

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский  
центр профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour>

№ 2, 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Научно-практический  
рецензируемый  
медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2016) 3,977  
импакт-фактор (2016) 1,419

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.ru/ru/subscription)

Объединенный каталог "Пресса России":  
42434 — для индивидуальных подписчиков  
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения  
Гусева А. Е.  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Ответственный переводчик  
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка  
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 18 2'2019

<b>Главный редактор</b>	<i>Оганов Р. Г.</i> (Москва)
<b>Заместители главного редактора</b>	<i>Бузиашвили Ю. И.</i> (Москва) <i>Мамедов М. Н.</i> (Москва) <i>Погосова Н. В.</i> (Москва)
<b>Ответственный секретарь</b>	<i>Киселева Н. В.</i> (Москва)
<b>Ответственный редактор номера</b>	<i>Глезер М. Г.</i> (Москва)
<b>Редакционная коллегия</b>	<i>Бойцов С. А.</i> (Москва) <i>Калинина А. М.</i> (Москва) <i>Бритов А. Н.</i> (Москва) <i>Концевая А. В.</i> (Москва) <i>Бузиашвили Ю. И.</i> (Москва) <i>Мамедов М. Н.</i> (Москва) <i>Бубнова М. Г.</i> (Москва) <i>Марцевич С. Ю.</i> (Москва) <i>Васюк Ю. А.</i> (Москва) <i>Недогода С. В.</i> (Волгоград) <i>Вебер В. Р.</i> (Великий Новгород) <i>Ойноткинова О. Ш.</i> (Москва) <i>Габинский Я. Л.</i> (Екатеринбург) <i>Погосова Н. В.</i> (Москва) <i>Галявич А. С.</i> (Казань) <i>Скрипникова И. А.</i> (Москва) <i>Глезер М. Г.</i> (Москва) <i>Таратухин Е. О.</i> (Москва) <i>Горбунов В. М.</i> (Москва) <i>Толыгина С. Н.</i> (Москва) <i>Гринштейн Ю. И.</i> (Красноярск) <i>Шальнова С. А.</i> (Москва) <i>Драпкина О. М.</i> (Москва) <i>Шляхто Е. В.</i> (Санкт-Петербург)
<b>Международный редакционный совет</b>	<i>Алекперов Э. З.</i> (Баку, Азербайджан), <i>Чазова И. Е.</i> (Москва, Россия), <i>Габинский В. Л.</i> (Атланта, США), <i>Митьковская Н. П.</i> (Минск, Республика Беларусь), <i>Сейсембеков Т. З.</i> (Астана, Казахстан), <i>Mohamed Abdel Shafy Tabl.</i> (Benha, Egypt), <i>Gerald H. Tomkin</i> (Dublin, Ireland), <i>Richard Williams</i> (Oxford, United Kingdom), <i>Zaza Yakobishvili</i> (Tel Aviv, Israel)
<b>Редактор</b>	<i>Киселева Н. В.</i> (Москва)
<b>Шеф-редактор</b>	<i>Родионова Ю. В.</i> (Москва)
<b>Выпускающий редактор</b>	<i>Рыжова Е. В.</i> (Москва)
<b>Корректор</b>	<i>Чекрыгина Л. Л.</i> (Москва)
<b>Адрес Редакции:</b>	101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3 тел./факс: +7 (495) 623 93 84; +7 (495) 553 69 53 e-mail: <a href="mailto:oganov@gnicpm.ru">oganov@gnicpm.ru</a>
<b>Издательство:</b>	ООО "Силицея-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509; тел. +7 (985) 768 43 18; факс +7 (499) 324 22 34; e-mail: <a href="mailto:cardio.nauka@yandex.ru">cardio.nauka@yandex.ru</a> <a href="http://www.roscardio.ru">www.roscardio.ru</a>

Russian Society of Cardiology  
National Medical Research  
Center for Preventive Medicine

Scientific peer-reviewed  
medical journal

Mass media registration certificate  
ПН № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:  
SCIENCE INDEX (2016) 3,977  
Impact-factor (2016) 1,419

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Instructions for authors:  
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:  
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.ru/ru/subscription)

United catalogue "Pressa of Russia":  
42434 — for individual subscribers  
42524 — for enterprises and organizations

For information on how to request permissions  
to reproduce articles/information from this journal,  
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products  
or organizations, and the inclusion  
of advertisements in the journal do not imply  
endorsement by editors, editorial board  
or publisher

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department  
Guseva Anna  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Translator  
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing  
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Font's license №180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.18 2'2019

Editor-In-Chief

*Oganov R. G.* (Moscow)

Deputy Chief Editors

*Buziashvili J. I.* (Moscow)  
*Mamedov M. N.* (Moscow)  
*Pogosova N. V.* (Moscow)

Executive secretary

*Kisseleva N. V.* (Moscow)

Executive Editor of the issue

*Glezer M. G.* (Moscow)

Editorial board

*Boytsov S. A.* (Moscow) *Kalinina A. M.* (Moscow)  
*Britov A. N.* (Moscow) *Kontsevaya A. V.* (Moscow)  
*Buziashvili J. I.* (Moscow) *Mamedov M. N.* (Moscow)  
*Bubnova M. G.* (Moscow) *Martsevich S. Yu.* (Moscow)  
*Vasyuk Yu. A.* (Moscow) *Nedogoda S. V.* (Volgograd)  
*Veber V. R.* (Velikiy Novgorod) *Oynotkinova O. Sh.* (Moscow)  
*Gabinskiy Ja. L.* (Yekaterinburg) *Pogosova N. V.* (Moscow)  
*Galjavich A. S.* (Kazan') *Scripnikova I. A.* (Moscow)  
*Glezer M. G.* (Moscow) *Taratukhin E. O.* (Moscow)  
*Gorbunov V. M.* (Moscow) *Tolpygina S. N.* (Moscow)  
*Grinshcheyn Yu. I.* (Krasnoyarsk) *Shalnova S. A.* (Moscow)  
*Drapkina O. M.* (Moscow) *Shljahto E. V.* (St-Petersburg)

International advisory board

*Elman Z. Alekperov* (Baku, Azerbaijan), *Irina E. Chazova* (Moscow, Russia),  
*Vladimir L. Gabinsky* (Atlanta, USA), *Natalya P. Mitkovskaya* (Minsk,  
Republic of Belarus), *Telman Z. Seysembekov* (Astana, Kazakhstan), *Mohamed  
Abdel Shafy Tabl.* (Benha, Egypt), *Gerald H. Tomkin* (Dublin, Ireland), *Richard  
Williams* (Oxford, United Kingdom), *Zaza Yakobishvili* (Tel Aviv, Israel)

Senior editor

*Kisseleva N. V.* (Moscow)

Managing editors

*Rodionova Yu. V.* (Moscow)  
*Ryzhova E. V.* (Moscow)

Proofreader

*Chekrygina L. L.* (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,  
Moscow 101990, Russia  
Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;  
+7 (495) 553 69 53  
e-mail: [ogonov@gnicpm.ru](mailto:ogonov@gnicpm.ru)

Publisher:

Silicea-Poligraf  
115478, Moscow, a/ja509;  
tel. +7 (985) 768 43 18;  
fax +7 (499) 324 22 34;  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)  
[www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

## Содержание

### Передовая статья

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.  
Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия

### Оригинальные статьи

#### Ишемическая болезнь сердца

Лямина Н. П., Карпова Э. С.  
Концепт выбора эффективных программ физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца

#### Острый коронарный синдром

Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Порханов В. А., Кручинова С. В.  
Эхокардиографические показатели при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю

#### Хроническая сердечная недостаточность

Норузбаева А. М., Курманбекова Б. Т., Османкулова Г. Э.  
Выявление латентных нарушений углеводного обмена во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

#### Клапанная болезнь сердца

Рязанов А. С., Макаровская М. В., Капитонов К. И., Кудрявцев А. А.  
Прогностическое значение показателя массы левого желудочка у пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом

#### Ишемия нижних конечностей

Быков А. В., Корневский Н. А., Пархоменко С. А., Хрипина И. И.  
Оптимизация ведения пациентов, страдающих критической ишемией нижних конечностей с учетом риска развития гангрены

#### Разное

Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г., Мартынович Т. В., Федотов Э. А.  
Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц

#### Эпидемиология и профилактика

Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Штрих А. Ю., Баланова Ю. А.  
Предгипертония в Красноярском крае: распространенность, взаимосвязь с социодемографическими и кардиометаболическими факторами риска

## Contents

### Editorial

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.  
Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity

### Original articles

#### Ischemic heart disease

13 Lyamina N. P., Karpova E. S.  
Concept of choosing of physical rehabilitation programs for patients with coronary artery disease

#### Acute coronary syndrome

20 Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A., Kruchinova S. V.  
Echo-cardiographic parameters for atrial fibrillation in combination with acute coronary syndrome in real clinical practice according to register of acute coronary syndrome in the Krasnodar region

#### Chronic heart failure

26 Noruzbaeva A. M., Kurmanbekova B. T., Osmankulova G. E.  
Identification of latent disorders of carbohydrate metabolism in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure of ischemic etiology

#### Valvular heart disease

32 Ryazanov A. S., Makarovskaya M. V., Kapitonov K. I., Kudryavtsev A. A.  
Prognostic value of left ventricular mass index in patients with mild and moderate aortic stenosis

#### Lower limb ischemia

38 Bykov A. V., Korenevsky N. A., Parkhomenko S. A., Khripina I. I.  
Optimization of management of patients with critical lower limb ischemia, allowing for risk of gangrene

#### Miscellaneous

45 Elkina A. Yu., Akimova N. S., Schwartz Yu. G., Martynovich T. V., Fedotov E. A.  
Vascular control parameters and gene polymorphism associated with cardiovascular risk in young and relatively healthy individuals

#### Epidemiology and prevention

52 Grinshteyn Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Shtrikh A. Yu., Balanova Yu. A.  
Prehypertension in the Krasnoyarsk Region: prevalence, correlation with sociodemographic and cardiometabolic risk factors

**Лечение сердечно-сосудистых заболеваний**

Барбараш О. Л., Жидкова И. И., Шибанова И. А., Иванов С. В., Сумин А. Н., Самородская И. В., Барбараш Л. С.

Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

**Исследования**

Драпкина О. М., Шутов А. М., Ефремова Е. В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия?

Низов А. А., Сучкова Е. И., Дашкевич О. В., Трунина Т. П.

Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области

**Мнение по проблеме**

Джиоева О. Н., Резник Е. В., Никитин И. Г. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний

Волкова Н. И., Давиденко И. Ю.

Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий

**Лекция**

Глезер М. Г., Асташкин Е. И.

Первичная ангиопластика и фармакоинвазивный подход в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

**Информация**

**Treatment of cardiovascular diseases**

58 Barbarash O. L., Zhidkova I. I., Shibanova I. A., Ivanov S. V., Sumin A. N., Samorodskaya I. V., Barbarash L. S.

The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting

**Research**

65 Drapkina O. M., Shutov A. M., Efremova E. V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms?

70 Nizov A. A., Suchkova E. I., Dashkevich O. V., Trunina T. P.

Cardiovascular comorbidity in the real clinical practice of an ambulatory physician. Comparative register research in the Ryazan region

**Opinion on a problem**

76 Dzhioeva O. N., Reznik E. V., Nikitin I. G. Differential diagnostics of syncopal conditions

84 Volkova N. I., Davidenko I. Yu.

The role of the general practitioner in the diagnostics of endocrine arterial hypertension

**Lecture**

94 Glezer M. G., Astashkin E. I.

Primary angioplasty and pharmaco-invasive strategies in the treatment of ST-elevated myocardial infarction

**Information**

104

# Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ. Москва, Россия

Снижение заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний (НИЗ) населения молодого и среднего возрастов ведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и, следовательно, росту численности населения, в большей степени, в старших возрастных группах. В то же время вероятность преждевременных смертей от НИЗ, от которых зависит величина ОПЖ, в значительной мере связана с уровнями доходов населения и затратами страны на здравоохранение на человека в год. Высокие уровни доходов и большие затраты на здравоохранение, >1 тыс. долл. США на человека в год, сопряжены с низкой, <10% вероятностью преждевременных смертей от НИЗ и высокими показателями ОПЖ — 80+ лет. Снижение вероятности преждевременных смертей от НИЗ ведет к сохранению человеческого капитала, увеличению доходов государств и, следовательно, появлению возможностей для создания условий сохранения здоровья населения и ведения здорового образа жизни, развития и использования

эффективных технологий профилактики и контроля НИЗ, т.к. социально-экономическое бремя этих болезней, с учетом современных демографических тенденций, будет только расти.

**Ключевые слова:** ожидаемая продолжительность жизни, неинфекционные заболевания, здоровый образ жизни, профилактика социально-значимых заболеваний, здоровое долголетие, человеческий капитал.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):5–12  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>

Поступила 29/03-2019

Получена рецензия 01/04-2019

Принята к публикации 02/04-2019



## Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The reduction of morbidity and mortality from noncommunicable diseases (NCDs) in young and middle-aged populations leads to an increase in life expectancy (LE) at birth and, consequently, to an increase in the population, to a greater extent, in the older age groups. At the same time, the probability of premature deaths from NCDs is largely related to the household income levels and health care expenditures per person.

With high levels of income and health care expenditures (more than \$1,000, per person per year) there is a low (less than 10% probability of premature deaths) from NCDs and high, 80+ years, rates of LE. Reducing the probability of premature deaths from NCDs leads to the preservation of human capital, increasing of government revenues and, consequently, possibility to provide for maintaining of public health, development and use of effective technologies for the prevention and control of NCDs.

**Key words:** life expectancy, noncommunicable diseases, healthy lifestyle, prevention of socially significant diseases, healthy longevity, human capital.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):5–12  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>

Maslennikova G. Ya. ORCID: 0000-0003-1447-2490, Oganov R. G. ORCID: 0000-0003-0875-0773.

**Received:** 29/03-2019 **Revision Received:** 01/04-2019 **Accepted:** 02/04-2019

АТЭС — Азиатско-Тихоокеанское Экономическое Сотрудничество, БП — болезни почек, БСК — болезни системы кровообращения, ВИЧ/СПИД — вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ДТП — дорожно-транспортные происшествия, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЗ — инфекционные заболевания, ИНДП — инфекции нижних дыхательных путей, МИ — мозговой инсульт, МНП — материнская, неонатальная смерти и смерть вследствие питания, НИЗ — неинфекционные заболевания, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, ПСИЗСБ — Партнерство Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию (Партнерство), ТБ — туберкулез, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦП — цирроз печени.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-69-09

e-mail: GMaslennikova@gnicpm.ru

[Масленникова Г. Я.\* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-1447-2490, Оганов Р.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-0875-0773].

## Введение

Современные демографические тенденции характеризуются снижением заболеваемости и смертности населения от ведущих причин в молодом и среднем возрастах, которые сопровождаются увеличением ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и, следовательно, увеличением численности населения, в большей степени, старших возрастных групп [1-4]. Следовательно, величина и скорость увеличения ОПЖ могут быть одними из основных индикаторов эффективности мер укрепления здоровья, профилактики и контроля социально-значимых заболеваний. Однако увеличение численности населения старших возрастных групп, в возрасте  $\geq 65$  лет, соответственно и естественным образом сопровождается ростом хронических заболеваний, в первую очередь, неинфекционных (НИЗ), нейродегенеративных (психических) и/или когнитивных расстройств, патологических состояний скелетно-мышечной системы. Более того, можно ожидать, что увеличение распространенности НИЗ среди населения старшего возраста будет сопровождаться мульти- и коморбидностью, т.е. одновременным присутствием патогенетически связанных и не связанных между собой нескольких НИЗ у одного пациента, что потребует изменения тактики лечебных и реабилитационных мероприятий. В связи с этим, было интересно сравнить показатели и скорость увеличения ОПЖ, а также факторы, влияющие на них у мужчин и женщин, проживающих в разных регионах мира. Согласно источникам мировых баз данных, в Африканском регионе, Юго-Восточной Азии и Восточно-Средиземноморском регионах ОПЖ ниже, чем в остальных регионах мира (таблица 1) [5-7]. За более чем 25-летний

период, с 1990 по 2016гг, ОПЖ увеличилась у мужчин и женщин во всех регионах мира. Однако скорость увеличения ОПЖ у мужчин и женщин, проживающих в Африканском регионе, регионах Юго-Восточной Азии и Восточно-Средиземноморского была выше, на  $\sim 10$  лет, чем в остальных регионах — Американском, Европейском и Западной части Тихого Океана, где ОПЖ увеличилась, в среднем, на 7 лет. При разделении стран по уровню доходов населения [8], показано, что и у мужчин, и у женщин ОПЖ увеличивается параллельно росту доходов стран. За период наблюдения ОПЖ увеличилась у мужчин и женщин всех стран на 5-8 лет, кроме стран с доходами ниже среднего уровня. В странах с доходами ниже среднего уровня показатели ОПЖ за этот же период практически не изменились. Следует также отметить, что существенные увеличения ОПЖ произошли не в конце прошлого, а в начале 21 века.

В настоящее время определены 14 основных причин смерти населения мира, которые разделены на три группы. В первую входят НИЗ, во вторую — инфекционные заболевания (ИЗ), материнская, неонатальная смерти и смерть вследствие питания (МНП), в третью — дорожно-транспортные происшествия (ДТП) [8-11]. Основные НИЗ представлены болезнями системы кровообращения (БСК), в частности ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговым инсультом (МИ), злокачественными новообразованиями органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и грудной железы, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), нейродегенеративными расстройствами — болезнью Альцгеймера, сахарным диабетом, циррозами печени (ЦП) и болезнями почек (БП). Из ИЗ

**Таблица 1**

Динамика ОПЖ при рождении в зависимости от региона и уровня доходов в 1990-2016гг (лет)

Регионы	Мужчины			Женщины		
	1990*	2000*	2016**	1990*	2000*	2016**
Африканский	49	49	59,6	52	52	62,7
Американский	68	70	73,8	74	77	79,8
Юго-Восточная Азия	58	61	67,9	59	63	71,3
Европейский	67	68	74,2	74	76	80,8
Восточно-Средиземноморский	59	61	67,7	61	64	70,7
Западная часть Тихого океана	68	70	75,0	71	74	78,9
Весь мир	61	63	69,8	65	68	74,2
Доход			2016***			2016***
Низкий	55	56	61,1	56	59	64,8
Ниже среднего	65	67	66,1	68	71	69,8
Выше среднего	64	65	73,1	72	73	77,6
Высокий	71	75	77,8	78	81	83,1

Примечание: \* — World health statistics 2008: 1.Health status indicators. 2.World health. 3.Health services — statistics. 4.Mortality. 5.Life expectancy. 6.Demography. 7.Statistics. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156359 8 (NLM classification: WA 900.1). Geneva: World Health Organization; 2008 [5]. \*\* — World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. ISBN 978-92-4-156558-5 Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [6]. \*\*\* — United Nation Division. World Population Prospects. 2017 Revision (2). <https://dataworldbank.org/indicator/SP.DYN.LEOO.FE.IN?Locations=XD> [7].

ДОХОД	ПРИЧИНЫ СМЕРТИ															
	НИЗ								ИЗ, МНП						ДТП	
	БСК		ЗН			БА	ХОБЛ	СД	БП	ЦП	ИНДП	ТБ	Д	ВИЧ/СПИД		М
	ИБС	МИ	ДП	ЖКТ	ГЖ											
Высокий	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
В/среднего	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Н/среднего	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Низкий	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

- НИЗ (неинфекционные заболевания): БСК (болезни системы кровообращения), среди которых ИБС (ишемическая болезнь сердца) и МИ (мозговой инсульт), ЗН (злокачественные новообразования), ДП (дыхательных путей), ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) и ГД (грудной железы), БА (болезнь Альцгеймера) – нейродегенеративные расстройства, ХОБЛ (хронические обструктивные заболевания легких), СД (сахарный диабет), БП (болезни почек) и ЦП (циррозы печени).
- ИЗ (инфекционные заболевания): ИНДП (инфекции нижних дыхательных путей), ТБ (туберкулез), Д (диарея), ВИЧ/СПИД (вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита), М (малярия) и МНП (материнская, неонатальная смерти и смерть вследствие питания).
- ДТП (дорожно-транспортные происшествия).

