличения кожной складки на животе. С увеличением ИМТ у подростков увеличивалась его устойчивость (трекинг) в последующие периоды жизни и повышался риск развития ИзМТ и Ож во взрослом состоянии.

Что касается ИзМТ и Ож, то частота резко возрастает с возрастом, приобретая среди взрослых характер эпидемии.

Высокая устойчивость ИМТ и Ож свидетельствует о необходимости ранней профилактики.

Отдельный интерес представляет 22-летняя динамика показателей липидного спектра (ЛС) крови. До 16 лет гиперхолестеринемия (ГХС) чаще отмечалась у девочек, затем во всех возрастах — у юношей. В 34-35 лет она встречается у 44 % мужчин и 39 % женщин. Только каждый пятый мужчина и каждая третья женщина сохраняла повышенный уровень ХС во взрослом состоянии, за исключением возраста 20 лет.

Повышенный уровень ХС ЛНП ($\geq 3,37$) возрастал у юношей с 13,9 % в 14 лет до 48,5 % в 35, а у женщин — с 19,7 % до 48,5 %, достигая статистически более высоких значений у мужчин в 35 лет. Мужчины статистически достоверно чаще имели низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,03$ ммоль/л. Каждый пятый мужчина и каждая третья женщина имели его

исток в детском возрасте. С 18 лет статистически достоверно индекс атерогенности (ИА) был выше у мужчин. В отношении ТГ можно сказать, что в 13 лет триглицеридемия отмечается редко и только в 35 лет распространенность высоких уровней ($\geq 2,25$ ммоль/л) становится достоверно чаще у мужчин по сравнению с женщинами — 9,7 % и 1,75 % соответственно ($p < 0,01$).

Для того чтобы выяснить, имеют ли самостоятельное прогностическое значение исходные уровни ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в отношении аналогичных показателей в последующих возрастах был выполнен линейный регрессионный анализ. Коэффициенты линейной регрессии, представленные в таблице 2, показывают, что исходные значения почти всех показателей ЛС в возрасте 13-14 лет, за исключением ТГ, являются предикторами их будущих значений в возрасте 26-27 лет. Исходные уровни ОХС и ХС ЛВП у мальчиков, а также ОХС и ХС ЛНП у девочек в возрасте 13-14 лет не имели предсказательного значения в отношении этих показателей в 34-35 лет.

Результаты регрессионного анализа показывают, что исходные значения ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП, показатели физического развития и полового созревания у мальчиков и девочек пубертатного возраста объясняли от 12,2 % до 35,8 % дисперсии показателей ЛС крови в возрасте 34-35 лет.

Была дана оценка структуре питания с помощью мультиметодного метода, позволяющего оценить особенности питания на протяжении 24 ч. За все время наблюдения отмечена чрезмерная доля жиров: 37-40 % при норме < 30 %, потребление углеводов было в пределах нормы при достаточном потреблении белков. Обследованные недостаточно часто потребляли овощи и фрукты при чрезмерном потреблении жирных сортов мяса и различного вида консервированных продуктов. Потребление ХС колебалось от 400 до 550 мг при норме < 300 мг.

Основной вывод из результатов проведенных исследований сводится к тому, что профилактика нарушений липидного спектра должна начинаться в школьном возрасте, носить в основном популяционный характер и быть направлена в первую очередь на рационализацию питания.

Проведен анализ динамики сочетания основных ФР за 22 года проспективного наблюдения. У мужчин уже в 13 лет только 46 % не имели основных ФР ССЗ. У женщин число таких лиц снижалось с 61 % в 13 лет до 35 % в 35 лет. Кроме этого было интересно, как изменилась частота ФР по сравнению с 1986г, когда в рамках интегральной программы было выполнено выборочное обследование мальчиков и девочек 11 и 14 лет. Проведено выборочное обследование школьников 11-14 лет (всего осмотрено 380 мальчиков и 379 девочек) в одном из округов Москвы. Обследование по аналогичной программе в том же округе в 2006г показало, что АГ встречается в 8,5 % случаев у мальчиков и 5,8 % случаев у девочек. В два раза чаще у мальчиков по сравнению с девочками встречается нормальное ПАД. Ож выявлено в 5,3 % и 2,6 % случаев, соответственно, а ИзМТ — в 14,5 % и 12,75 %. Курит 11,1 % как мальчиков, так и девочек. Если АГ у мальчиков с нормальной МТ встречалась лишь в 5 %, то при ИзМТ — уже в 18 %, а при Ож — в 35 % случаев. У девочек отмечалась та же закономерность — 3,8 %, 14,6 % и 30 % соответственно. Результаты сравнительного анализа 2006 и 1986 гг. показывают, что при относительно