Рис. 1 Десять лидирующих причин смерти населения мира в зависимости от уровней доходов (2016г).

Примечание: Источники: World Bank List of Economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017. <http://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-end-lending-groups> [8], Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization, 2018 [9].

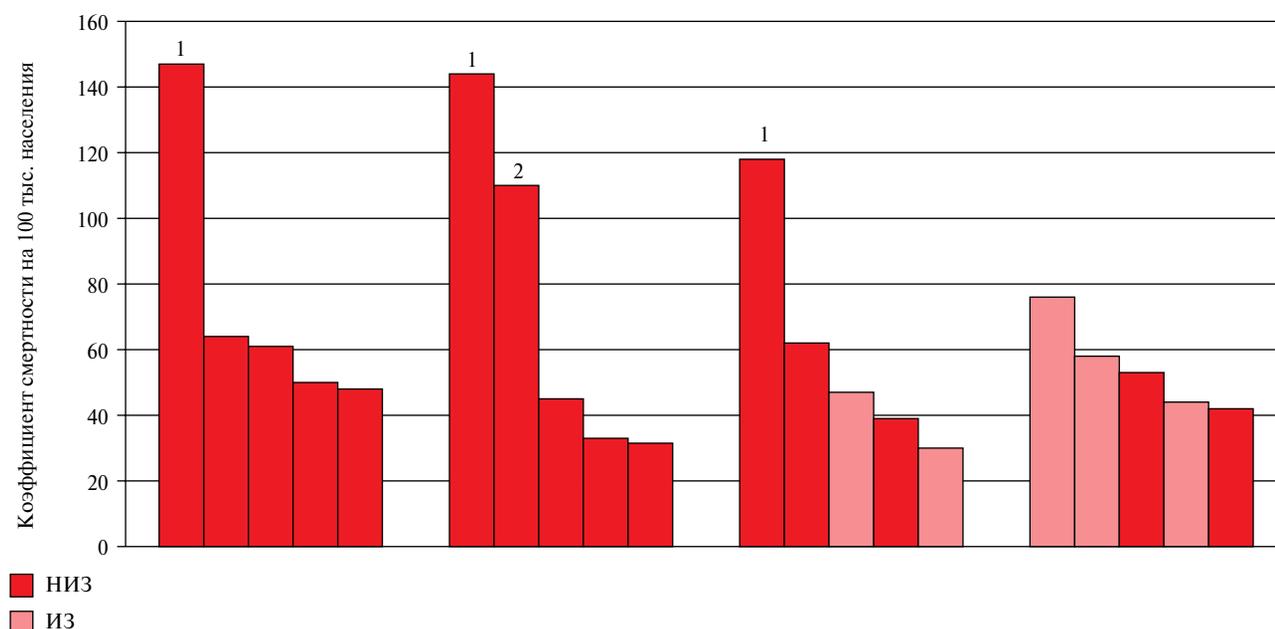


Рис. 2 Первые пять лидирующих причин смерти населения мира в зависимости от уровней доходов (2016г). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [11].

Примечание: 1 – ИБС, 2 – МИ, 3 – болезнь Альцгеймера, 4 – злокачественные новообразования органов дыхания, 5 – ХОБЛ, 6 – ИНДП, 7 – туберкулез, 8 – диарея, 9 – ВИЧ/СПИД.

в десятку лидирующих причин смерти вошли инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), туберкулез (ТБ), диарея, вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) и малярия. Все вышеперечисленные 14 причин смерти, в том или ином порядке, занимают первые 10 лидирующих позиций среди

причин смерти в странах, в зависимости от уровней доходов населения (рисунок 1). Во всех странах с высокими уровнями доходов и доходами выше среднего уровня в десятку лидирующих причин смерти вошли все перечисленные выше НИЗ, кроме ЦП и БП. БП вошли в число 10 лидирующих причин смерти населения только в странах с высокими

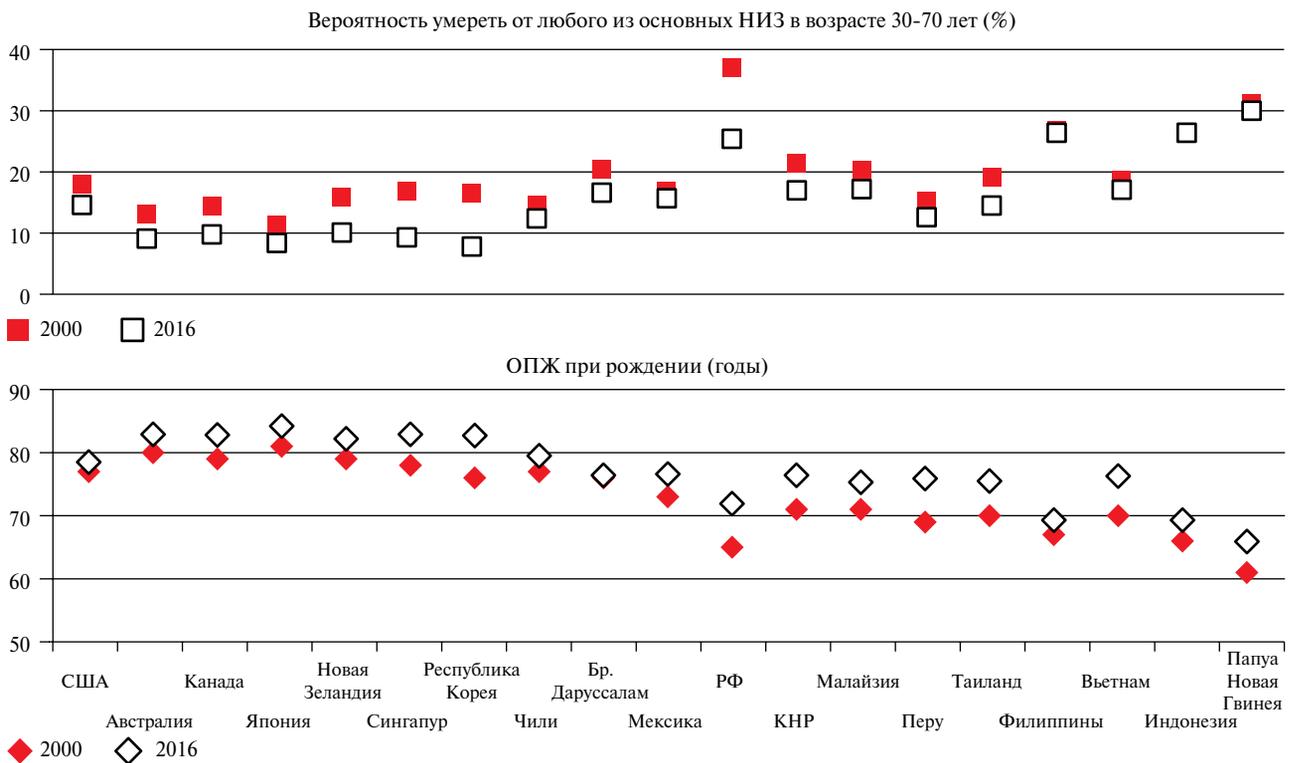


Рис. 3 Динамика вероятности умереть от любого из основных НИЗ в возрасте 30-70 лет и ОПЖ в экономиках АТЭС за период 2000-2016гг [12].

уровнями доходов населения. Кроме того, для этих стран значимы и ИНДП, а для стран с доходами населения выше среднего уровня также ДТП. Для стран с доходами ниже среднего уровня среди 10 лидирующих причин смерти при НИЗ — БСК, ХОБЛ, сахарный диабет, ЦП и БП; ИЗ — ИНДП, ТБ и Д; а также МНП и ДТП. Для стран с низкими уровнями доходов, лидирующими причинами смерти при НИЗ являются только БСК (ИБС и МИ), все ИЗ, МНП и ДТП. При этом 9 из 14 основных причин смерти населения всего мира, независимо от уровней доходов, занимают 5 лидирующих позиций. В то же время сами причины смертей, величины их коэффициентов стандартизованной смертности и порядок их расположения меняется в зависимости от доходов населения (рисунок 2). Для всех стран мира, независимо от уровней доходов, БСК (ИБС и МИ) входят в пятерку лидирующих причин смерти населения. В странах с высокими доходами и доходами выше среднего уровня все 5 лидирующих позиций занимают НИЗ, такие как БСК, болезнь Альцгеймера, злокачественные новообразования и ХОБЛ. В странах с уровнями доходов населения ниже среднего уровня и низкими доходами в пятерку лидирующих причин, помимо БСК, входят также ИЗ, такие, как ИНДП, ТБ, диарея и ВИЧ/СПИД.

Таким образом, во всех странах показатели ОПЖ и скорость ее увеличения определяются уровнем доходов и лидирующими причинами смерти. Среди причин высоких значений ОПЖ: высокие

уровни доходов и большой вклад основных НИЗ в смертность населения.

#### Вклад НИЗ в динамику ОПЖ населения отдельных регионов мира

Экономический уровень развития может определять структуру и показатели социально-значимых причин смерти, что впоследствии влияет на значения ОПЖ и скорость ее увеличения. В связи с этим было интересно сравнить все эти показатели и их динамику в экономиках Азиатско-Тихоокеанского Экономического Сотрудничества (АТЭС) и странах, входящих в Партнерство Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию (ПСИЗСБ) — далее Партнерство, которые могут отличаться географическим расположением и уровнями доходов этих экономик и стран, вкладом НИЗ в преждевременные смерти населения. НИЗ, как было показано ранее, занимают лидирующие позиции среди причин смерти населения во всех странах мира. Известно, что преждевременные смерти населения от НИЗ напрямую связаны с расходами населения на здравоохранение на человека в год [4]. В связи с этим целесообразно проанализировать показатели вероятности преждевременных смертей от основных НИЗ среди населения в возрасте 30-70 лет и величины ОПЖ, их динамику в экономиках АТЭС и странах ПСИЗСБ, в зависимости от уровней доходов и расходов на здравоохранение на человека в год. Экономики АТЭС были разделены на 4 группы по уровню доходов, а внутри каждой группы еще и по затратам на здравоохранение на человека

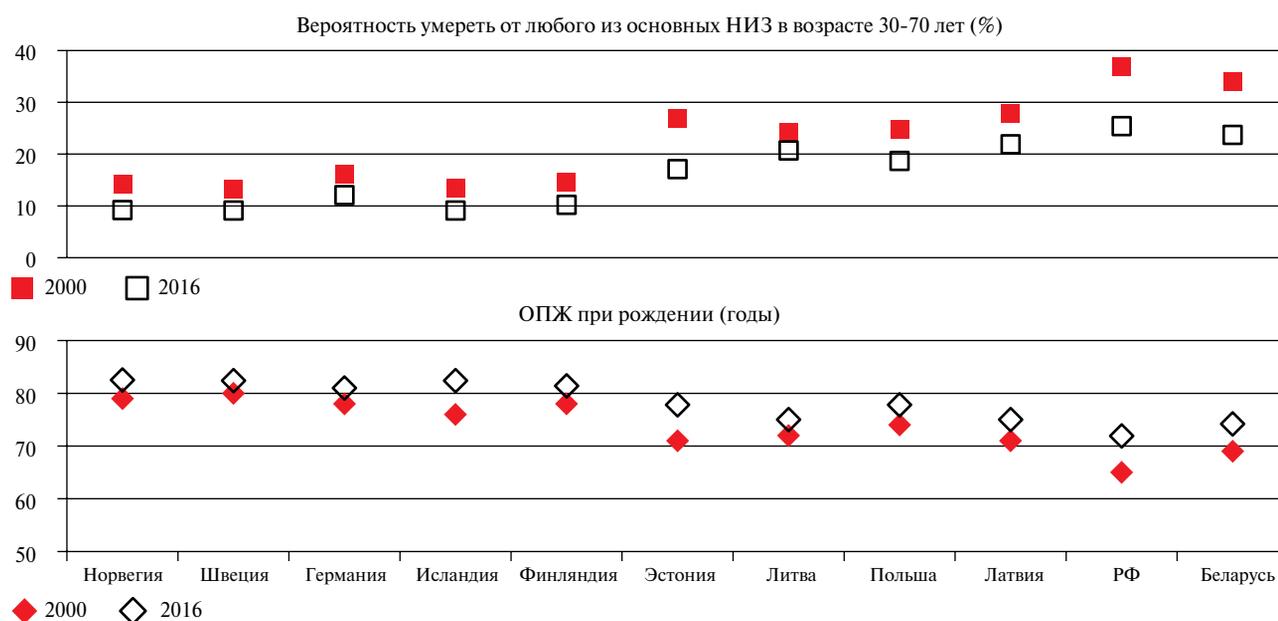


Рис. 4 Динамика вероятности умереть от любого из основных НИЗ в возрасте 30-70 лет и ОПЖ в странах ПСИЗСБ за период 2000-2016гг [12].

в долларах США, в порядке уменьшения их значений. В число стран с высокими уровнями доходов и, соответственно, с большими затратами на здравоохранение на человека в год вошли: США (9536), Австралия (4934), Канада (4508), Япония (3733), Новая Зеландия (3554), Сингапур (2280), Республика Корея (2013), Чили (1102) и Бруней Даруссалам (812), с доходами выше среднего уровня: Мексика (535), РФ (524), КНР (426), Малайзия (386), Перу (323) и Таиланд (217), с доходами ниже среднего уровня: Филиппины (127), Вьетнам (117), Индонезия (112) и Папуа Новая Гвинея (77). Следует отметить, что различия в затратах на здравоохранение внутри группы стран с высокими уровнями доходов достигали 10 раз, а в группах стран с доходами выше и ниже среднего уровня — более, чем в полтора раза. Показано, что в экономиках АТЭС наблюдается прямая зависимость между уровнями доходов и затратами на здравоохранение с вероятностью преждевременных смертей от НИЗ и величиной ОПЖ (рисунок 3). Следует отметить, что чем выше доходы населения и затраты на здравоохранение, тем меньше значения вероятности преждевременных смертей от основных НИЗ и, следовательно, выше показатели ОПЖ. За 16-летний период наблюдения, во всех экономиках АТЭС произошло снижение значений вероятности преждевременных смертей от НИЗ, что сопровождалось ростом ОПЖ, независимо от уровней доходов населения и расходов на здравоохранение. При этом, во всех экономиках с высокими уровнями доходов, кроме США, и большими затратами на здравоохранение вероятность преждевременных смертей от НИЗ составила  $\leq 10\%$ , а ОПЖ — 80+ лет. В экономиках с уровнями

доходов выше и ниже среднего уровня вероятность преждевременных смертей от основных НИЗ была  $> 10\%$ , а ОПЖ не достигала 80 лет. Низкие показатели ОПЖ в экономиках с доходами ниже среднего уровня можно объяснить тем, что среди социально-значимых и лидирующих причин смерти населения в основном присутствуют ИЗ, МНП смерти и смерти от ДТП, которые случаются, как правило, в детском, молодом и среднем возрастах, вследствие чего население не доживает до старшего возраста.

В странах, входящих в ПСИЗСБ, ситуация схожая с АТЭС (рисунок 4). Практически все страны, входящие в Партнерство, за исключением РФ и Республики Беларусь, относятся к группе стран с высокими уровнями доходов. РФ и Республика Беларусь входят в группу стран с доходами выше среднего уровня. Как и в АТЭС, различия в затратах на здравоохранение (в долларах США) между странами Партнерства с высокими уровнями доходов, такими как Норвегия (7464), Швеция (5600), Германия (4592), Исландия (4375), Финляндия (4005), Эстония (1112), Латвия (923), Польша (797) и Литва (784), также достигают 10 раз. А между странами с доходами выше среднего уровня, как РФ (524) и Республика Беларусь (352) — в полтора раза. В странах Партнерства, высокие уровни доходов населения и большие затраты на здравоохранения сопровождалось и более низкими значениями вероятности преждевременных смертей от НИЗ и более высокими показателями ОПЖ. Во всех странах, входящих в ПСИЗСБ, за 16-летний период произошло снижение значений вероятности преждевременных смертей от НИЗ и увеличение ОПЖ. Однако только

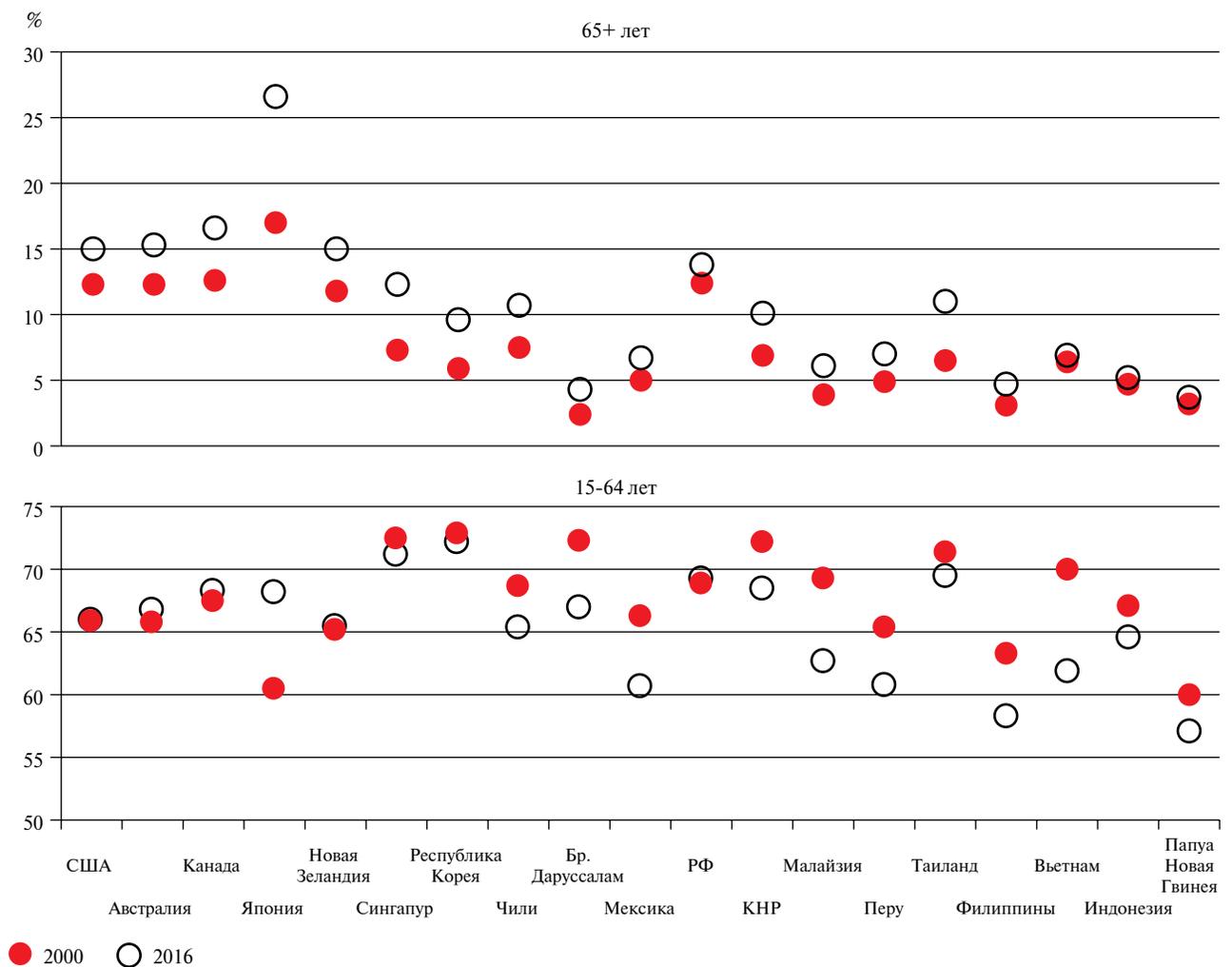


Рис. 5 Динамика процентного соотношения численности разных возрастных групп населения по отношению к общей численности населения экономик АТЭС [7].

те страны, у которых высокие доходы сопровождались и большими затратами здравоохранения на человека в год, т.е. >1000 долларов США на человека в год, достигли значений вероятности преждевременных смертей  $\leq 10\%$  и ОПЖ >80 лет.

Снижение вероятности преждевременных смертей и увеличение ОПЖ в течение 16-летнего периода начала 21-го века, сопровождалось также существенным увеличением процентного соотношения численности населения возрастной группы  $\geq 65$  лет к общей численности населения, как в экономиках АТЭС (рисунок 5), так и в странах, входящих в Партнерство (рисунок 6) [12]. В то время как процентное соотношение численности населения среднего возраста, 15-64 лет, к общей численности населения в большинстве случаев снижалось как в экономиках АТЭС, так и в странах, входящих в ПСИЗСБ.

Следует считать, что независимо от географического расположения стран, на величину ОПЖ и скорость ее увеличения значимо влияют такие факторы, как уровни доходов населения и затраты

на здравоохранение на человека в год. Чем выше уровни доходов населения и больше затраты на здравоохранение, тем больше показатели ОПЖ. Можно предположить, что высокие уровни доходов сопряжены с хорошими условиями для сохранения здоровья и ведения здорового образа жизни (ЗОЖ), а большие затраты на здравоохранение, >1 тыс. долларов США на человека в год, позволяют развивать и использовать эффективные технологии профилактики и контроля НИЗ.

Как было отмечено ранее, увеличение численности населения в старших возрастных группах может сопровождаться ростом хронических заболеваний, и, следовательно, увеличением финансовых затрат, обусловленных повышенным спросом на медицинское сопровождение соответствующих заболеваний и состояний: диагностику, лечение, профилактику, а также социальную адаптацию и реабилитацию пациентов. Снижение соответствующей финансовой нагрузки, в первую очередь на систему здравоохранения, возможно при продлении здоровых и активных лет жизни населения

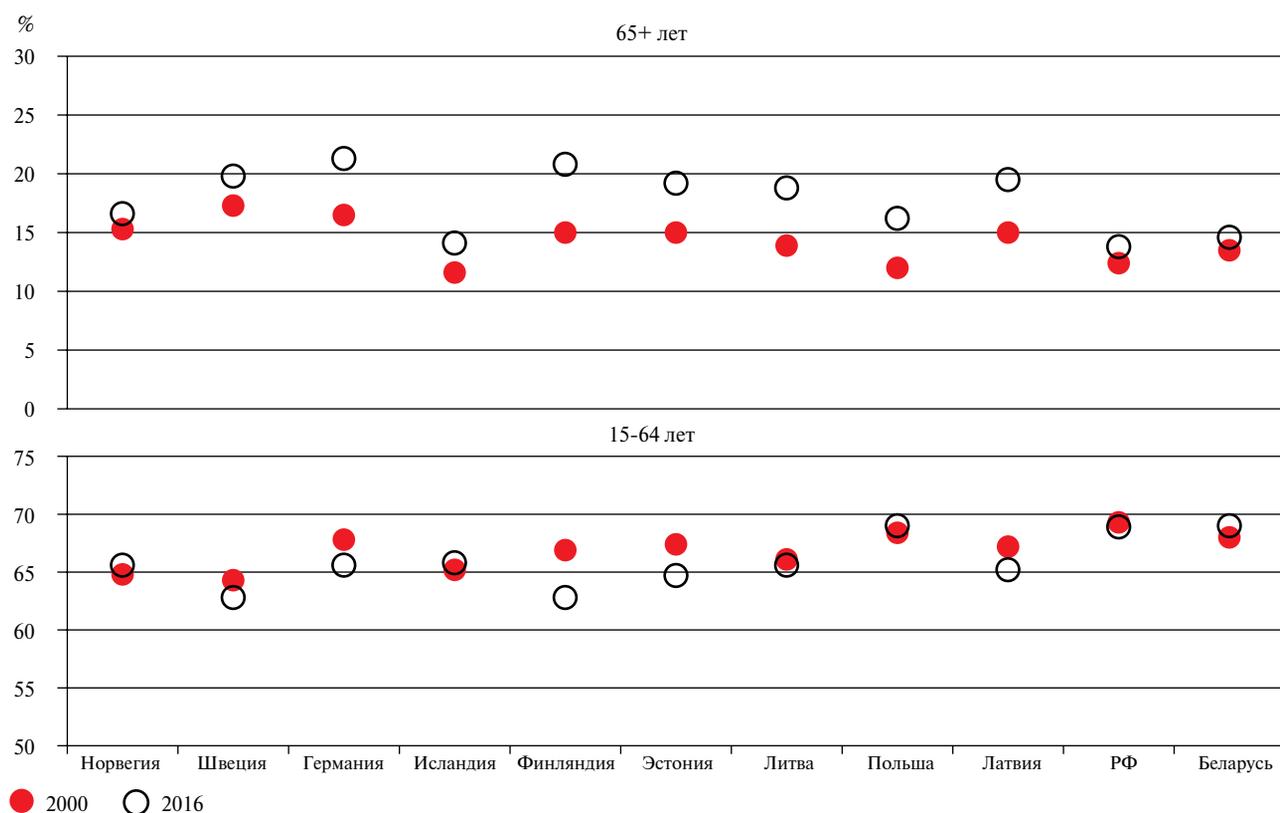


Рис. 6 Динамика процентного соотношения численности разных возрастных групп населения по отношению к общей численности населения стран ПСИЗСБ [7].

в течение всей жизни (жизненного цикла) и сохранении человеческого капитала, в т.ч. ответственного за рост благосостояния страны. В подтверждение этому, на рисунке 7 показано, что уменьшение потерянных лет (годов) потенциальной жизни в молодом и среднем возрастах (<70 лет) за счет снижения преждевременных смертей, ведет к сохранению человеческого капитала, и увеличению доходов государств и населения [13]. Поэтому для снижения социально-экономического бремени, связанного с увеличением численности населения и, следовательно, затрат на здравоохранение, необходимо создание условий для ведения ЗОЖ, проведения эффективных мер профилактики и контроля социально-значимых заболеваний, реабилитационной и социальной помощи на ранних этапах развития болезней. Для этого нужны достаточные государственные/частные инвестиции в здравоохранение, с учетом необходимых затрат на здравоохранение на человека в год, численности населения в целевых группах, распространенности острых и хронических заболеваний, необходимости и стоимости медицинского и социального обслуживания, лекарственного обеспечения и обеспечения необходимыми средствами медицинского назначения. При этом нужно понимать, что создание условий для ЗОЖ и проведения эффективных мер профилактики и контроля социально-значимых заболеваний на ранних этапах их развития, будет способ-

ствовать как сохранению человеческого капитала, способствующему росту благосостояния государств, так и увеличению здоровой, активной физически и умственно, продолжительности жизни — здоровому долголетию. Рекомендовано избегать определений “пожилой человек”, “старый человек”, “старение населения”. Во всех случаях использование этих терминов основано, в большей степени, на возрастных границах индивидуумов или групп людей, что может не соответствовать состоянию их здоровья, в отношении умственной, физиологической и физической состоятельности/активности. Длительность сохранения здоровья, возрастные границы начала и продолжительности патологического влияния одного или нескольких факторов на биологические и физиологические процессы в течение всей жизни, а также возможности управления или контроля этими процессами, в большей степени, индивидуальны.

### Заключение

Согласно источникам мировых баз данных, во всех странах мира происходит увеличение общей численности населения и, в большей степени, населения старшего возраста. Об этом свидетельствует увеличение как показателей ОПЖ, так и процентного соотношения численности населения старшего возраста по отношению к общей численности населения. Росту показателей и увеличению скоро-

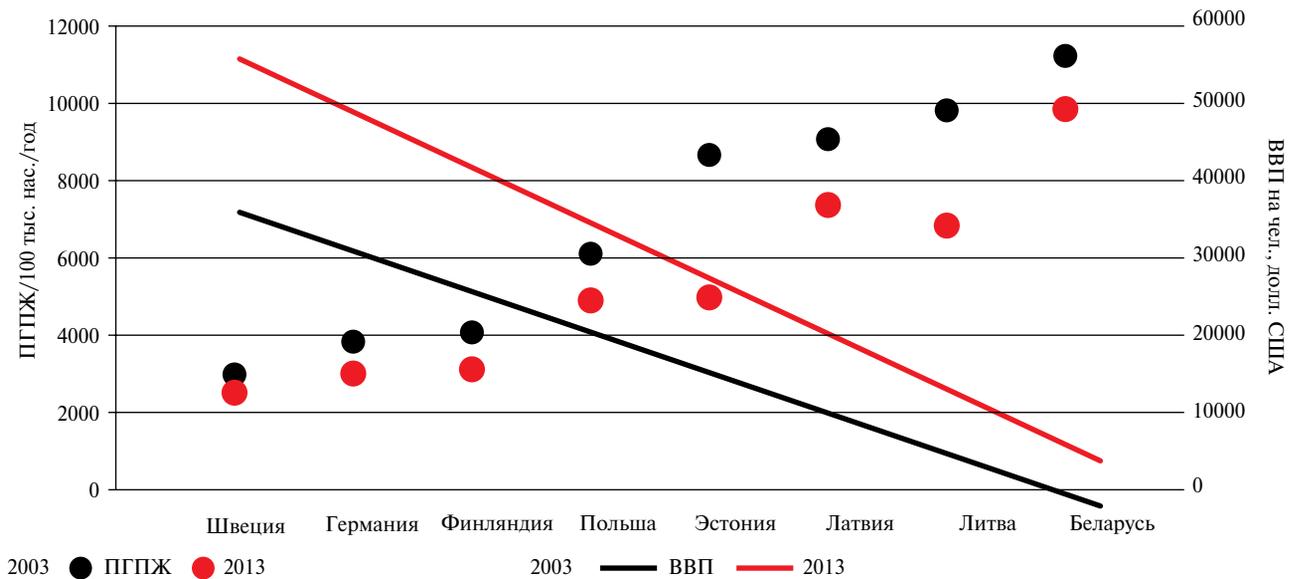


Рис. 7 Динамика потерь потенциальных лет (годов) жизни (ПГПЖ) и внутреннего валового продукта (ВВП) в странах ПСИЗСБ в 2003-2013гг.

Примечание: Источник: Maslennikova GYa. Report “Human capital losses and gains, and wealth of countries”. The 7th Annual EUSBSR Strategy Forum NDPHS Seminar “Where are we heading — wealthier and healthier in the decades to come, or just the opposite?” November 2016, Stockholm, Sweden [www.ndphs.org/?mtgs,wealthier\\_and\\_healthier](http://www.ndphs.org/?mtgs,wealthier_and_healthier) [13].

сти ОПЖ могли способствовать следующие причины:

- положительные изменения окружающей среды, благоприятно повлиявших на здоровье больших групп населения, а также на генетическую/семейную предрасположенность определенных категорий населения;
- создание (разработка) и использование доступных для большей части населения эффективных инновационных профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных и соци-

ально-адаптационных технологий по профилактике и контролю социально-значимых заболеваний, что способствовало существенному снижению предотвратимых смертей от таких заболеваний у лиц молодого и среднего возрастов;

- позитивное социально-экономическое развитие стран и рост благосостояния населения.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Vol.1, chapter 1,2., Eugene Braunwald, 8th ed.- Elsevier Inc., 2008. 624p. ISBN 978-1-4160-4160-1.
- Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. Bull World Health Organ. 2011;89:478-86. doi:10.2471/BLT.10.083766.
- Maslennikova GYa, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Non-communicable diseases in Asia-Pacific Economic Cooperation member economies: Opportunities for achieving the sustainable development goals by 2030. J Preventive Medicine. 2016;19(5):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Неинфекционные заболевания в экономиках азиатско-тихоокеанского экономического сотрудничества: возможности для достижения целей устойчивого развития к 2030г. Профилактическая медицина. 2016;19(5):4-9. doi:10.17116/profmed2016195.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other non-communicable diseases in the countries of the Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being: priorities and better prevention approaches. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):4-10. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в Партнерство Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
- World health statistics 2008: 1.Health status indicators. 2.World health. 3.Health services — statistics. 4.Mortality. 5.Life expectancy. 6.Demography. 7.Statistics. World Health Organization. ISBN 9789241563598 (NLM classification: WA 900.1). Geneva: World Health Organization; 2008.
- World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. ISBN 978-92-4-156558-5 Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- United Nation Division. World Population Prospects. 2017 Revision (2). <https://dataworldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.FE.IN?Locations=XD>.
- World Bank List of Economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017. <http://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-end-lending-groups>.
- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2018.
- 2019 The World Bank Group, All Rights Reserved. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS10>.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- GHO | World Health Statistics data Visualizations dashboard | Data Tables-Country Data. SDG Target 3.4 | Noncommunicable diseases and mental health. <http://apps.who.int/gho/data/view.sdg.3-4-data-ctry?lang=en>.
- Maslennikova GYa. Report “Human capital losses and gains, and wealth of countries”. The 7th Annual EUSBSR Strategy Forum NDPHS Seminar “Where are we heading — wealthier and healthier in the decades to come, or just the opposite?” November 2016, Stockholm, Sweden. [www.ndphs.org/?mtgs,wealthier\\_and\\_healthier](http://www.ndphs.org/?mtgs,wealthier_and_healthier).

## Концепт выбора эффективных программ физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца

Лямина Н. П.<sup>1,2</sup>, Карпова Э. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Саратов; <sup>2</sup>ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ. Москва, Россия

**Цель.** Определить целесообразность комплексного подхода на основе функциональных и биохимических маркеров к определению индивидуальной толерантности к физической нагрузке (ТФН), с целью выбора эффективной программы физической реабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включены 80 пациентов с ОКС↓ST, которым выполнена коронарная реваскуляризация. Через месяц после острого коронарного события и проведения ЧКВ пациентов приглашали для участия в программах кардиореабилитации, в т.ч. с включением физических тренировок (ФТ). С целью выбора программы физической реабилитации проводились общеклиническое обследование, оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при ОКС↓ST и индивидуальная ТФН. Индивидуальная ТФН оценивалась по результатам нагрузочного теста и биохимическим маркерам, характеризующим метаболические процессы при аэробных физических нагрузках. Нагрузочный тест выполняли на тредмиле «Marquette-Hellige 2000» (протокол Bruse). По результатам нагрузочного теста и биохимических маркеров пациентам рекомендовали дозированную ходьбу или назначали короткий курс ФТ с интенсивностью 60% от пороговой мощности.

**Результаты.** По окончании короткого цикла программ ФТ достоверно значимое увеличение минутного потребления кислорода (МПК) отмечено у 72,5%. Из оставшихся 27,5% пациентов, у 15,5% прирост МПК был достоверно незначимым, а у 12% МПК остался на исходном уровне. Анализ биохимических маркеров в динамике у этих пациентов демонстрировал устойчиво повышенные

значения, как в постангрузочный период, так и после завершения ФТ. Уровень мочевины и креатинина увеличился на 16,7% по сравнению с исходными постангрузочными показателями. Уровень креатинфосфокиназы уменьшился на 16-24% от постангрузочного. Уровень миоглобина составил 106,2±8,4 мкг/л vs исходного 90,2±6,2 мкг/л. Кроме того, общая продолжительность ФТ у этих пациентов была меньше заявленной и составила 1200 MET-мин.

**Заключение.** Таким образом, ориентируясь на исходный уровень МПК при определении тренирующей нагрузки не всегда можно получить ожидаемое повышение физической работоспособности. В этом случае оценка динамики изменений уровня биохимических показателей крови на проделанную мышечную работу позволяют диагностировать признаки перенапряжения под воздействием физических нагрузок, что дает возможность своевременно корректировать уровень тренировочной нагрузки.

**Ключевые слова:** физические нагрузки, толерантность к физическим нагрузкам, биохимические маркеры.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):13–19  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-13-19>

Поступила 25/05-2018

Рецензия получена 08/06-2018

Принята к публикации 06/08-2018



### Concept of choosing of physical rehabilitation programs for patients with coronary artery disease

Lyamina N. P.<sup>1,2</sup>, Karpova E. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov; <sup>2</sup>Moscow Department of Public Health Moscow Center for Research and Practice in Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine Russia. Moscow, Russia

**Aim.** To determine the feasibility of complex approach for the determination of individual tolerance to physical activity based on functional and biochemical markers, in order to choose an effective program of physical rehabilitation for patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** A prospective study included 80 patients with NSTEMI who underwent coronary revascularization. One month after the acute coronary event and conducting PCI, patients were invited to

participate in cardiac rehabilitation programs, including with the inclusion of exercise program. In order to select a program of physical rehabilitation, a general clinical examination, an assessment of the risk of cardiovascular complications in NSTEMI, and an individual tolerance to physical activity were carried out. Individual tolerance to physical activity was assessed by the results of a loading test and biochemical markers characterizing metabolic processes during aerobic exercise. A loading test was performed on the Marquette-Hellige 2000 treadmill (Bruse protocol). According to the results of the exercise test and

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (917) 213-83-72

e-mail: Ella.doc@rambler.ru

[Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, заместитель директора, <sup>2</sup>зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234, Карпова Э. С.\* — к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0869-2307].

biochemical markers, patients were recommended to controlled walking or prescribed a short course of exercises with an intensity of 60% of the threshold power.

**Results.** At the end of the short cycle of the exercise program, a significant increase of the minute oxygen consumption (MOC) was observed in 72,5%. In 15,5% of the remaining patients the increase of MOC was insignificant, and in 12% MOC remained at the initial level. The analysis of biochemical markers in the dynamics of these patients showed consistently elevated values. The level of urea and creatinine increased by 16,7% compared with baseline afterload parameters. The level of creatine phosphokinase decreased by 16-24% of the afterload data. Myoglobin level was  $106,2 \pm 8,4 \mu\text{g/l}$  vs baseline  $90,2 \pm 6,2 \mu\text{g/l}$ . In addition, the total duration of exercise programs in these patients was less than stated.

**Conclusion.** Thus, focusing on the initial level of the MOC in determining of load is not always possible to obtain the expected increase in physical

performance. In this case, the assessment of biochemical blood changes allows to determine signs of overstrain under the influence of physical exertion, which makes it possible to correct the level of load.

**Key words:** physical exercises, tolerance to physical activity, biochemical markers.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):13–19  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-13-19>

Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, Karpova E. S. ORCID: 0000-0003-0869-2307.

**Received:** 25/05-2018 **Revision Received:** 08/06-2018 **Accepted:** 06/08-2018

ДХ — дозированная ходьба, ИМ — инфаркт миокарда, КК — креатинкиназа, КФК — креатинфосфокиназа, КФТ — контролируемые физические тренировки, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МПК — минутное потребление кислорода, НТФН — низкая толерантность к физической нагрузке, ОКС↓ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СЖК — свободные жирные кислоты, УТФН — умеренная толерантность к физической нагрузке, ФА — физическая активность, ФН — физические нагрузки, ФР — физическая реабилитация, ФТ — физические тренировки, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

В настоящее время в рамках развития кардио-реабилитационных программ, отмечается тенденция к их индивидуализации, включению новых методик, расширению показаний для их назначения. В последние два десятилетия были использованы различные модели кардиореабилитации, в настоящее время Минздравом России (Приказ “Порядок организации медицинской реабилитации” № 1705н от 29 декабря 2012г) законодательно утверждена 3-х этапная система кардиореабилитации, которая осуществляется в соответствии с принципами этапности, непрерывности, мультидисциплинарности, обоснованности, индивидуализации [1].