Таблица 2

Прогностическая значимость исходных уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП

Зависимая переменная в возрасте (лет)	Независимая переменная в возрасте 13-14 лет							
	ХС, ммоль/л		ХС ЛВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛНП, ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15-16	0,55 (0,57) ^	0,48 (0,62) ^	-	-	0,41 (0,31) ^	0,27 (0,19)	-	-
19-20	0,54 (0,46) °	0,27 (0,31) °	0,58 (0,57) ^	0,72 (0,68) ^	0,06 (0,07)	0,19 (0,21) *	0,43 (0,33)	0,48 (0,50) *
22-23	0,49 (0,34) ^	0,47 (0,51) ^	0,31 (0,33) °	0,29 (0,35) °	0,11 (0,10)	0,32 (0,43) ^	0,46 (0,35) ^	0,23 (0,21)
26-27	0,60 (0,44) ^	0,26 (0,29) *	0,28 (0,29) *	0,11 (0,29) *	0,17 (0,13)	0,27 (0,21)	0,44 (0,34) °	0,27 (0,27) *
34-35	0,25 (0,21)	0,17 (0,19)	0,21 (0,19)	0,34 (0,41) ^	0,63 (0,43) ^	0,44 (0,43) ^	0,40 (0,31) *	0,09 (0,10)

Примечание: * — значения коэффициентов регрессии (стандартизованные коэффициенты регрессии); * — $p < 0,05$; ^ — $p < 0,01$; ° — $p < 0,001$.

Таблица 3

Изменения (Δ)* уровней ($M \pm m$) предвестников атеросклероза у мальчиков 11-12 лет в двух районах Москвы

Предвестники атеросклероза	Район вмешательства, n=383			Район сравнения, n=383			p ($\Delta 1,2$)	p ($\Delta 3,4$)
	$M \pm m$	1	3	$M \pm m$	2	4		
ОХС, мг/дл	175,7 $\pm$ 1,49	-7,61	-16,43	166,8 $\pm$ 1,67	+5,47	-3,48	0,0001	0,0001
ТГ, мг/дл	55,5 $\pm$ 1,2	-4,35	-2,1	51,5 $\pm$ 1,25	+4,1	+2,05	0,0001	0,9818
ХС ЛВП, мг/дл	55,8 $\pm$ 0,61	-2,71	-2,89	56,1 $\pm$ 0,61	-3,03	-4,55	0,6125	0,0104
ИА	2,26 $\pm$ 0,04	-0,007	-0,149	2,09 $\pm$ 0,044	+0,297	+0,191	0,0001	0,0001
САД, мм рт.ст.	111,3 $\pm$ 0,63	-2,15	-1,92	107,9 $\pm$ 0,55	-0,24	+0,76	0,0010	0,0003
ИМТ, кг/м ²	17,5 $\pm$ 0,11	+0,54	+0,22	17,7 $\pm$ 0,14	+0,72	+0,21	0,0063	0,3252

Примечание: * — изменения представлены после приведения исходных уровней предвестников атеросклероза к общим для двух районов средним значениям. 1,2 — изменения средних уровней предвестников атеросклероза у мальчиков из района вмешательства (1) и сравнения (2) через год после первого обследования. 3,4 — изменения средних уровней предвестников атеросклероза у мальчиков из района вмешательства (3) и сравнения (4) через три года после первого обследования.

Таблица 4

Частота повышенных уровней ФР у мальчиков 11-12 лет в районах вмешательства и сравнения при 3-летнем наблюдении

Факторы риска	Район сравнения			Район вмешательства			χ^2 Район (df=1)	Год (df=2)	Взаимодействие район/ год (df=2)
	Возраст, лет			Возраст, лет					
	11-12	12-13	14-15	11-12	12-13	14-15			
АД≥130 мм рт. ст.	3,4	4,4	5,2	5,7	3,4	3,7	0,01	0,70	6,11*
ОХС ≥ 200 мг/дл	17,2	18,3	13,1	17,2	10,7	9,4	3,98*	14,81**	7,51*
ХС ЛВП≤40 мг/дл	6,3	11,5	18,5	8,9	9,9	14,7	0,33	38,37**	5,70
ТГ ≥90 мг/дл	6,0	9,7	6,3	8,6	4,7	5,0	1,09	2,63	9,40**
Курение 1 сигареты в день и чаще	0,3	3,4	26,1	-	6,5	17,2	2,16	120,74**	15,69**
ИМТ≥22 кг/м²	8,6	10,2	13,1	6,3	5,5	15,4	0,69	45,70**	14,16**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

постоянной частоте АГ среди московских школьников за последние 20 лет произошел рост частоты ИзМТ и курения. Отсутствие положительной динамики в распространенности ФР ССЗ, широкое распространение ФР уже в 11-14 лет и убедительные данные об их высокой устойчивости и прогностической значимости в становлении АГ свидетельствуют о необходимости ранней первичной профилактики ССЗ, начиная с детского и подросткового возрастов.