Доминирующим компонентом в программах кардиореабилитации являются программы физической реабилитации (ФР). Доказано, что регулярные аэробные физические тренировки (ФТ) снижают сердечно-сосудистую смертность на 30%, смертность от всех причин на 20%, потребность в госпитализации на 60% и риск повторного инфаркт миокарда (ИМ) на 17% за год [1].

Положительное влияние ФТ на клиническое течение болезни объясняют их доказанными многочисленными позитивными эффектами: антиишемическим, антиатеросклеротическим, антитромботическим, антиаритмическим и психическим [2].

Однако формирование протективных эффектов ФР можно достичь при условии адекватности физических нагрузок (ФН) состоянию организма человека. Построение тренировочного процесса без оценки функционального состояния пациента, без учета резервов ведущих функциональных систем, особенностей энергетического потенциала в аэробных и анаэробных условиях мышечной деятельности, а также оценки психологической готовности, личностной мотивации пациентов может привести

не только к снижению протективных эффектов ФН, но и возникновению патологических состояний.

В этой связи при планировании программ ФР и выборе оптимальных нагрузок необходимо знать уровень индивидуальной физической активности (ФА) и толерантности к ФН (ТФН). Однако ряд исследований показал, что оценка ФА по опросникам является субъективным методом и не дает реальную ее оценку, т.к. существует ряд факторов, которые могут исказить достоверность результатов: необъективная оценка пациентом индивидуальной ФА или недооценка и переоценка функциональных возможностей при выполнении нагрузочного теста [3].

Не всегда хорошая переносимость нагрузочного теста пациентом, отражает степень ее соответствия состоянию организма и уровню его подготовленности. В этом случае существуют информативные биохимические показатели крови, изменение которых происходит под воздействием ФН и зависит от степени тренированности, объема выполненных ФН, их интенсивности, что дает возможность реально оценить физическое состояние пациента, его адаптацию к ФН. Поэтому наряду с оценкой ФА и ТФН, вполне обоснованным является введение в реабилитационную модель определение биохимических маркеров, наиболее информативных для определения степени ФН и утомляемости.

В программах ФР больных ишемической болезнью сердца используются умеренные ФН, которые характеризуется практически полным аэробным энергообеспечением [4]. Существует значительное число показателей, используемых для выявления уровня аэробного механизма преобразования энергии. Наиболее информативными и доступными для определения в клинической практике являются: креатинин, мочевины, свободные жирные кислоты (СЖК), креатинфосфокиназа

(КФК), миоглобин, которые являются основными биохимическими показателями при аэробных ФН и достоверно свидетельствует об ответе организма на аэробную ФН. Все они проверены практикой спортивной медицины и обладают достаточной информативностью [4].

Таким образом, при разработке программы ФТ необходимо учитывать исходную физическую тренированность, особенности метаболических процессов в аэробных и анаэробных условиях мышечной деятельности, в отсутствие чего не происходит формирования протективных эффектов ФН, более того возможно возникновение неблагоприятных состояний.

Цель — определить целесообразность комплексного подхода на основе функциональных и биохимических маркеров к определению индивидуальной ТФН, с целью выбора эффективной программы ФР у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

## Материал и методы

В проспективное, клиническое исследование включены пациенты, поступившие в стационар с диагнозом ОКС↓ST, которым показано ЧКВ. Через 1 мес. после острого коронарного события и проведения процедуры эндоваскулярного вмешательства пациентов приглашали для участия в программы кардиореабилитации, в т.ч. с включением ФТ.

Критериями включения в исследование являлись: пациенты с ОКС↓ST в возрасте 53-65 лет, которым была выполнена коронарная реваскуляризация, не имеющие периферического атеросклероза с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) >0,9, возможностью выполнения нагрузочного теста и участия в программах ФР.

Критерии исключения: острый ИМ с подъемом сегмента ST, неконтролируемая артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, фракция выброса <49%, клинически значимые нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, тяжелые цереброваскулярные и сопутствующие заболевания, поражение опорно-двигательного аппарата, сниженная когнитивная функция, ЛПИ <0,9.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследуемую группу вошли 60 пациентов с нестабильной стенокардией и 20 пациентов с не-Q ИМ. По данным коронароангиографии, проведенной до процедуры ЧКВ, все пациенты имели многососудистое поражение. Число пораженных коронарных артерий в среднем составило  $3,2 \pm 0,2$  сосуда. Из них 26,25% (n=21) пациентов выполнено ранее инвазивное вмешательство (до 24 ч), 52,5% (n=42) проведено инвазивное вмешательство с задержкой (до 72 ч), и 21,25% (n=17) пациентов подверглись плановой ЧКВ после полной клинической стабилизации состояния в течение 1 мес. от момента острого коронарного события. В процентном соотношении по половой принадлежности: 72,5% мужчин (n=58) и 27,5% женщин (n=22). Из них 45% пациентов выполнена пол-

ная реваскуляризация, у 55% пациентов с многососудистым поражением выбрана тактика поэтапной реваскуляризации (таблица 1).

С целью выбора программы ФР проводились общеклиническое обследование, оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при ОКС↓ST и индивидуальной ТФН. Индивидуальная ТФН оценивалась по результатам нагрузочного теста и биохимическим маркерам, характеризующих метаболические процессы при аэробных ФН.

Нагрузочный тест проводили на тредмиле "Marquette-Hellige 2000" (протокол Bruce) с оценкой следующих показателей: продолжительность нагрузки (мин), минутный уровень потребления  $O_2$  (МПК) (мл/кг/мин), максимальная частота сердечных сокращений (уд./мин), уровень депрессии ST (мВ), количество отведений ЭКГ с депрессией ST  $\geq 0,1$  мВ.

В качестве тестирующих биохимических показателей использовали количественное определение в сыворотке крови: креатинина, мочевины, СЖК, креатинкиназа (КК), миоглобина. Забор крови осуществлялся за 60 мин до нагрузочного тестирования и через 24 ч после его завершения. В последующем определение вышеобозначенных биомаркеров проводилось у пациентов, включенных в программу выполнения умеренных контролируемых ФТ (КФТ) через 1 сут. после завершения цикла тренировок.

Учитывая, что повышение миоглобина в крови может свидетельствовать не только об утомлении и повреждении скелетной мускулатуры, но и повреждении клеток миокарда, то дифференцирование "сердечного" изоформа миоглобина от скелетного определялось кинетикой его при ИМ, кроме того для подтверждения или исключения острого ИМ, миоглобин определялся в комплексе с другими, более специфичными для ИМ ферментами. С этой целью после проведения первой ФТ определялся уровень тропонинов, КК МВ (СК-МВ), натрийуретического пептида и маркеров ишемии миокарда.

Все биохимические исследования осуществлялись на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания) энзиматическим кинетическим или коллометрическим методом с помощью наборов DiaSys (Германия). Референтные значения составляли принятые производителями биохимических наборов нормы с учетом возрастных изменений. Верхняя граница нормы для креатинина составляла 120 мкмоль/л, мочевины 8,3 ммоль/л, КК 172 ед./л. Норма миоглобина составляла 92 мкг/л, верхняя граница нормы СЖК — 0,4 ммоль/л.

Таблица 1

Исходная клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Количество (n=80)
Возраст, годы	53,9±8,2 лет
Нестабильная стенокардия, n	60 (75%)
Не Q-ИМ, n	20 (25%)
Среднее число пораженных коронарных артерий у одного больного до ЧКВ, n	3,2±0,4
Полная реваскуляризация, %	45
Симптомы дискомфорта в груди после ЧКВ, %	30
Безболевая ишемия миокарда после ЧКВ, %	35

По результатам нагрузочного теста, пациентам с низкой ТФН (НТФН), повышенным уровнем биохимических маркеров утомляемости и высоким риском по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) рекомендовали дозированную ходьбу (ДХ) с частотой не менее 3 раз/нед., продолжительностью 45-60 мин в течение 3 мес. Оптимальный темп ДХ определяли по формуле:  $P = 0,029X + 0,124Y + 72,2$ , где X — пороговая мощность нагрузки (кгм/мин), Y — частота сердечных сокращений на высоте нагрузки. За величину X принимали мощность последней ступени нагрузки, если больной выполнял ее  $\geq 1$  мин при отсутствии признаков непереносимости. В том случае, если нагрузка последней ступени выполнялась  $< 1$  мин, в качестве величины X использовалась нагрузка предыдущей ступени. Оптимальный темп ДХ пациенты контролировали с помощью цифрового шагомера Beurer AS80 (GmbH, Германия).

Пациентам с умеренной ТФН (УТФН), нормальным уровнем биохимических маркеров и умеренным или низким риском по шкале GRACE через 1 сут. после проведения нагрузочного теста назначался курс ФТ с интенсивностью 60% от пороговой мощности. КФТ выполняли 3 раза/нед. на беговой дорожке "АТЕМІ", интенсивностью 60% от пороговой мощности в количестве 10 ежедневных занятий, общей продолжительностью 1800 MET-мин. Показатель общей продолжительности ФТ использовался также для оценки эффективности цикла ФТ и приверженности к их выполнению.

По окончании короткого цикла (10 КФТ) ФТ пациентам было проведено повторное нагрузочное тестирование и биохимический контроль показателей.

Пациентам назначалась терапия согласно стандартам оказания помощи при ОКС $\downarrow$ ST, включающая  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол 2,5-10 мг/сут.); двухкомпонентную антиагрегантную терапию — аспирин 100 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут., ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — периндоприл 5-10 мг/сут. / зокордис 15-30 мг/сут., гиполипидемические препараты — симвастатин 40 мг/сут.

Завершили исследование 73 (91,2%) пациента, 7 пациентов выбыли из исследования по причине плохой переносимости ФТ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft). Показатели были представлены в виде средних  $\pm$  среднеквадратичное отклонение (M $\pm$ SD). Распределение показателей подчинялось критериям нормального, для вычисления достоверных изменений при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Перед началом нагрузочного тестирования у всех пациентов осуществлялся забор крови на биохимические маркеры, которые высоко коррелируют со степенью ФН и тренированностью пациента. Исходно показатели концентрации мочевины, креатинина, миоглобина, КК и СЖК не выходили за пределы референсных значений.

После нагрузочного тестирования у 72% пациентов определялся умеренный уровень физической

работоспособности, характеризующийся уровнем МПК —  $17,6 \pm 2,8$  мл/кг/мин, продолжительностью ФН —  $364 \pm 22$  с, периодом восстановления —  $385 \pm 32$  с и максимальной ЧСС —  $118 \pm 12$  уд./мин.

Оставшиеся 28% пациентов продемонстрировали низкий уровень физической работоспособности.

При повторном заборе крови через 24 ч после нагрузочного тестирования у пациентов с НТФН средний показатель мочевины составил  $9,2 \pm 5,4$  ммоль/л vs исходного 7,9 ммоль/л, из них у 13% обследуемых повышение концентрации мочевины составило 26-30% от исходного уровня. В группе с УТФН уровень мочевины повысился, но остался в пределах нормы и составил  $8,9 \pm 3,4$  ммоль/л. Уровень креатинина в группе НТФН составил  $139 \pm 0,4$  мкмоль/л, исходно  $128 \pm 0,2$  мкмоль/л, при этом у 5% пациентов наблюдалось достоверно значимое повышение уровня креатинина до 146-155 мкмоль/л. В группе УТФН уровень креатинина составил  $118 \pm 0,2$  мкмоль/л. Уровень КК после тестирующей нагрузки в группе НТФН уменьшился на 26,5%, в группе УТФН на 45,4%.

Анализ уровня миоглобина показал, что в 53,4% случаев у пациентов с НТФН значения миоглобина после нагрузочного тестирования находились на уровне выше исходного на 35-40%. У пациентов с УТФН уровень миоглобина повысился на 12,5%, из них в 17,5% случаев уровень миоглобина превысил нормальное значение на 26-32% от исходного. Концентрация СЖК у пациентов с НТФН увеличилась до  $0,52 \pm 0,05$  ммоль/л vs исходного  $0,28 \pm 0,02$  ммоль/л, у пациентов с УТФН уровень СЖК составил  $0,38 \pm 0,04$  ммоль/л (таблица 2).

Таким образом, полученные данные показывают, что пациенты, у которых в ходе нагрузочного теста определена НТФН, имеют также повышенный уровень биохимических маркеров утомляемости, что свидетельствует о плохой переносимости аэробной ФН, это и определило выбор ДХ как наиболее эффективной программы ФР для этих пациентов.

Пациенты с УТФН и нормальными биохимическими показателями включены в цикл коротких КФТ умеренной интенсивности, по окончании которого проведено повторное нагрузочное тестирование.

Достоверное увеличение МПК получено у 72,5% пациентов и составило  $18,9 \pm 3,5$  мл/кг/мин, по сравнению с исходным уровнем  $17,6 \pm 2,8$  мл/кг/мин ( $p < 0,05$ ). Продолжительность нагрузки к 10 КФТ увеличилась до  $394 \pm 22$  vs исходной  $364 \pm 22$  с ( $p < 0,05$ ). При анализе динамики биохимических маркеров у этих пациентов получено, что средний уровень мочевины и креатинина достоверно уменьшился на 12,5% и 10,3% по сравнению с исходными постнагрузочными показателями. Уровень КК после цикла тренировок достоверно значимо умень-

Таблица 2

Биохимические показатели крови до начала и после нагрузочного тестирования

Показатели	До нагрузочного тестирования (n=80)	После нагрузочного тестирования (n=80)	
		НТФН	УТФН
Мочевина (ммоль/л)	7,9±3,12	9,2±5,4	8,9±3,4
Креатинин (мкмоль/л)	128±0,2	139±0,4	118±0,2
КК (Ед/л)	146±1,52	107,4±3,4	79,7±1,44*
Миоглобин (мкг/л)	86,2±7,2	116,2±5,4*	96,2±4,2
СЖК (ммоль/л)	0,28±0,02	0,52±0,05*	0,38±0,04

Примечание: \* —  $p < 0,05$  достоверность различий с исходными значениями.

Таблица 3

Результаты нагрузочного теста на тредмиле в группе КФТ

Показатель	Исходно	Через 10 КФТ
Продолжительность фазы нагрузки, с	364±22	394±22*
Максимальный уровень потребления $O_2$ , мл/кг/мин	17,6±2,8	18,9±3,5*
Продолжительность восстановления сегмента ST, с	385±32	378±29
Максимальная депрессия сегмента ST, мВ	-0,24±0,1	-0,16±0,2
Число отведений с депрессией сегмента ST, п	3,2±0,3	2,3±0,2*
Максимальная ЧСС, уд./мин	118±12	112±10

Примечание: \* —  $p < 0,05$  достоверность различий с исходными значениями.

шился у 59% пациентов и был меньше на 36-44% от постнагрузочного. Уровень миоглобина после завершения тренировочного цикла не превышал нормальных значений и составил 88,2±8,4 мкг/л.

Показатель общей продолжительности ФТ составил 1800 МЕТ-мин, что соответствовало установленному времени тренировки.

Из оставшихся 27,5% пациентов, у 15,5% прирост МПК был достоверно незначимым, а у 12% уровень МПК остался на исходном уровне не больше 17,6±2,8 мл/кг/мин, уменьшилась продолжительность ФН (352±16 с) одновременно с увеличением периода восстановления до 392±26 с и максимальной ЧСС 120±5 уд./мин. Уровень мочевины и креатинина у этих пациентов увеличился на 16,7% по сравнению с исходными постнагрузочными показателями. Уровень КК уменьшился на 16-24% от постнагрузочного. Уровень миоглобина составил 106,2±8,4 мкг/л vs исходного 90,2±6,2 мкг/л. Анализ уровня миоглобина в динамике у этих пациентов демонстрировал устойчиво повышенные значения как в постнагрузочный период, так и после завершения тренировок. Кроме того, общая продолжительность ФТ у этих пациентов была меньше заявленной и составила 1200 МЕТ-мин (таблица 3).

Завершили исследование 73 (91,2%) пациента, 7 пациентов вышли досрочно из исследования по причине плохой переносимости ФН, более в икроножных мышцах. При определении биохимических показателей после выхода из исследования у этих пациентов диагностировано 2-кратное повышение уровня миоглобина.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая сердечно-сосудистых собы-

тий, уровень маркеров безопасности после проведения первой ФТ не превышал референсных значений.

### Обсуждение

Хорошо известны кардиопротективные эффекты ФР у больных ишемической болезнью сердца [5]. Однако получить планируемый кардиопротективный эффект при использовании ФН возможно при условии правильного отбора пациентов в программы ФР и выбора адекватной физической нагрузке состоянию пациента тренирующей нагрузки.

ФН создают необходимый метаболический фон, обеспечивающий формирование биологических и функциональных изменений для формирования определенного тренировочного и последующих кардиопротективных эффектов [6].

Ориентируясь на уровень МПК при определении тренирующей нагрузки не всегда можно получить ожидаемое повышение физической работоспособности. Существует ряд субъективных и объективных причин, которые могут исказить достоверность результатов нагрузочного тестирования. Известно, что применение нагрузок одинакового объема и интенсивности приводит к росту функциональных возможностей лишь у 30-40% тренирующихся — у тех, для кого нагрузка оказалась оптимальной. Для более тренированных эти ФН не эффективны, а для недостаточно подготовленных — неадекватны и ведут к переутомлению.

В этом случае изменение уровня биохимических показателей крови на проделанную мышечную работу дает возможность более точно судить

об адаптационных процессах, протекающих в организме пациента и степени его тренированности. Оценка биохимических изменений на этапе нагрузочного тестирования позволяет диагностировать признаки перенапряжения и своевременно корректировать выбранный уровень тренировочной программы.

С этих позиций в настоящем исследовании пациентам с НТФН и повышенным уровнем биохимических маркеров утомления в качестве метода ФР назначена ДХ, т.к. назначение ФН, превышающих функциональные возможности пациента, приведет к перенапряжению и отсутствию формирования кардиопротективных эффектов в долгосрочных программах ФР. Через несколько месяцев регулярных занятий ДХ следует ожидать надежный положительный результат. При улучшении функциональных возможностей пациентов, увеличении ТФН можно переходить к ФН умеренного уровня.

Пациентам с УТФН и нормальными биохимическими показателями назначен короткий цикл умеренных КФТ. По завершению цикла тренировок у 72,5% пациентов отмечено повышение показателя МПК на 6,8% от исходного, показатели, характеризующие ишемию миокарда, продемонстрировали уменьшение максимальной депрессии сегмента ST на 12,4% и числа отведений с депрессией сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ на 2,3%, увеличилась продолжительность фазы нагрузки, уменьшилось время восстановления сегмента ST до исходного уровня.

Однако у 27,5% пациентов после завершения курса КФТ достоверного прироста МПК не отмечалось, а у 10% из них уровень МПК остался на прежнем уровне. Анализ динамики биохимических маркеров в период восстановления после нагрузочного тестирования показал, что они имели повышенный уровень миоглобина. Повышение концентрации миоглобина в постнагрузочном периоде и после завершения короткого цикла тренировок в отсутствие повышения кардиоспецифических ферментов ИМ свидетельствует о неадекватности уровня ФН функциональным возможностям пациента, что проявляется утомлением или повреждением скелетной мускулатуры. Это объясняется тем, что скелетные мышцы обеспечивают двигательную активность организма и вполне понятно, чем лучше мышцы подготовлены к выполнению ФН, тем меньше вероятность их повреждения. Если клетка периодически не получала больших ФН, она детренируется и на нормальный раздражитель дает пониженную функцию и возникновение ферментемии в качестве адаптивной реакции в ответ на изменение условий. Субъективно это ощущается как дискомфорт и чувство тяжести в ногах, чувство распирания и тянущей боли в икроножных мышцах. Соответственно данное состояние приводит к сни-

жению продолжительности ФТ и не приводит к повышению ТФН.

Следует отметить, что в 53,4% случаев у пациентов с НТФН, которым была рекомендована ДХ, значения миоглобина после тестирования превышали исходный уровень на 55-60%, что подтверждает низкий уровень адаптации и несоответствие функциональных возможностей организма ФН.

Оценивая уровень миоглобина, можно спрогнозировать приверженность пациента к участию в программах ФР. В представленном исследовании те пациенты, которые досрочно вышли из исследования и мотивировали свой отказ дискомфортом в икроножных мышцах, имели повышенный уровень миоглобина. Поэтому определение уровня миоглобина является важным не только в оценке физической работоспособности, но и имеет прогностическую ценность в оценке приверженности участию в программах ФР.

Анализ уровня КК показал, что пациенты с УТФН имели достоверно значимое снижение показателя КК, чем пациенты с НТФН как в постнагрузочный период, так после окончания цикла тренировок. Уменьшение уровня КК свидетельствует о высоких адаптивных способностях и тренированности организма, т.к. под влиянием ФН в скелетных мышцах увеличивается КФК механизм энергообразования, повышается концентрация КК и активность фермента КФК, участвующего в ресинтезе аденозинтрифосфата. Активность КК в сыворотке крови является информативным маркером функционального состояния мышечной ткани и широко используется в мониторинге тренировочного процесса.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что выбор тренирующей нагрузки в программах ФР только на основе оценки показателей нагрузочного теста не является универсальным, существует ряд факторов, которые могут повлиять на достоверность результатов нагрузочного тестирования. Как результат, долгосрочные программы ФР не приводят к формированию кардиопротективных эффектов.

В этой связи биохимические показатели, которые высоко коррелируют со степенью ФН и тренированностью пациента могут служить маркерами функциональной подготовленности и физической работоспособности пациента. Поэтому биохимические изменения должны учитываться при выборе тренирующей нагрузки в программах кардиореабилитации. Неадекватные ФН приводят к снижению протективных эффектов ФН и возникновению патологических состояний.

## Заключение

Необходимость ФР в программах кардиореабилитации доказана множеством научных исследований. Рациональные, адекватные возрасту и состоя-

нию человека ФН оказывают разносторонние положительные кардиопротективные эффекты. Неадекватный выбор ФН сопровождается недостаточным или избыточным напряжением компенсаторных механизмов, затруднением восстановительных процессов, медленным развитием тренированности и отсутствием формирования кардиопротективных эффектов ФН. В определении уровня тренирующей нагрузки универсальным считается тест с ФН, однако не менее значимым является биохимический мониторинг ФН, который значительно дополняет и расширяет возможности оценки функционального состояния организма, степень его тренирован-

ности и адекватности реакции на предъявляемую ФН особенно при выборе программ ФР.

Поэтому включение в реабилитационную модель, помимо оценки ТФН, опросников клинического статуса, панели информативных биомаркеров дает возможность правильного отбора больных для кардиотренировок, приводит к оптимизации тренировочного процесса с целью получения максимального кардиопротективного эффекта.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Bubnova MG, Aronov DM, Bojcov SA. Guidelines. Providing physical activity to citizens with health restrictions. *CARDIOCOMATIKA* 2016;1(7):5-50. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *CARDIOCOMATIKA*. 2016;1(7):5-50.
2. Aronov DM, Bubnova MG, Krasnickij VB. New approaches to rehabilitation and secondary prevention in patients who underwent acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of an electrocardiogram. *Kardiologija*. 2015;12:125-32. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2015;12:125-32. doi:10.18565/cardio.2015.12.125-132.
3. Lyamina NP, Razborova IB, Nosenko AN. Hypodinamy in patients with ischemic heart disease and physical training in its correction. *Klinicist*. 2012;2:17-22. (In Russ.) Лямина Н.П., Разборова И.Б., Носенко А.Н. Гиподинамия у больных ишемической болезнью сердца и физические тренировки в ее коррекции. *Клиницист*. 2012;2:17-22.
4. Mironova SP, Polyayeva BA, Makarova GA. Sports medicine: the national leadership. М.: GEHOTAR-Media, 2012. 1184 s. (In Russ.) Миронова С.П., Поляева Б.А., Макарова Г.А. Спортивная медицина: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1184 с. ISBN 978-5-9704-2232-8.
5. Lyamina NP, Nosenko AN, Razborova IB. Cardioprotective effect of physical rehabilitation in patients with dystolic dysfunction of ischemic genesis who underwent percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):415-9. (In Russ.) Лямина Н.П., Носенко А.Н., Разборова И.Б. Кардиопротективный эффект физической реабилитации у пациентов с дистolicкой дисфункцией ишемического генеза, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):415-9. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-415-419.
6. Samsonov AV. Hypertrophy of skeletal muscle of man: monograph; SPb.: Nacional'nyj gos. un-t fiz. Kul'tury, sporta i zdorov'ya im P.F. Lesgafta, 2011. 203 s. (In Russ.) Самсонов А.В. Гипертрофия скелетных мышц человека: монография; СПб.: Национальный гос. ун-т физ. культуры, спорта и здоровья им П.Ф. Лесгафта, 2011. 203 с. ISBN: 978-5-905064-25-8.

## Эхокардиографические показатели при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю

Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Порханов В. А., Кручинова С. В.  
ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая Клиническая больница № 1  
им. проф. С. В. Очаповского. Краснодар, Россия

**Цель.** Оценка у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров, а именно размера левого предсердия (ЛП), толщины стенки левого желудочка (ТС ЛЖ), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), величины систолического давления в легочной артерии (СДЛА), а также оценка коронарного субстрата по данным коронароангиографии (КАГ) и определение связи между величиной ФВ ЛЖ и коронарным субстратом.

**Материал и методы.** Из регистра ОКС по Краснодарскому краю были взяты для анализа результаты обследования пациентов, последовательно поступивших в кардиологические отделения ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского за период времени с 20 ноября 2015г по 20 ноября 2017г с диагнозом ОКС, сопровождающимся одним из типов ФП: пароксизмальной, персистирующей или постоянной. Эта группа пациентов была обозначена как группа ОКС+ФП, в нее вошли 119 пациентов. Группа сравнения была отобрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов, поступивших в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 с ОКС и сохранившимся синусовым ритмом (СР) (ОКС+СР), за период времени с 20 ноября 2015г по 20 ноября 2017г она составила 120 пациентов, что равноценно по количеству с исследуемой группой. Анализировали ЭхоКГ параметры, коронарный субстрат по результатам КАГ. Контакт с пациентами осуществлялся при плановых визитах и посредством телефонных звонков. Срок наблюдения составил 6-24 мес. в зависимости от срока включения в регистр.

**Результаты.** При сравнении когорты пациентов ОКС+ФП с когортой пациентов ОКС+СР выявлено достоверно значимое ( $p < 0,05$ )

различие размеров ЛП, ФВ ЛЖ, максимальной ТС ЛЖ и величины СДЛА. При сравнении наличия гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях в зависимости от величины ФВ ЛЖ в сравниваемых группах выяснилось, что в когорте пациентов с ОКС+ФП при ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  в достоверно большем проценте случаев ( $p = 0,0007$ ) встречаются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий в отличие от группы пациентов с ОКС+СР при ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ . Напротив, при ФВ  $> 40\%$  достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) гемодинамически значимые стенозы встречались в группе пациентов с ОКС+СР.

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали ухудшение ряда ЭхоКГ показателей у пациентов с ОКС+ФП. Выявлена связь между ФВ ЛЖ и коронарным субстратом, диагностируемым при КАГ, у пациентов с ОКС+ФП и ОКС + СР, а также между размером ЛП и неблагоприятными исходами у больных ОКС+ФП. Прогностическую значимость выявленных факторов необходимо подтвердить в будущих проспективных исследованиях.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, коронароангиография, эхокардиография, регистр.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):20–25  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-20-25>

Поступила 21/10-2018

Рецензия получена 16/11-2018

Принята к публикации 03/12-2018



### Echo-cardiographic parameters for atrial fibrillation in combination with acute coronary syndrome in real clinical practice according to register of acute coronary syndrome in the Krasnodar region

Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Porkhanov V. A., Kruchinova S. V.  
S. V. Ochapovsky Krasnodar regional clinical hospital № 1. Krasnodar, Russia

**Aim.** To evaluate patients with acute coronary syndrome (ACS) in combination with atrial fibrillation (AF) according to the total register of ACS in the Krasnodar region of echocardiographic (EchoCG) parameters (left atrial dimension (LAD), left ventricular wall thickness (LVWT), left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), pulmonary artery systolic pressure (PASP), as well as

coronary substrate assessment according to coronary angiography (CAG) and determination of the relationship between the value of LVEF and the coronary substrate.

**Material and methods.** From the register of the ACS in the Krasnodar region, patients were successively taken to the cardiology departments of Krasnodar regional clinical hospital № 1 for the period from November

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 452-58-38

e-mail: tatarintsev\_m@mail.ru

[Татаринцева З. Г. — зав. отделением, врач-кардиолог второй категории, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Космачева Е. Д. — заместитель главного врача по лечебной части, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС ФБОУ ВО КубГМУ, ORCID: 0000-0001-5690-2482, Порханов В. А. — д.м.н., академик РАН, главный врач, ORCID: 0000-0003-2732-2133, Кручинова С. В. — врач-кардиолог, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФБОУ ВО КубГМУ, ORCID: 0000-0002-7538-0437].

20, 2015 to November 20, 2017 with a diagnosis of ACS, accompanied by one of the types of atrial fibrillation. This group of patients was designated as a group of ACS + AF and amounted to 119 patients. The comparison group was selected with the help of a random number generator from patients admitted to the hospital with ACS and intact sinus rhythm (SR) for the period of time from November 20, 2015 to November 20, 2017 (120). We analyzed the ECHO-CG parameters, the coronary substrate — according to the CAG.

**Results.** When comparing the cohort of patients with ACS + AF with the cohort of patients with ACS + SR, we determined a significant ( $p < 0,05$ ) difference of LA size, LVEF and values of PASP. During comparing the presence of hemodynamically significant stenosis in the coronary arteries we noticed that in ACS + AF patients with LVEF  $\leq 40\%$  in significantly higher percentage of cases ( $p = 0,0007$ ) occurs significant hemodynamic stenosis of coronary arteries, in contrast to the group of patients with ACS + SR with LVEF  $\leq 40\%$ . In patients with EF  $> 40\%$  and ACS + SR we determined a significantly more frequent ( $p < 0,001$ ) stenosis.

**Conclusion.** The results of the analysis are important for understanding the distinguishing characteristics of patients with ACS

that occur on the background of AF, which is important for correct prediction of the course of the disease. The maintenance of the ACS register will provide information on the real clinical course of the disease, as well as improve the effectiveness of treatment in real clinical practice.

**Key words:** acute coronary syndrome, atrial fibrillation, coronary angiography, echocardiography, register.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):20–25  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-20-25>

Tatarintseva Z. G. ORCID: 0000-0002-3868-8061, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-2732-2133, Kruchinova S. V. ORCID: 0000-0002-7538-0437.

**Received:** 21/10-2018 **Revision Received:** 16/11-2018 **Accepted:** 03/12-2018

ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — левое предсердие, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС $\uparrow$ ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС $\downarrow$ ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СР — синусовый ритм, ТС ЛЖ — толщина стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала для оценки риска кровотечений).

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является актуальной проблемой здравоохранения, и связано это с растущей распространенностью этой аритмии и доказанной связью с заболеваемостью и смертностью [1]. Пациенты с ФП имеют в 5 раз выше риск развития инсульта, и удваивают риск смертности по сравнению с теми, у кого нет аритмии [2]. Кроме того, недавние исследования показали, что ФП повышает риск развития инфаркта миокарда [3, 4].

ФП встречается у госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с зарегистрированной частотой от 2% до 20% [5] и тесно связана с длительной госпитализацией, повышением последующей сердечно-сосудистой смертности [6]. Развитие ФП в условиях ОКС объясняется несколькими факторами, включающими старший возраст, системное воспаление, сердечную недостаточность, острую ишемию, повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке (ЛЖ), дилатацию левого предсердия (ЛП) [7]. Как известно, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) служит важным прогностическим маркером сердечной функции. ФВ ЛЖ и дилатация ЛП считаются предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен анализ для изучения влияния различных параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) на прогноз пациентов с сочетанием ОКС+ФП.

Считается, что ФП развивается на фоне ОКС в результате следующих причин: окклюзия огибающей артерии проксимальнее отхождения от нее предсердных ветвей, растяжение предсердий вследствие перегрузки объемом, возрастание уровня катехоламинов и поражение клапанов сердца [8].

Жалобы на боль в грудной клетке, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня кардиоспецифических ферментов — указывают на ишемию миокарда и развиваются у пациентов и без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий, например, на фоне тахикардии при ФП [9]. Все вышесказанное создало предпосылки для анализа взаимосвязи сниженной ФВ при ОКС+ФП с коронарным субстратом по данным коронароангиографии (КАГ).

Целью настоящего исследования явилась оценка у пациентов с ОКС+ФП ЭхоКГ параметров: размер ЛП, толщина стенки левого желудочка (ТС ЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), ФВ ЛЖ, величина систолического давления в легочной артерии (СДЛА), установления связи между сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 40\%$ ) и коронарным субстратом по результатам КАГ, оценка частоты развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, госпитальной летальности и смертности в течение 6–24 мес. после выписки из стационара.

## Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 13244 пациентов, поступивших в инфарктные отделения всех без исключения населенных пунктов Краснодарского края, и включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015г по 20 ноября 2017г. В каждом стационаре Краснодарского края на каждого пациента, поступившего с диагнозом ОКС, заводили регистрационную электронную карту при помощи регистрационной электронной программы Pagus.

**Критерии включения.** В каждом стационаре Краснодарского края в регистр должны были быть включены все последовательно госпитализированные больные с подо-

зрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар:

— ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST): ангинозная боль >20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения и др.; изменения на ЭКГ: элевация сегмента ST ≥1 мм, по крайней мере, в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса.

— ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST): ангинозная боль >20 мин, нарастание класса стенокардии до III функционального класса; отсутствие на ЭКГ признаков ОКС↑ST (отсутствие элевации сегмента ST).

— Возраст ≥18 лет.

**Критерии не включения.** Инфаркт миокарда (ИМ), ставший осложнением чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования; ИМ 2-го типа; возраст <18 лет.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Участие пациента в регистре никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению.

Из данной когорты пациентов у 1204 (9%) ОКС сопровождался ФП. Из регистра были взяты для анализа пациенты, последовательно поступившие в кардиологические отделения ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского за период времени с 20 ноября 2015г по 20 ноября 2017г с диагнозом ОКС, сопровождающийся одним из типов ФП: пароксизмальной, персистирующей или постоянной. Эта группа пациентов обозначена как группа ОКС+ФП и состояла из 119 пациентов. Группа сравнения была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов, поступивших в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского с ОКС и сохранным СР (ОКС+СР) за период времени с 20 ноября 2015г по 20 ноября 2017г, в нее вошли 120 пациентов, что равноценно по количеству с исследуемой группой.

Анализировали ЭхоКГ параметры, коронарный субстрат по результатам КАГ. Контакт с пациентами осуществлялся при плановых визитах и посредством телефонных звонков. Срок наблюдения составил 6-24 мес. в зависимости от срока включения в регистр.

Выполнено субисследование в группе пациентов ОКС+ФП. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: с продольным размером ЛП ≥40 мм, эта группа обозначена как группа 1, и с продольным размером ЛП <40 мм, такая группа обозначена как группа 2. В этих группах сравнивались такие негативные исходы как летальность, осложнения госпитального периода (острая левожелудочковая недостаточность, ранняя постинфарктная стенокардия), тромбоэмболические и геморрагические осложнения в отсроченном периоде.

ФВ ЛЖ была рассчитана с использованием метода Симпсона в соответствии с рекомендациями Американского общества ЭхоКГ/Европейской ассоциации ЭхоКГ (ASE/EAE) [10] и отнесена к нормальной (>50%), умеренно сниженной (40-49%) и значительно сниженной (<40%). Размер ЛП измеряли в конечной желудочковой систоле в апикальном 4-камерном режиме согласно рекомендациям ASE/EAE [10].

Оценка рисков проводилась с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) — риск тромбоэмболических осложнений при ФП, GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) — летальность госпитальная и в течение 6 мес. при ОКС, HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) — риск кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года, CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) — риск госпитальных кровотечений у пациентов с ОКС↓ST.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ STATISTICA 10. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений (M±s). Для сравнения независимых групп по количественным признакам в зависимости от количества групп и вида распределения признака применялся параметрический метод t-критерий Стьюдента. Достоверность различий между группами по качественным признакам оценивалась с помощью критерия соответствия χ<sup>2</sup>. Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего p<0,05.

## Результаты

В исследуемую группу ОКС+ФП включены 119 пациентов, среди них мужчин 88 (73,95%), женщин 31 (26,05%). Средний возраст — 68,78±8,77 лет, максимум — 85 лет, минимум — 47 лет.

В контрольную группу ОКС+СР были включены 120 пациентов, среди них мужчин 89 (74,17%), женщин 31 (26,83%). Средний возраст — 61,39±11,18 лет, максимум — 87 лет, минимум — 40 лет.

Достоверно чаще (p<0,05) ОКС↓ST развивался в когорте пациентов с ОКС+СР 58,33% в сравнении с ОКС+ФП, где он составил 45,38%.

Таблица 1

ЭхоКГ параметры

	ОКС+ФП (n=119)	ОКС+СР (n=120)	p
ЛП, мм	45,34±5,92	40,54±4,14	<0,0001*
КДР, мм	51,69±9,18	51,74±5,12	0,9585
ФВ, %	41,33±9,89	46,325±10,61	0,0002*
Максимальная ТС ЛЖ, мм	12,31±2,51	11,22±2,025	0,0003*
СДЛА, мм рт.ст.	40,29±11,835	32,38±7,17	<0,0001*

Примечание: \* — достоверное различие.

В представленном исследовании по данным ЭхоКГ, выполняемой всем пациентам при поступлении в стационар, при сравнении когорты пациентов ОКС+ФП с когортой пациентов ОКС+СР выявлена достоверно значимая ( $p < 0,05$ ) разница размеров ЛП, ФВ ЛЖ, максимальной ТС ЛЖ и величины СДЛА. При этом достоверное различие в размере КДР ЛЖ отсутствовало (таблица 1). При анализе показателей ЭхоКГ при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена показано, что достоверная статистическая взаимосвязь выявлена у пациентов из группы ОКС+ФП с наличием более низкой ФВ ЛЖ, с более выраженной дилатацией ЛП, большей величины СДЛА и максимальной ТС ЛЖ, что отобразено в таблице 2.

По результатам исследования TACTICS-TIMI-18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigatirs) у 87% пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST обнаруживали стеноз  $\geq 50\%$  хотя бы одной крупной коронарной артерии [11]. В представленном исследовании всем (100%) пациентам была выполнена диагностическая КАГ. При оценке результатов КАГ пациентов, значимое стенозирование коронарных артерий — для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) стеноз  $\geq 50\%$  про-

света сосуда, для остальных коронарных артерий стеноз  $\geq 70\%$  просвета сосуда, одинаково часто выявлялось в сравниваемых группах пациентов — ОКС+ФП в 89,08% vs ОКС+СР в 89,17% ( $p = 0,4081$ ).

При сравнении коронарного субстрата по результатам КАГ в когорте пациентов ОКС+ФП с когортой пациентов ОКС+СР, что достоверной разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях в сравниваемых группах нет ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

При сравнении наличия гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях в зависимости от величины ФВ ЛЖ в сравниваемых группах выяснилось, что в когорте пациентов

Таблица 2

Ранговые корреляции Спирмена в сравниваемых группах пациентов в отношении параметров ЭхоКГ

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена
ЛП	-0,398189*
Максимальная ТС ЛЖ	-0,207872*
ФВ	0,306951*
КДР	-0,078054
СДЛА	-0,284388*

Примечание: \* — достоверное различие.