Профилактические исследования

В ходе 10-летнего, проспективного исследования была оценена эффективность 5-летнего, многофакторного, профилактического вмешательства, проведенного в популяционной выборке мальчиков 12-летнего

возраста: ОГ (n=213), ГС (n=163). Профилактическое воздействие осуществлялось как на популяционном уровне, так и среди лиц с ФР развития ССЗ, с использованием группового, индивидуального и отчасти семейного подходов и было направлено на рационализацию питания, повышение ФА и предупреждение вредных привычек. В первые 3 года профилактики удалось добиться устойчивого, статистически значимого снижения средних уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ИА (таблица 3).

В районе вмешательства удалось повлиять на частоту повышенных уровней таких показателей, как САД, ОХС, ТГ, частота курения.

Долговременный эффект пятилетнего профилактического вмешательства проявился в достоверно более

Результаты вторичной профилактики курения в группах мальчиков 15-17 лет

Наименование переменной	Группа	M ± SD	p<
Количество выкуриваемых сигарет в начале профилактической программы (шт./сут.)	1	8,1 ± 4,6	0,002
	2	13,5 ± 5,5	
Количество выкуриваемых сигарет через 6 мес. от начала профилактической программы (шт./сут.)	1	0	0,001
	2	10,1 ± 0,6	
Количество выкуриваемых сигарет через 14 мес. от начала профилактической программы (шт./сут.)	1	3,3 ± 4,8	0,001
	2	11,2 ± 0,7	

Примечание: 1 — подростки, участвовавшие в программе и бросившие курить через 6 мес.; 2 — подростки, участвовавшие в программе и продолжавшие курить, но сократившие интенсивность курения.

низком уровне САД, меньшей частоте распространенности пониженных уровней ХС ЛВП, в меньшем приросте уровней ХС ЛНП и ИА в группе профилактики.

В ходе этого же исследования в течение года занимались профилактикой ИзМТ. Через год вмешательства ОГ и ГС не отличались по уровню ИМТ. В то же время удалось повлиять на высокие значения кожной складки на животе и не повлиять на ее низкие показатели (рисунок 4). Таким образом, влиянию подверглась только жировая составляющая МТ, не затронув мышечный компонент.

Более подробно следует остановиться на профилактике курения как ФР, недавно приобретенном подростком, но имеющем значительное распространение. Что же надо делать, чтобы успешно бороться с эпидемией курения? Фактически стоят две задачи:

- предотвратить начало курения;
- способствовать прекращению курения среди курящих.

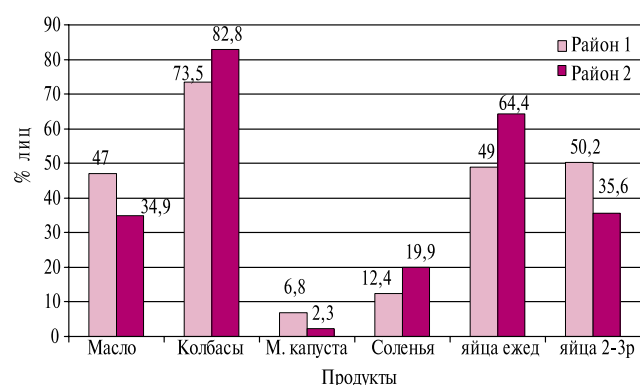
В рамках вышеописанной многофакторной профилактики удалось через 3 г иметь на 10 % меньшую частоту курения в ОГ по сравнению с ГС. Прекращение вмешательства постепенно нивелировало результат вмешательства.

Следующая программа являлась внедрением научных разработок в реальную школьную жизнь. Были обследованы 1072 школьников 16 московских школ, из них 12 школ составили ОГ (в них учились 547 мальчиков и 525 девочек), и 4 школы — ГС (150 мальчиков и 126 девочек). Вмешательство осуществлялось силами учителей школ, прошедших трехдневную подготовку на базе ГНИЦ ПМ. Раз в квартал для всех работающих с детьми по программе профилактики организовывались семинары, где обсуждались вопросы, связанные с проведением уроков и внутришкольных мероприятий, демонстрировались видеоролики лучших уроков. Проводимое вмешательство являлось адаптированным вариантом программы развития жизненных навыков. В нее были включены элементы социально воздействующего подхода, подразумевающего развитие у ребенка умения идентифицировать социальное влияние и противостоять его негативному воздействию, обучение принятию решений и разрешению проблем, развитие самоконтроля, независимости, самоутверждения, уверенности в себе. Информация о негативных последствиях вредных привычек носила конкретный характер, имеющий отношение к ребенку. Методы воздействия включали дискуссии, ролевые игры, использование наглядных пособий (курящая кукла). Учителям предоставлялся рекомендованный план урока, в котором определялись цель,