Таблица 3

Сравнение результатов КАГ в когорте пациентов с ОКС+ФП с когортой пациентов с ОКС+СР

	ОКС+ФП (n=119)	ОКС+СР (n=120)	p
Нет гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, %	10,92	10,83	0,9822
Наличие гемодинамически значимого коронарного субстрата (для ствола ЛКА стеноз $\geq 50\%$ , для остальных коронарных артерий стеноз $\geq 70\%$ ), %	89,08	89,17	0,4081
Поражение ПНА, %	20,17	28,33	0,1425
Поражение ОА или ВТК, %	6,72	10,00	0,3608
Поражение ПКА, %	19,33	13,33	0,2107
2-сосудистое поражение, %	18,49	20,83	0,6495
3-сосудистое поражение, %	20,17	14,17	0,2199
Другая локализация стенозов (ветви 2-го порядка), %	1,68	1,67	0,9952
Не выполнялась КАГ, %	2,52	0,83	0,3093

Примечание: ПКА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ВТК — ветвь тупого края, ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 4

Взаимосвязь ФВ с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий в группах ОКС+ФП и ОКС+СР

	ОКС+ФП (n=119)	ОКС+СР (n=120)	p
<b>ФВ &gt;40%:</b>			
Нет гемодинамически значимых стенозов, %	9,24	10,00	0,8423
Есть гемодинамически значимые стенозы, %	41,17	74,17	<0,001*
<b>ФВ <math>\leq 40\%</math></b>			
Нет гемодинамически значимых стенозов, %	3,36	0,83	0,1729
Есть гемодинамически значимые стенозы, %	46,22	25,00	0,0007*

Примечание: \* — достоверное различие.

Таблица 5

Сравнительная оценка тромбоэмболических, геморрагических осложнений, а также летальности и осложнений госпитального этапа в зависимости от продольного размера ЛП

	Группа 1	Группа 2	p
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 балла, %	76,24	50,00	0,0237*
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <2 баллов, %	23,76	50,00	0,0237*
Ишемический мозговой инсульт, %	3,96	0,00	0,3922
HAS-BLED ≥3 баллов, %	28,71	22,22	0,5720
Летальность спустя 6-24 мес., %	9,90	16,67	0,3987
Острая левожелудочковая недостаточность, %	29,70	16,67	0,2572
Ранняя постинфарктная стенокардия, %	27,72	16,67	0,3267
Геморрагические осложнения все, %	19,80	27,78	0,4460

Примечание: \* — достоверное различие.

с ОКС+ФП при ФВ ЛЖ ≤40% в достоверно большем проценте случаев (p=0,0007) встречаются гемодинамические значимые стенозы коронарных артерий в отличие от группы пациентов ОКС+СР при ФВ ЛЖ ≤40%. Напротив, при ФВ >40% достоверно чаще (p<0,001) гемодинамически значимые стенозы встречались в группе пациентов с ОКС+СР. Отсутствие поражения или умеренное поражение коронарных артерий (стеноз ствола ЛКА <50% или стеноз в любой другой коронарной артерии <70) встречалось с одинаковой частотой как в группе пациентов с ОКС+ФП, так и в группе пациентов с ОКС+СР, как со сниженной ФВ ЛЖ, так и с нормальной ФВ ЛЖ (таблица 4).

Проведено субисследование в группе пациентов ОКС+ФП. Пациенты были разделены на 2 группы: с продольным размером ЛП ≥40 мм (данная группа обозначена как группа 1) и с продольным размером ЛП <40 мм (группа 2). При сравнении двух групп выяснилось, что риск тромбоэмболических осложнений выше в группе 1, в этой же группе у пациентов случились ишемические мозговые инсульты (n=4), а в группе 2 таковые отсутствовали, однако достоверной разницы выявлено не было, вероятно, это связано с малым количеством пациентов в группе 2, вследствие чего этот вопрос подлежит дальнейшему рассмотрению и анализу. В исследуемых группах летальность, такие осложнения госпитального этапа как острая левожелудочковая недостаточность и ранняя постинфарктная стенокардия, а также геморрагические осложнения в отсроченном периоде (как большие, так и малые) были сопоставимы (таблица 5).

Из 25 пациентов группы ОКС+ФП, у которых случились геморрагические осложнения, только у 3 (3,37%) пациентов риск по шкале HAS-BLED был ≥3 баллам. Ишемический мозговой инсульт случился у 4 пациентов, из них у 3 пациентов риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил ≥2 балла.

## Обсуждение

Основная причина развития ФП при ИМ — резкое увеличение гемодинамической нагрузки на ЛП. Острый ИМ часто приводит к изменению динамики заполнения ЛП, что может привести к развитию диастолической дисфункции. Впоследствии диастолическая дисфункция приводит к увеличению давления в ЛП, и инициирует ремоделирование ЛП, что в свою очередь оказывает важную роль в развитии ФП при остром ИМ [12].

Во Фремингемском исследовании пациентам выполнено ЭхоКГ-исследование и выявлено, что прогностическими маркерами ФП являлись размер ЛП, ЛЖ, ТС ЛЖ и степень кальциноза митрального клапана. Риск развития ФП возрастал на 39% при увеличении ЛП на 5 мм и на 28% при увеличении ТС ЛЖ на 4 мм.

В исследовании прогностически неблагоприятными факторами по результатам ЭхоКГ оказались гипертрофия миокарда ЛЖ, повышение уровня СДЛА, увеличение размера ЛП >40 мм, снижение ФВ ЛЖ <40%. Однако в представленном исследовании частота летальных исходов, а также такие осложнения госпитального этапа как острая левожелудочковая недостаточность и ранняя постинфарктная стенокардия, геморрагические осложнения (как большие, так и малые) в отсроченном периоде была сопоставима как у пациентов с продольным размером ЛП ≥40 мм, так и у пациентов с размером ЛП <40 мм. Однако с учетом малого количества пациентов в группе с ЛП <40 мм данный аспект будут анализировать в дальнейшем.

Согласно литературным данным, основной причиной развития ФП на фоне ОКС является острая ишемия миокарда предсердий вследствие окклюзии коронарных артерий выше места отхождения сосудов, кровоснабжающих предсердия [13]. Однако в настоящем исследовании достоверного различия в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным КАГ у пациентов с ОКС+ФП и ОКС+СР выявлено не было, что в свою

очередь повлекло отсутствие различий в исследуемых группах по методу реваскуляризации в остром периоде. Обнаружено, что гемодинамически значимые стенозы в коронарных артериях в когорте пациентов с ОКС+ФП при ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  отмечали достоверно в большем проценте случаев ( $p=0,0007$ ).

В заключении, можно сделать предположение, что снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛП могут быть связаны с худшим клиническим прогнозом у пациента с ОКС+ФП, которое, однако, нуждается в подтверждении результатами будущих проспективных исследований. Ранняя идентификация пациентов с ОКС, которые подвержены риску возникновения ФП, имеет особое значение для клинической практики.

## Литература/References

1. Chaga SS, Havmoeller R, Narayanan K, Sing D, et al. World epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease research, 2010. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *JACC*. 2007;49:986-92. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.062.
3. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015;131(21):1843-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
4. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:107-14. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
5. Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123:1587-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661. Epub 2011.
6. Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123:2094-100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192. Epub 2011.
7. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn579. Epub 2008.
8. Shulman VA, Shesternya PA, Golovenkin SE, et al. Atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: predictors of occurrence, impact on the nearest and long-term prognosis. *Herald of arrhythmology*. 2005;39:5-9. (In Russ.) Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. и др. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии*. 2005;39:5-9.
9. Lippi G, Picanza A, Formentini A, et al. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;173:579-80. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.113. Epub 2014.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for the quantification of chambers: a report of the Committee on Standards and Standards of the American Society for the Assessment of Echocardiography and the Chamber's quantitative assessment team, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
11. McCullough PA, Gibson CM, Dibattiste PM, et al. Timing of angiography and revascularization in acute coronary syndromes: an analysis of the TACTICS-TIMI-18 trial. *J Interv Cardiol*. 2004;17(2):81-6. doi:10.1111/j.1540-8183.2004.021001.x.
12. Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:683-8. doi:10.1136/hrt.2009.183822.
13. Aronson D, Mutlak D, Bahouth F, et al. Restrictive left ventricular filling pattern and risk of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107:1738-43. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.334. Epub 2011.

## Заключение

Результаты исследования продемонстрировали ухудшение ЭхоКГ-показателей у пациентов с ОКС+ФП. Выявлена связь между ФВ ЛЖ и коронарным субстратом, диагностируемым при КАГ, у пациентов с ОКС+ФП и ОКС+СР, а также между размером ЛП и неблагоприятными исходами у больных с ОКС+ФП. Прогностическую значимость выявленных факторов необходимо подтвердить в будущих проспективных исследованиях.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Выявление латентных нарушений углеводного обмена во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Норузбаева А. М., Курманбекова Б. Т., Османкулова Г. Э.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызстан

**Цель.** Выявить латентные нарушения углеводного обмена (НУО) во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии

**Материал и методы.** Исследованы 174 больных с ХСН функционального класса II-IV (NYHA) ишемической этиологии, находящихся на одинаковой стандартной терапии ХСН ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики), без НУО и приема гипогликемических средств в анамнезе, проведены оральные тесты толерантности к глюкозе и общеклиническое обследование. Содержание мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона и инсулина определены методом иммуноферментного анализа. Инсулинорезистентность (ИР) оценена при помощи индекса HOMA-IR.

**Результаты.** Среди 174 госпитализированных больных с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) ишемической этиологии при помощи орального теста толерантности к глюкозе у 52,3% выявлены НУО: из них нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — 33,9%, нарушенная гликемия натощак — 1,7% и сахарный диабет (СД) 2 типа впервые выявленный — 16,7%, у 47,7% пациентов НУО не обнаружены. У всех больных с ХСН наряду с повышением уровней мозгового натрийуретического пропептида и альдостерона, оказался повышенным и уровень инсулина. ИР возрастала по мере увеличе-

ния выраженности НУО (в группе без НУО — 10,78 (8,9-12,2), НТГ — 14,6 (11,2-18,2), СД 2 типа впервые выявленный — 18,6 (15,19-26,7), так же как и концентрация альдостерона оказалась выше в группе с СД 2 типа, в сравнении с группой НТГ ( $p_{2-3}<0,01$ ).

**Заключение.** Наличие и прогрессирование ИР у больных с ХСН ишемической этиологии во взаимосвязи с нейрогормональным статусом подчеркивает важность своевременного выявления латентных НУО с последующей их коррекцией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, предиабет, сахарный диабет 2 типа, коронарная болезнь сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Благодарности.** Дуйшеналиевой М. Т. и Тургунову М. М. — сбор материала, Сатиевой Н. С. — проведение ИФА с определением инсулина, альдостерона и Nt-proBNP.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):26–31  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-26-31>

Поступила 28/03-2018

Получена рецензия 17/04-2018

Принята к публикации 15/08-2018



### Identification of latent disorders of carbohydrate metabolism in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure of ischemic etiology

Noruzbaeva A. M., Kurmanbekova B. T., Osmankulova G. E.

National Center for Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov. Bishkek, Kyrgyzstan

**Aim.** To reveal latent disorders of carbohydrate metabolism (CHM) in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology.

**Material and methods.** We analyzed 174 patients with NYHA class II-IV CHF of ischemic etiology who received the same standard CHF therapy ( $\beta$ -adrenergic blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics), did not have disorders of CHM and never took hypoglycemic agent. We conducted oral glucose tolerance test (OGTT) and general clinical examination. The levels of brain natriuretic peptide, aldosterone and insulin was determined by enzyme immunoassay. Insulin resistance (IR) is assessed using the HOMA-IR index.

**Results.** Among 174 hospitalized patients with NYHA class II-IV CHF of ischemic etiology disorders of CHM was detected in 52,3% of patients:

33,9% of those had impaired glucose tolerance (IGT), 1,7% — impaired fasting glucose (IFG), 16,7% — newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM), in 47,7% of the patients disorders of CHM was not found. In all patients with CHF, along with elevated levels of brain natriuretic peptide and aldosterone, insulin levels were also increased. IR elevated with the increase in the severity of disorders of CHM (in the group without disorders of CHM — 10,78 (8,9-12,2), IGT — 14,6 (11,2-18,2), newly diagnosed type 2 DM — 18,6 (15,19-26,7). Also the concentration of aldosterone was higher in the group with DM, compared with the IGT group ( $p_{2-3}<0,01$ ).

**Conclusion.** The presence and progression of IR in patients with CHF of ischemic etiology in conjunction with neurohormonal status emphasizes the importance of timely detection of latent CHM disorders with its future management.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +996 772 090053

e-mail: [bermet101191@gmail.com](mailto:bermet101191@gmail.com), [noruzbaeva@mail.ru](mailto:noruzbaeva@mail.ru)

[Норузбаева А. М. — д. м. н., профессор, зав. отделением хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6511-8534, Курманбекова Б. Т.\* — м. н. с. отделения хронической, ORCID: 0000-0002-8685-8387, Османкулова Г. Э. — н. с. отделения, ORCID: 000-0002-7486-8289].

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes, coronary artery disease.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Acknowledgements.** Thanks to M. T. Duyshenalieva, M. M. Turgunov for collection of material, N. S. Satieva for carrying out enzyme immunoassay with determination of insulin, aldosterone and Nt-proBNP.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(2):26–31  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-26-31>

Norzubaeva A. M. ORCID: 0000-0001-6511-8534, Kurmanbekova B. T. ORCID: 0000-0002-8685-8387, Osmankulova G. E. ORCID: 000-0002-7486-8289.

**Received:** 28/03-2018 **Revision Received:** 17/04-2018 **Accepted:** 15/08-2018

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, НУО — нарушение углеводного обмена, ОТ — окружность талии, ОТТГ — оральный тест толерантности к глюкозе, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, FINDRISC — Finnish Diabetes Risk Score, HbA<sub>1c</sub> — гликолизированный гемоглобин, Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) являются одними из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных состояний. Доказано наличие двусторонней причинно-следственной связи между ХСН и СД-2. И в этой взаимосвязи ключевая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР), которая инициирует и способствует прогрессированию ХСН, даже независимо от наличия СД-2 [1]. ИР способствует развитию атеросклероза, увеличивая риск возникновения коронарной болезни сердца и обуславливая ее тяжесть [2]. Наряду с гипергликемией ИР является одной из основных патогенетических механизмов развития различной степени нарушения углеводного обмена (НУО) и оказывает ряд неблагоприятных эффектов на миокард, вызывая нарушения его метаболизма за счет дисбаланса между захватом и использованием глюкозы, а также характером окисления свободных жирных кислот [3]. Более того, на фоне накопления конечных продуктов гликирования происходит нарушение синтеза оксида азота, эндотелиальная дисфункция и воспаление с последующим микрососудистым ремоделингом и формированием фиброза.

ХСН, в свою очередь, также предрасполагает к развитию ИР, а в дальнейшем, за счет недостаточности функции β-клеток поджелудочной железы, ведет к прогрессированию НУО от предиабета до СД-2 [1]. Крайне важную роль при ХСН играет патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на фоне которой быстрее развивается ИР, даже независимо от наличия НУО [4]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* выявлено, что альдостерон усугубляет чувствительность к инсулину периферических тканей путем активации окислительного стресса, снижения аффинности инсулиновых рецепторов, подавления активности транспортеров глюкозы [5]. Активация минералокортикоидных рецепторов также способствует ИР за счет активации синтеза цитокинов и лептина, изменению экспрессии адипокинов и содействию дифференциации адипоцитов, что в итоге влияет непосредственно на метаболизм глюкозы [6].

Присоединение СД-2 у больных с ХСН достоверно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, увеличением показателей смертности, частоты госпитализаций, а также более длительным пребыванием в стационаре.

Таким образом, целью настоящего исследования является определение латентных НУО во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с ХСН ишемической этиологии.

## Материал и методы

**Исследуемая популяция:** были обследованы 174 пациента с ХСН ишемической этиологии, находившихся на стационарном лечении в отделении ХСН Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. М. Миррахимова. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСН: β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, которая не различалась в сравниваемых группах. Критерии включения в исследование: больные с ХСН II-IV функционального класса (ФК) (NYHA) ишемической этиологии без нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенной гликемии натощак (НГН), СД-2 и СД 1 типа, а также приема сахароснижающих средств в анамнезе, в возрасте 40-75 лет. Критерии исключения: наличие НГН, НТГ, СД-2 и СД 1 типа в анамнезе, возраст >75 лет, наличие на момент начала исследования острого коронарного синдрома, острой декомпенсации сердечной недостаточности (СН), дисфункции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз). У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Объективные данные:** всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, опрос по шкале FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score). Под курением подразумевается наличие курения в анамнезе. Наряду с измерением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, проведено определение антропометрических параметров с измерением роста, веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Расчет ИМТ проводили в период достижения компенсации СН по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м<sup>2</sup>). За избыточную массу тела принимали значения ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, за ожирение ≥30 кг/м<sup>2</sup>; за абдоминальное ожирение — значения ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин. Оценка ФК СН проводилась по результатам 6-минутного теста с ходьбой.

**Таблица 1**  
Общая клинико-лабораторная характеристика  
всех обследованных пациентов с ХСН  
ишемической этиологии

Показатели	Все пациенты (n=174)
Возраст (лет)*	62,0 (57,0-67,0)
Пол (муж., n (%) / жен., n (%))	107 (61,5)/67 (38,5)
Раса (азиаты n (%) / европейцы n (%))	155 (89,1%) / 19 (10,9%)
ОИМ в анамнезе, n (%)	52 (29,9)
Ожирение, n (%)	82 (47,1)
Вес (кг)**	81,67±14,9
ОТ (см)*	102,5 (94,0-109,0)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )*	29,45 (26,4-33,0)
САД (мм рт.ст.)*	130,0 (120,0-160,0)
ДАД (мм рт.ст.)*	80,0 (70,0-100,0)
ЧСС (уд./мин)*	80,0 (70,0-92,0)
FINDRISC (баллы)*	15,0 (12,0-19,0)
Наследственность по СД, n (%)	38 (21,8)
Курение, n (%)	44 (25,3)
АГ, n (%)	132 (75,9)
Глюкоза натощак (ммоль/л)*	4,7 (4,26-5,17)
Глюкоза постпрандиальная (ммоль/л)*	7,9 (5,7-9,9)
Гликогемоглобин (%)*	6,0 (5,5-6,6)
ОХС (ммоль/л)*	4,24 (3,26-4,9)
ТГ (ммоль/л)*	1,3 (0,88-1,7)
ХС ЛНП (ммоль/л)*	2,39 (1,8-2,99)
ХС ЛВП (ммоль/л)*	1,03 (0,9-1,2)
Креатинин (мкмоль/л)*	93,5 (84,0-107,0)
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )*	70,0 (59,0-82,0)
ФВ (%)*	45,0 (33,0-55,0)
СН ФК II (НУНА), n (%)	45 (25,9)
СН ФК III (НУНА), n (%)	98 (56,3)
СН ФК IV (НУНА), n (%)	31 (17,8)
Длительность СН (лет)*	4,0 (2,0-6,0)
Инсулин (мЕ/л)*	61,8 (54,6-74,1)
НОМА-IR*	14,06 (10,9-18,2)
Альдостерон (пг/мл)*	248,06 (184,9-309,7)
Nt-proBNP (пг/мл)*	1220,4 (437,7-2938,5)

Примечание: \* — данные представлены как Me (25%-75%), \*\* — данные представлены как M±SD, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений, АГ — артериальная гипертензия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease-Epidemiology, ФВ — фракция выброса, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

**Лабораторные исследования** включали определение глюкозы венозной крови натощак, постпрандиальной 2-часовой гликемии, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), липидного спектра, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease — Epidemiology). Для определения мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) использовались реактивы Вектор-Бест А-9102, Россия (референсные значения 20-200 пг/мл); альдостерона — BiochemMack, 749-8600, Россия (референсные значения 10-160 пг/мл); инсулина — Вектор-Бест Х-4002, Россия (референсные значения 1,0-25 мЕ/л). Иммуноферментный анализ проводили на аппарате Stat Fax 4200, ELISA, Awareness Technology. ИР рассчитана по формуле НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) • инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Крите-

риями ИР стали показатели НОМА-IR — >2,5. Всем пациентам проведен стандартный оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) [7]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, за нарушение углеводного обмена (НУО) принимали НТГ, НГН и впервые выявленный СД-2 [7].

**Инструментальные исследования** включали 12-канальную электрокардиографию (General Electric Medical System MAC 1200 ST, USA), трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей фракции выброса по Simpson (Philips iE33 xMatrix, Netherlands).

**Статистический анализ.** Microsoft STATISTICA 8,0. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее±стандартное отклонение в виде M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены как медиана — Me 25 и 75 процентиль. При сравнении количественных показателей с непараметрическим распределением в нескольких группах использовали метод Краскела-Уоллиса. Если различия были достоверны, то далее проводили сравнение двух групп парным тестом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Если данные были распределены нормально, то использовался дисперсионный анализ с последующим Post Hoc анализом. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью теста по критерию  $\chi^2$ . Оценка взаимосвязи количественных признаков осуществлялась с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки прогностической значимости на ИР применялся многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Критерием статистической значимости считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст обследованных 174 пациентов составил 62,0 (57,0-67,0) года, среди них мужчин — 61,5%, женщин — 38,5%. Ожирение имела почти половина больных — 47,1%, средний показатель ИМТ также оказался выше нормальных значений 29,45 кг/м<sup>2</sup> (26,4-33,0); артериальная гипертензия зафиксирована у 75,9% пациентов; средние показатели фракции выброса левого желудочка составили 45,0% (33,0-55,0), а длительность СН — 4,0 года (2,0-6,0).

Всем пациентам проведен ОТТГ, по результатам которого у 59 (33,9%) пациентов выявлена НТГ, у 3 (1,7%) — НГН, у 29 (16,7%) — впервые диагностирован СД-2, у 83 (47,7%) не было выявлено НУО. Таким образом, у 52,3% пациентов выявлены латентные НУО в той или иной степени выраженности от предиабета (НТГ, НГН) до впервые выявленного СД-2. Наряду с повышением уровней альдостерона и Nt-proBNP, отмечалось и повышение инсулина. ИР выявлена у всех больных с ХСН (таблица 1).

Для сравнения клинико-лабораторных характеристик больных с и без НУО все пациенты (n=174) были подразделены на 3 группы (таблица 2): 1 группа — без НУО (47,7%, n=83), 2 группа — НТГ

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХСН ишемической этиологии с различной степенью НУО

Показатели	1 гр. — без НУО (n=83)	2 гр. — НТГ (n=59)	3 гр. — СД-2 (n=29)	p
Возраст (лет)	62,0 (56,0-66,0)	65,0 (59,0-68,0)	59,0 (54,0-65,0)	p <sub>2-3</sub> <0,04
Пол (муж., (%)/жен., n (%))	57 (68,7)/26 (31,3)	32 (54,3)/27 (45,7)	16 (55,2)/13 (44,8)	н.д.
Раса (азиаты (n (%))/европейцы (n (%)))	79 (91,8)/7 (8,2)	51 (86,4)/8 (13,6)	25 (86,2)/4 (13,8)	н.д.
FINDRISC, общее количество баллов	13,0 (10,0-15,0)	16,0 (13,0-19,0)	20,0 (18,0-22,0)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,001
Ожирение, n (%)	34 (40,9)	26 (44,1)	21 (72,4)	p <sub>1-3</sub> <0,003 p <sub>2-3</sub> <0,01
ОТ, см	100,14±13,8	101,1±10,0	107,4±11,05	p <sub>1-3</sub> <0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (24,9-32,7)	29,0 (26,4-32,5)	33,0 (29,7-35,5)	p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,004
САД (мм рт.ст.)	130,0 (120,0-160,0)	130,0 (120,0-160,0)	140,0 (120,0-160,0)	н.д.
ДАД (мм рт.ст.)	80,0 (70,0-100,0)	80,0 (70,0-92,0)	90,0 (80,0-100,0)	н.д.
ЧСС (уд./мин)	80,0 (72,0-88,0)	78,0 (70,0-96,0)	82,0 (72,0-94,0)	н.д.
Наследственность по СД, n (%)	8 (9,3)	16 (27,1)	14 (48,3)	p <sub>1-2</sub> <0,006 p <sub>1-3</sub> <0,000
Курение, n (%)	28 (33,7)	10 (16,9)	5 (17,3)	н.д.
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 (5,1-5,9)	6,4 (6,0-6,8)	6,8 (6,4-7,4)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,000
АГ, n (%)	57 (68,7)	47 (79,7)	25 (86,2)	н.д.
Креатинин (мкмоль/л)	91,0 (83,0-108,6)	92,0 (85,0-106,5)	100,0 (84,0-104,0)	н.д.
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	71,0 (61,0-82,0)	66,0 (55,0-84,0)	71,0 (58,0-79,0)	н.д.
ОХС (ммоль/л)	4,2 (3,4-5,1)	4,34 (3,17-4,8)	4,05 (3,26-5,17)	н.д.
ТГ (ммоль/л)	1,23 (0,8-1,58)	1,36 (0,9-1,8)	1,5 (0,99-2,18)	p <sub>1-3</sub> <0,002
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,39 (1,88-2,9)	2,49 (1,6-3,04)	2,2 (1,9-3,05)	н.д.
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	p <sub>1-3</sub> <0,04 p <sub>2-3</sub> <0,03
Инсулин (мЕ/л)	55,6 (50,4-63,47)	64,8 (56,1-82,7)	62,2 (56,9-82,4)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,001
НОМА-IR	10,8 (9,04-12,2)	14,6 (11,2-18,2)	18,6 (15,19-26,7)	p <sub>1-2</sub> <0,000 p <sub>1-3</sub> <0,000 p <sub>2-3</sub> <0,004
Альдостерон (пг/мл)	266,6 (218,45-302,9)	211,8 (166,17-292,7)	281,78 (235,36-318,7)	p <sub>2-3</sub> <0,01
Nt-proBNP (пг/мл)	1158,1 (437,7-2436,7)	1572,9 (328,28-4132,36)	1102,25 (482,7-2969,5)	н.д.
ФВ (%)	45,0 (32,0-51,0)	44,0 (33,0-57,0)	47,0 (32,0-57,0)	н.д.
СНФК II (НУНА), n (%)	17 (19,7)	17 (28,8)	11 (37,9)	н.д.
СН ФК III (НУНА), n (%)	54 (65,1)	32 (54,3)	10 (34,5)	p <sub>1-3</sub> <0,004
СН ФК IV (НУНА), n (%)	12 (14,15)	10 (16,9)	8 (27,6)	н.д.
Длительность ХСН (лет)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-7,0)	3,0 (2,0-5,0)	н.д.

Примечание: данные представлены как Ме (25%-75%), p — достоверность различий, н.д. — недостоверно, ЧСС — частота сердечных сокращений, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease-Epidemiology, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ФВ — фракция выброса.

(33,9%, n=59), 3 группа — СД-2 типа впервые диагностированный (16,7%, n=29). Из статистического анализа исключена группа больных с НГН из-за малого количества человек — 3 (1,7%).

При сравнительном анализе трех групп пациенты с СД-2 достоверно отличались по наличию ожирения по сравнению с группой НТГ и без НУО (p<0,01 и p<0,003, соответственно). Не было выявлено статистически достоверной разницы по таким значимым факторам риска, как курение и артериальная гипертензия в группах с и без НУО. Наличие отягощенной наследственности по СД-2 с высокой достоверностью увеличивает риск развития как СД-2, так и НТГ, по сравнению с контрольной груп-

пой (p<0,000, p<0,006, соответственно). Средние показатели ОТ у больных СД-2 впервые выявленным оказались достоверно выше (107,4±11,05 см) в сравнении с группой без НУО (100,14±13,8 см) (p<0,03). Средние показатели ИМТ, в свою очередь, оказались достоверно выше в группе СД-2, в сравнении с группой НТГ, а в группе НТГ выше, чем в группе с нормогликемией. Что касается показателей липидного спектра, то повышение уровня триглицеридов ассоциировалось с наличием НУО, и было достоверно выше у больных СД-2 впервые установленным по сравнению с группой без НУО (p<0,002). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, в свою очередь, наоборот сни-

Таблица 3

Корреляционный анализ НОМА-IR с клинико-лабораторными параметрами

Показатель	r	p
НОМА-IR и возраст	0,057	0,540
НОМА-IR и ОТ	0,060	0,522
НОМА-IR и ИМТ	0,186	0,045*
НОМА-IR и FINDRISK	0,386	0,000*
НОМА-IR и САД	0,247	0,007*
НОМА-IR и ДАД	0,173	0,063*
НОМА-IR и ЧСС	-0,036	0,701
НОМА-IR и HbA <sub>1c</sub>	0,388	0,000*
НОМА-IR и ОХ	0,035	0,707
НОМА-IR и ТГ	0,105	0,272
НОМА-IR и ЛНП	0,030	0,748
НОМА-IR и ЛВП	0,054	0,570
НОМА-IR и креатинин	-0,069	0,459
НОМА-IR и СКФ (СКД-EPI)	-0,056	0,547
НОМА-IR и альдостерон	0,008	0,926
НОМА-IR и Nt-proBNP	-0,051	0,586
НОМА-IR и ФВ	0,148	0,112
НОМА-IR и длительность СН	-0,134	0,150

Примечание: r — корреляция по Спирмену, \* —  $p < 0,05$ , НОМА-IR — Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (модель оценки гомеостаза для инсулинрезистентности), ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛНП — липопротеин низкой плотности, ЛВП — липопротеин высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса.

жался по мере нарастания тяжести НУО ( $p < 0,04$ ,  $p < 0,03$ , соответственно). По уровню холестерина липопротеидов низкой плотности исследуемые группы достоверно не отличались.

При сравнении групп с и без НУО уровень инсулина был достоверно выше у больных с НТГ ( $p < 0,000$ ) и СД-2 ( $p < 0,001$ ), в сравнении с группой без НУО. По индексу НОМА-IR также имелись статистически значимые различия при сравнении трех исследуемых групп. ИР возрастала по мере увеличения тяжести НУО, и была самой высокой у больных СД-2 впервые диагностированным, по сравнению с группой больных с НТГ и без НУО ( $p < 0,000$ ,  $p < 0,004$ , соответственно).

Концентрация альдостерона была повышена у всех больных ХСН вне зависимости от наличия НУО, однако оказалась достоверно выше у больных СД-2 впервые выявленным в сравнении с группой с НТГ ( $p < 0,01$ ). Концентрация NT-proBNP оказалась высокой у всех больных с ХСН, независимо от тяжести НУО, и не различалась между исследуемыми группами.

Для изучения взаимосвязи ИР со всеми исследуемыми параметрами проведен корреляционный анализ (таблица 3). Обнаружена статистически достоверная взаимосвязь ИР и следующих параметров: ИМТ ( $r = 0,200$ ,  $p < 0,03$ ), общего количества баллов по FINDRISK ( $r = 0,393$ ,  $p = 0,000$ ), САД ( $r = 0,271$ ,  $p = 0,003$ ), ДАД ( $r = 0,193$ ,  $p = 0,036$ ) и HbA<sub>1c</sub> ( $r = 0,365$ ,  $p = 0,000$ ), соответственно.

Таблица 4

Взаимосвязь ИР и клинико-лабораторных показателей

Показатель	$\beta$	p
	$R^2 = 0,119$	
	$F = 3,112$	
	$p < 0,002$	
ИМТ	-	-
FINDRISK	0,195	0,04
САД	-	-
ДАД	0,102	0,277
HbA <sub>1c</sub>	0,199	0,038

Примечание:  $\beta$  — коэффициент множественной регрессии,  $R^2$  — коэффициент детерминации, F — критерий Фишера, p — достоверность коэффициента множественной регрессии.

Для определения независимых предикторов, влияющих на показатели ИР, был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым включением показателей в модель. Была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной использовался индекс НОМА-IR, а в качестве независимых переменных в модель вошли ИМТ, общее количество баллов по FINDRISK, уровни САД, ДАД, HbA<sub>1c</sub>. При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциирующимися с ИР в исследуемой популяции, являются: HbA<sub>1c</sub> ( $\beta = 0,144$ ;  $p = 0,000$ ), FINDRISK ( $\beta = 0,064$ ;  $p = 0,05$ ) и ДАД ( $\beta = 0,102$ ;  $p = 0,277$ ) (таблица 4).

## Обсуждение

Полученные результаты подтверждают концепцию о том, что ХСН — состояние повышенной ИР, сопряжено с высоким риском развития различной степени НУО от предиабета до клинически манифестного СД-2. Результаты исследования приблизительно совпадают с данными [8], согласно которым среди 227 амбулаторных больных с ХСН без НТГ и СД-2 в анамнезе при проведении ОТТГ показали нормальную толерантность к глюкозе у 60% пациентов, у 23% — НТГ и у 18% впервые идентифицировали СД-2 [8]. В ходе исследования PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) распространенность латентных НУО среди 8399 больных с ХСН ФК II-IV (NYHA) также оказалась значительной, составив 38% от предиабета — 25% до СД-2 впервые выявленного — 13% [9]. Имеются данные о том, что ИР ассоциирована как с риском возникновения ХСН, так и с тяжестью заболевания и худшим прогнозом, даже без сопутствующего СД-2 [1]. Независимо от возраста, показателей ОТ, уровня альдостерона, Nt-proBNP, фракции выброса левого желудочка, а также длительности СН, исследованные пациенты с ХСН ишемической этиологии имели высокие показатели ИР. Учитывая, что ИР и гипер-

инсулинемия являются главными патогенетическими механизмами развития НУО, то, как и ожидалось, показатели ИР нарастали по мере тяжести.

В условиях сочетания ХСН и НУО обратное развитие гипергликемии затруднено из-за гиперактивации нейрогормональных систем, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Стоит подчеркнуть, что существует немало исследований, свидетельствующих о том, что именно альдостерон, в отличие от ангиотензина II и ренина, в значительной степени влияет на чувствительность к инсулину [10]. В ходе настоящего исследования концентрация альдостерона была высокой у всех больных с ХСН. А при сравнении групп с НУО оказалась статистически значимо выше в группе больных СД-2 впервые выявленным, в сравнении с группой с НТГ, даже несмотря на то, что медикаментозная терапия в сравниваемых группах не различалась. Также в ходе крупного проспективного исследования повышение уровня альдостерона достоверно ассоциировалось с высоким риском развития ИР [11]. В настоящей работе при корреляционном анализе между ИР и уровнем альдостерона достоверная взаимосвязь отсутствовала. Однако по данным проспективного анализа японской и афроамериканской популяций [12], а также одного из субанализов Фремингемского исследования [13], взаимосвязь между гиперальдостеронизмом и ИР была установлена.

В настоящее время Nt-proBNP является важным маркером, определяющим наличие и тяжесть

ХСН, и связанных с ней неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В ходе настоящего исследования исследуемые группы по уровням Nt-proBNP достоверно не отличались, что ранее также было установлено [8]. Однако взаимосвязи между ИР и уровнями Nt-proBNP не выявлено, в то время как в исследовании [14] между показателями обратная корреляционная связь была. С учетом противоречивых данных литературы необходимы дополнительные исследования.

## Заключение

Распространенность латентных НУО у госпитализированных больных с ХСН ишемической этиологии оказалась высокой, и составила 52,3%. Чаще всего встречались такие НУО, как НТГ — 33,9% и СД-2 впервые диагностированный — 16,7%, реже НГН — 1,7%. Таким образом, своевременное выявление ИР и скрытых НУО у больных ХСН ишемической этиологии во взаимосвязи с показателями нейрогормонального статуса представляется актуальным и научно-обоснованным.

**Благодарности.** Дуйшеналиевой М.Т. и Турганову М.М. за сбор материала, Сатиевой Н.С. за проведение ИФА с определением инсулина, альдостерона и Nt-proBNP.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):364-70. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000022.
2. Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, et al. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. *N Am J Med Sci.* 2013;5(10):611-4. doi:10.4103/1947-2714.120799.
3. Lopaschuk G, Ussher J, Folmes C, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
4. Vardeny O, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and incident heart failure: the ARIC study. *JACC Heart Fail.* 2013;1:531-6. doi:10.1016/j.jchf.2013.07.006.
5. Selvaraj J, Sathish S, Mayilvahanan C, Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Mol Cell Biochem.* 2012 Sept;372(1-2):113-26. doi:10.1007/s11010-012-1452-2.
6. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012;59:1069-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
8. Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):319-26. doi:10.1093/eurjhf/hfq216.
9. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
10. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension.* 2006;48:239-45. doi:10.1161/01.HYP.0000231338.41548.fc.
11. Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR, et al. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension.* 2011;58:1043-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180521.
12. Huan Y, Deloach S, Keith SW, et al. Aldosterone and aldosterone: renin ratio associations with insulin resistance and blood pressure in African Americans. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:56-65. doi:10.1016/j.jash.2011.09.005.
13. Engelman E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation.* 2007;116(9):984-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537.
14. Inoue Y, Kawai M, Minai K, et al. The impact of inverse correlation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and insulin resistance in patients with heart failure. *Metabolism.* 2016;65(3):38-47. doi:10.1016/j.metabol.2015.09.019.

## Прогностическое значение показателя массы левого желудочка у пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом

Рязанов А. С.<sup>1</sup>, Макаровская М. В.<sup>2</sup>, Капитонов К. И.<sup>2</sup>, Кудрявцев А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения Москвы. Москва, Россия

**Цель.** Изучение прогностической значимости массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) при бессимптомном аортальном стенозе (АС) в длительном амбулаторном исследовании, а также влияния показателя ММ ЛЖ на основные сердечно-сосудистые события (ССС).

**Материал и методы.** Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки влияния эхокардиографически выявленной увеличенной ММ ЛЖ на частоту основных ССС: серьезное кардиоваскулярное событие; события, связанные с аортальным клапаном — комбинированная замена аортального клапана, застойная сердечная недостаточность вследствие АС, и ишемические кардиоваскулярные события — нефатальный инфаркт миокарда, негемморрагический инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, у 165 пациентов; средний возраст 67 лет; 39,6% женщин с бессимптомной формой легкого-умеренного АС. Пациенты отобраны с бессимптомным, в основном, умеренным АС, без диабета, кардиоваскулярной или почечной патологии. Пациентов наблюдали в течение 4 лет.

**Результаты.** В начале исследования индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) составлял  $45,9 \pm 14,9$  г/м<sup>2</sup>, а максимальная скорость струи в аорте  $3,09 \pm 0,54$  м/с. Во время наблюдения произошло 58 основных ССС. В регрессионном анализе Кокса 1 SD — 1 стандартное отклонение — (15 г/м<sup>2</sup>) выше исходного уровня ИММ ЛЖ определяет прогнозируемое увеличение риска на 12% для основных ССС, 28% для ишемических ССС, 34% для сердечно-сосудистой смертности

и 23% для общей смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (все  $p < 0,01$ ), вне зависимости от искажающих результаты факторов. В изменяющихся во времени моделях, принимая прогрессивное увеличение индекса массы миокарда ЛЖ во время наблюдения — 1 SD — более высокий ИММ ЛЖ в исследовании был последовательно связан с возрастанием с 13% до 61% риска для ССС (все  $p < 0,01$ ), независимо от возраста, пола, индекса массы тела, фракции выброса ЛЖ и концентричности, а также наличия сопутствующей гипертонии.