содержание, ход урока и примерные задания на дом. Учителя получали разработанное сотрудниками Центра методическое пособие. Каждый учитель проводил в течение года 10 занятий. Через год вне зависимости от пола отмечена более низкая частота ($p < 0,05$) случаев проб закуривания в ОГ по сравнению с ГС. Необходимо отметить, что крайне сложно повлиять на детей, пробовавших курить, учитывая их любознательность; поэтому далеко не во всех исследованиях этого удастся достигнуть.

Исходно частота курения у девочек была достоверно ниже в ОГ, чем в ГС. У мальчиков частота курения была практически одинакова. За год курящих школьников в обеих группах стало достоверно больше, однако у девочек разница в частоте курения между группами увеличилась с 10,2 % до 17,6 %. У мальчиков эффект вмешательства в отношении курения получен не был. В целом в избранной популяции имеется отчетливая тенденция к меньшей частоте курения в школах, где проводилось активное профилактическое вмешательство.

Вторичную профилактику осуществляли среди 14-16-летних учащихся ПТУ, готовящего сантехников и электриков. ОГ составила 93 курящих подростка, осмотренных до и после профилактической программы. 10 курящих подростка по разным причинам отказались



Частота употребления:

1. Сливочного масла 80% (критерий не употребляет)
2. Сосисок, вареных колбас (употребляет)
3. Морской капусты (употребляет)
4. Солений (употребляет ежедневно)
5. Яиц (употребляет ежедневно)
6. Яиц (употребляет 2-3 раза в неделю)

Рис. 4 Отдаленные результаты оптимизации питания (10-летнее исследование).

от участия в программе. Отдаленные результаты вмешательства оценены через 14 мес. у 79 человек.

Через 6 мес с момента начала профилактической программы бросили курить 18 (19,4 %) человек. Почти у половины находившихся под наблюдением подростков уменьшилось число выкуриваемых сигарет (44,1 %); продолжали курить с прежней интенсивностью 34 человека (36,6 %).

Лица, бросившие курить в течение 6 мес. от начала программы, выкуривали исходно меньшее количество сигарет, чем гр. подростков, сократившая количество выкуриваемых сигарет (таблица 5).

Количество выкуриваемых сигарет исходно у бросивших курить было также меньше по сравнению с частотой курения во всей ОГ ($8,1 \pm 4,6$ и $11,4 \pm 0,6$; $p < 0,02$). В начале программы уровень СО в выдыхаемом воздухе был заметно ниже у лиц, бросивших курить, по сравнению с курильщиками. Аналогичная ситуация наблюдалась через 14 мес.

Через 14 мес. число отказавшихся от курения снизилось до 13,9 %; 38 % продолжали курить, но с меньшей интенсивностью по сравнению с началом программы.

Заключение

Распространенность ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом, резко увеличивается уже в подростковом периоде, и они в значительном количестве случаев переходят во взрослую жизнь.

Повышенное АД у подростков в сочетании с ИзМТ и Ож являются самыми мощными предикторами развития АГ во взрослой жизни.

Профилактика основных ФР ССЗ в детском и подростковом возрастах, в период активного роста и развития, осуществима, эффективна и может привести к уменьшению ФР во взрослой жизни, но должна продолжаться непрерывно — пока не сформируются устойчивые навыки здорового образа жизни.

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

14–15 июня 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Приглашаем Вас принять участие в **Московском международном Форуме кардиологов**, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 14–15 июня 2012 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32 А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума:

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Информация о Московском международном Форуме кардиологов размещена на сайтах www.internist.ru, www.rosccardio.ru, www.cardioprogress.ru

Тезисы принимаются на электронный адрес: tesisi.cardio@gmail.com до **30 апреля 2012 г.** Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Реквизиты для перечисления:

Общество с ограниченной ответственностью “Силиция-Полиграф” ИНН 7704622787 КПП 770401001

Юридический адрес: 119121, г. Москва, ул. Плющиха, д.26/2

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, а/я 509
р/с № 40702810838250130766 в ОАО СБЕРБАНК РОССИИ г. Москва

БИК 044525225,

к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2012.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Адрес Оргкомитета:

Е-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

Е-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Форума не взимаются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **21 мая 2012 г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Московский международный Форум кардиологов

Москва, 14–15 июня 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 21 мая 2012г по адресу: registraciya.cardio@gmail.com