**Заключение.** Более высокий ИММ ЛЖ независимо связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при прогрессировании АС.

**Ключевые слова:** стеноз аортального клапана, эхокардиография, гипертрофия, левый желудочек, смертность, прогноз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):32–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-32-37>

Поступила 11/02-2019

Получена рецензия 18/02-2019

Принята к публикации 25/02-2019



### Prognostic value of left ventricular mass index in patients with mild and moderate aortic stenosis

Ryazanov A. S.<sup>1</sup>, Makarovskaya M. V.<sup>2</sup>, Kapitonov K. I.<sup>2</sup>, Kudryavtsev A. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Clinical Diagnostic Center № 4. Moscow, Russia

**Aim.** To study the prognostic value of Left Ventricular Mass (LVM) with asymptomatic aortic stenosis (AS) in a long-term outpatient study, as well as the effect of the LVM on major cardiovascular events (CVE).

**Material and methods.** Cox regression analysis was used to evaluate the effect of an echocardiographically detected increased LVM on the frequency of major cardiovascular diseases: a serious cardiovascular event; events related to the aortic valve — combined aortic valve replacement, congestive heart failure due to AS, and ischemic cardiovascular events — nonfatal myocardial infarction, non-hemorrhagic stroke, coronary revascularization, hospitalization due to unstable angina. The study included 165 patients with average age of 67 years; 39,6% of women had asymptomatic form of mild and moderate AS. Patients were selected with asymptomatic, mainly moderate AS, without diabetes, cardiovascular or renal pathologies. Patients were observed for 4 years.

**Results.** At the beginning of the study, the LVM index was  $45,9 \pm 14,9$  g/m<sup>2</sup>, and the peak velocity in the aorta was  $3,9 \pm 0,54$  m/s. During the observation, 58 major CVE were identified. In Cox regression analysis, 1 standard deviation (15 g/m<sup>2</sup>) above the initial level of the LVM index determines the predicted increase in risk by 12% for major CVE, 28% for ischemic CVE, 34% for cardiovascular mortality and 23% for all cause mortality and hospitalization for heart failure (all  $p < 0,01$ ). A higher LVM index was consistently associated with CVE risk increase from 13% to 61% (all  $p < 0,01$ ) regardless of age, gender, body mass index, LV ejection fraction, concentricity and presence of concomitant hypertension.

**Conclusion.** A higher LVM index is independently associated with increased cardiovascular morbidity and mortality with progression of AS.

**Key words:** aortic valve stenosis, echocardiography, hypertrophy, left ventricle, mortality, prognosis.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marja.makarovska@mail.ru

Тел.: +7 (916) 903-49-36

[Рязанов А. С. — профессор кафедры общей врачебной практики ИПО, ORCID: 0000-0003-2823-7774, Макаровская М. В. — врач отделения функциональной диагностики 2-го филиала, ORCID: 0000-0002-2313-2159, Капитонов К. И. — к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2750-0852, Кудрявцев А. А. — ассистент кафедры общей врачебной практики ИПО, ORCID: 0000-0001-8294-5136].

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Received:** 11/02-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 25/02-2019

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(2):32–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-32-37>

Ryazanov A. S. ORCID: 0000-0003-2823-7774, Makarovskaya M. V. ORCID: 0000-002-2313-2159, Kapitonov K. I. ORCID: 0000-0002-2750-0852, Kudryavtsev A. A. ORCID: 0000-0001-8294-5136.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ДП — двойное произведение, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОТсд — относительная толщина стенки ЛЖ в диастолу, ОТсс — относительная толщина стенки ЛЖ в систолу, САД — систолическое АД, ССС — сердечно-сосудистое(-ые) событие(-ия), ТЗС — толщина задней стенки, ТЗСд — ТЗС в диастолу, ТЗСс — ТЗС в систолу, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТМЖПд — ТМЖП в диастолу, ТМЖПс — ТМЖП в систолу, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

Хорошо известно, что определяемая с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в целом для популяции, так и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. У пациентов с аортальным стенозом (АС) ГЛЖ, в основном, является адаптивным ответом, благодаря чему поддерживается практически нормальное напряжение стенки ЛЖ, компенсируя гемодинамическую нагрузку. Однако, как было продемонстрировано, сопутствующая АГ, ожирение и метаболический синдром значительно модулируют массу и геометрию ЛЖ у пациентов с бессимптомным АС вне зависимости от тяжести его течения [2-4].

Исследования АС, направленные на выявление прогностической значимости увеличенной массы ЛЖ, немногочисленны. У пациентов с выраженным АС определяемая на ЭхоКГ концентрическая геометрия ЛЖ и тяжелая ГЛЖ связаны с повышенной смертностью после замены клапана аорты. Также было продемонстрировано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности для бессимптомных пациентов с тяжелым АС и выраженной ГЛЖ [5]. В последнее время более высокую массу ЛЖ связывают с худшим исходом после транскатетерной замены аортального клапана (АК) при тяжелом АС [6]. Однако не было исследовано независимое прогностическое воздействие определяемой методом ЭхоКГ увеличенной массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) при бессимптомном умеренном АС. Таким образом, целью представленного исследования стало подтвердить гипотезу, что повышенная ММ ЛЖ у таких пациентов связана с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий (ССС).

## Материал и методы

### Когортное исследование

Анализ исследования включал 165 человек (100 мужчин и 65 женщин), возраст 45–85 лет (92% от всех исследуемых пациентов), средний возраст для всех пациентов составлял 70 лет (67 лет для женщин и 72 года для муж-

чин); индекс массы тела (ИМТ) 26–32 кг/м<sup>2</sup>; 137 человек с исходной АГ (80 мужчин и 57 женщин); курили 31 пациент (преимущественно, мужчины) (таблица 1). Критериями включения в исследование и методом формирования выборки являлась исходно определяемая на ЭхоКГ кальцификация АК с пиковой скоростью аортального кровотока между 2,5 и 4,0 м/с. Пациенты отобраны с бессимптомным, в основном, умеренным АС; без диабета, кардиоваскулярной или почечной патологии. Пациенты наблюдались амбулаторно в течение 4 лет. АГ учитывалась при упоминании в анамнезе, фактическом лечении антигипертензивными препаратами или при наличии артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт.ст. во время визита к врачу. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Особенности ЭхоКГ

ЭхоКГ обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, М-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсноволновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Во время ЭхоКГ использовался стандартный протокол. Количественные характеристики АС и структуры ЛЖ приведены в соответствии с современными руководствами [7]. Для изучения систолической функции ЛЖ измеряли его конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер, толщину задней стенки (ТЗС) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу (ТЗСс и ТМЖПс) и диастолу (ТЗСд и ТМЖПд), а также рассчитывали амплитуду сокращения стенки желудочка (ТЗСс–ТЗСд). Относительную толщину стенки ЛЖ в диастолу (ОТсд) вычисляли по классической формуле ( $ОТсд = 2 \times ТЗСд / КДР$ ) и по формуле российских авторов ( $ОТсд = (ТЗСд + ТМЖПд) / КДР$ ). Относительную толщину стенки левого желудочка в систолу (ОТсс) определяли по формуле:  $ОТсс = 2 \times ТЗСс / КДР$ . Также рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела, ударный и сердечный индексы сердца, фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения ЛЖ. Дополнительно вычисляли двойное произведение (ДП) по формуле:  $ДП = САД \cdot ЧСС / 100$ , где САД — систолическое артериальное

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов в общей когорте и пациентов с и без ГЛЖ на исходном уровне

	Все пациенты, n=165	Пациенты с ГЛЖ, n=59	Пациенты без ГЛЖ, n=106
Возраст, годы	67,4 ±9,6	68,2±9,2*	66,9±9,8
Женщины, %	39,4	38,3	40
САД, мм рт.ст.	146±20	149±20*	145±20
ДАД, мм рт.ст.	82±10	83±10**	81±10
ЧСС, уд./мин	66±11	66±11	66±12
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,89±0,20	1,92±0,20*	1,88±0,20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8±4,3	28,5±4,6*	25,9±3,9
Исходная АГ, %	83	88,2*	80,2
Курильщики, %	19	15,4*	21,1
Сывороточный креатинин, мг/дл	1,06±0,18	1,06±0,18	1,06±0,17

Примечание: \* — p&lt;0,01, \*\* — p&lt;0,05.

давление, ЧСС — частота сердечных сокращений. ДП тесно коррелирует с объемом коронарного кровотока и косвенно отражает энергетические затраты миокарда. Учитывая наличие у пациентов АС, САД в формуле корригировали на величину градиента систолического давления на АК (САД + градиент СНД), и результат обозначали как корригированное ДП. Измеряли размеры полостей сердца и определяли основные показатели центральной гемодинамики: конечный диастолический и конечный систолический объемы полостей сердца, перепад (градиент) давления на АК ( $\Delta P$ ), ТМЖП, ударный выброс, среднее давление в легочной артерии, отношение максимальных скоростей волны E трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/E’), САД и диастолическое АД (ДАД), площадь отверстия АК (Sao), размер левого предсердия и ЧСС.

ГЛЖ определялась при ИММ ЛЖ >46,7 г/м<sup>2</sup> у женщин и >49,2 г/м<sup>2</sup> у мужчин. ОТС ЛЖ определялась как удвоенная ТЗС ЛЖ, деленная на конечно-диастолическое левожелудочковое отношение диаметров. Она считалась увеличенной при полученном значении >0,43 (т.е. концентрическая геометрия ЛЖ) [8]. Индекс площади отверстия АК при восстановлении давления в корне аорты с учетом энергетических затрат миокарда используется в качестве первичной оценки степени тяжести АС.

Первичными конечными точками были: серьезное кардиоваскулярное событие; события, связанные с АК (комбинированная замена АК, застойная сердечная недостаточность вследствие АС) и ишемические кардиоваскулярные события (нефатальный инфаркт миокарда, негемморагический инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация из-за нестабильной стенокардии). Вторичной конечной точкой была общая летальность.

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS 22.0. Постоянные значения задаются как среднее  $\pm$  SD (стандартное отклонение) и категориальные переменные в процентах. Сравнение между группами проводилось по парному и непарному t-критериям,  $\chi^2$  — тесту и с использованием общей линейной модели с последующей проверкой и корректировкой по Бонферрони в зависимости от ситуации. Совокупные случаи ССС во время наблюдения были оценены по Каплану-Мейеру. Графики Каплана-Мейера использовали для

сравнения выживаемости без событий в группах пациентов с ГЛЖ и без нее на исходном уровне. Корреляты заданных первичных и вторичных конечных точек были определены с помощью регрессионного анализа Кокса в неизменных и многовариантных моделях. Они представлены как отношения рисков и 95% доверительные интервалы. В первичных анализах ИМТ использовался как непрерывная переменная. Во вторичных моделях ГЛЖ использовалась как дихотомическая переменная. Возраст, пол, ИМТ, пиковая скорость аортальной струи, ФВ ЛЖ, концентрическая геометрия ЛЖ, АГ были включены в качестве независимых переменных во все многовариантные модели. Замена АК была включена в качестве изменяющейся во времени независимой переменной в моделях оценки сердечно-сосудистой смерти и общей смертности. В последующих моделях концентрическая геометрия ЛЖ была скорректирована влиянием аортальной регургитации. Увеличение ММ ЛЖ при прогрессировании АС с учетом изменяющейся во времени модели Кокса определялось с использованием регрессионного анализа. Значение p<0,05 считалось статистически значимым во всех анализах.

## Результаты

По сравнению с пациентами с нормальным ИММ ЛЖ на исходном уровне, группа с ГЛЖ была старше, имела повышенный ИМТ и включала больше пациентов с АГ (все p<0,01; таблицы 1 и 2). За медиану 3,3 года наблюдения ИММ ЛЖ индексируется до достижения 2,7 (ИММ ЛЖ). Концентричность увеличилась, тогда как эндокардиальная и миокардиальная функции ЛЖ снизились (p<0,001). Распространенность ГЛЖ увеличилась с 36% в начале исследования до 60% при последнем посещении (p<0,01). Годовой показатель прогрессирования АС не различался между группами пациентов с ГЛЖ и без нее на исходном уровне. Он рассчитывается на основе изменения пиковой скорости аортального кровотока — 0,21±0,39 vs 0,20±0,27 м/с в год, прироста среднего градиента давления — 4±7 по сравнению с 4±5 мм рт.ст./год, или по площади АК — -0,03±0,25 по сравнению с -0,03±0,29 см<sup>2</sup>

Таблица 2

ЭхоКГ характеристики общей исследуемой когорты и пациентов с и без исходной ГЛЖ

	Все пациенты, n=165	Пациенты с ГЛЖ, n=59	Пациенты без ГЛЖ, n=106
КДД ЛЖ, см	5,03±0,63	5,29±0,63*	4,89±0,57
КСД ЛЖ, см	3,19±0,55	3,42±0,57*	3,06±0,50
ТМЖП ЛЖ, см	1,15±0,28	1,34±0,27*	1,05±0,22
ТЗС ЛЖ, см	0,89±0,19	1,02±0,18*	0,81±0,14
ФВ ЛЖ, %	66±7	66±7*	67±6
Масса ЛЖ, г	193±67	252±66*	160±39
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	45,6±14,5	60,5±12,2*	37,3±7,1
Аортальная пиковая скорость, м/с	3,08±0,54	3,18±0,56*	3,03±0,52
Градиент давления АК, мм рт.ст.	23±9	24±9*	22±8
УО, мл	45±13	46±14**	44±13
Аортальная регургитация, %	60,2	62,2*	

Примечание: \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,05$ . КДД — конечно-диастолический диаметр, КСД — конечно-систолический диаметр, УО — ударный объем.

(все  $p > 0,3$ ). Среднее время между исходным и последним исследованием составило  $2,6 \pm 1,2$  года. Среднее время между последующим исследованием и событием, связанным с АК, ишемическим ССС и смерть от любой причины была в среднем  $0,59 \pm 0,03$ ,  $0,94 \pm 0,06$  и  $0,80 \pm 0,55$  лет, соответственно.

Во время последующих наблюдений каждое стандартное отклонение выше неиндексированной массы ЛЖ, массы ЛЖ/рост [2, 7] и массы ЛЖ/площадь поверхности тела было связано с сопоставимым увеличением на 21%, 23% и 25% показателей первичных конечных точек исследования (все  $p < 0,001$ ). Частота событий с АК, ишемических ССС, сердечно-сосудистой смертности и комбинированной смерти от любой другой причины; госпитализация из-за сердечной недостаточности при прогрессировании АС прогрессивно возрастала с увеличением квартиля исходного ИММ ЛЖ. Они были в 1,5, 1,8, 3,2 и 2,5 раза выше в верхнем квартиле ИММ ЛЖ, чем в самом низком квартиле (рисунок 1). При анализе многофакторной регрессионной модели Кокса более высокий ИММ ЛЖ был связан с часто встречающимися событиями АК, ишемическими ССС, сердечно-сосудистой смертностью и комбинированной смертностью и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности с учетом известных прогностических факторов у пациентов с АС: возрастом, полом, ИМТ, тяжестью АС, ФВ ЛЖ, концентрической геометрией ЛЖ и сопутствующей АГ.

При многопараметрической линейной регрессии увеличение значения ММ ЛЖ/рост [2, 7] было связано с мужским полом ( $\beta = 0,06$ ) и более высоким средним аортальным градиентом ( $\beta = 0,15$ ), САД ( $\beta = 0,04$ ), ИМТ ( $\beta = 0,14$ ) и исходным значением масса/рост ЛЖ [4] ( $\beta = 0,54$ ). Были использованы модели регрессии Кокса для принятия во внимание прогрессивного увеличения ММ ЛЖ при утяжелении АС.

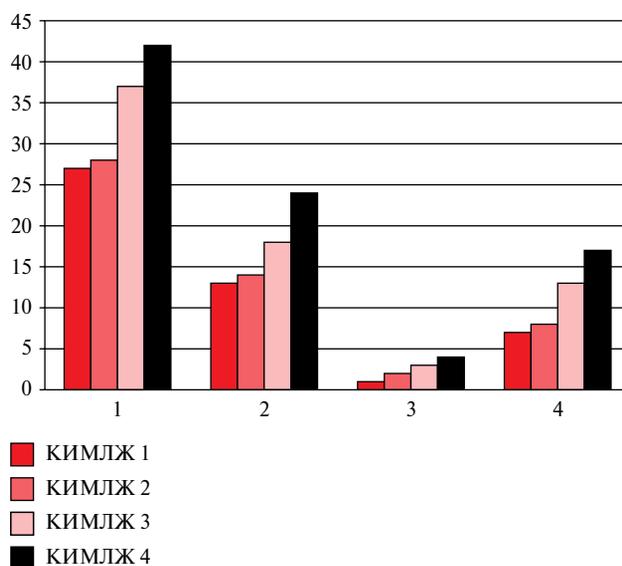


Рис. 1 Кумулятивная частота событий с АК (1), ишемических сердечно-сосудистых событий (2), случаев сердечно-сосудистой смерти (3) и смерти от других причин и госпитализации с сердечной недостаточностью из-за прогрессирования АС (4) за 4 года наблюдения по отношению к исходным квартилям ИММ ЛЖ (КИМЛЖ1, КИМЛЖ2, КИМЛЖ3, КИМЛЖ4) при умеренном бессимптомном АС.

нии АС. Более высокий ИММ ЛЖ во время наблюдения был связан с повышением на 16% частоты первичных конечных точек исследования, на 13% частоты аортальных клапанных событий, на 25% частоты ишемических ССС, на 63% сердечно-сосудистой смертности и на 44% сочетанной смертности от любой причины и госпитализаций от сердечной недостаточности (все  $p < 0,01$ ). В последующих моделях результаты не менялись при учете пиковой скорости струи в аорте, среднего градиента давления АК или площади АК, ФВ ЛЖ в качестве меры выраженности АС.

## Обсуждение

Это длительное амбулаторное исследование для оценки прогностического влияния массы ЛЖ и ГЛЖ, оцененной с помощью ЭхоКГ, у пациентов с бессимптомным легким или умеренным АС без известных из анамнеза ишемической болезни сердца или сахарного диабета. Более высокая ММ ЛЖ на исходном уровне или во время наблюдения определяла более высокую частоту первичных и вторичных конечных точек, что увеличивало общую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Исходно высокая ММ ЛЖ и ее нарастание по результатам выполненного исследования являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, наряду с факторами тяжести АС, АГ, ИМТ, пола, ФВ ЛЖ и концентрической геометрии ЛЖ [4, 9-10]. Согласно закону Лапласа традиционно считается, что развитие ГЛЖ при АС является физиологическим, компенсаторным процессом поддержания нормальной систолической функции во время хронически повышенной нагрузки давлением. Однако сопутствующая АГ, ожирение и наличие метаболического синдрома были связаны с повышенной массой ЛЖ у пациентов с бессимптомным умеренным АС, что указывает на многофакторность развития ГЛЖ у пациентов с АС [2-4]. Относительно большое влияние АГ на ТС ЛЖ у пациентов с умеренной формой АС также было продемонстрировано в экспериментальных имитационных моделях Garcia D, et al. Но увеличенная ММ ЛЖ на исходной ЭхоКГ была связана с увеличением частоты ССС в настоящем исследовании, независимо от прогностического влияния сопутствующей АГ и увеличенного ИММ ЛЖ, ранее продемонстрированного для бессимптомного умеренного АС [9-10]. Прогнозирование риска при бессимптомном АС остается проблемой, в т.ч. выявление пациентов с АС с высоким риском развития застойной сердечной недостаточности — наиболее прогностически тяжелого осложнения АС. Как американские, так и европейские руководства рекомендуют замену АК у пациентов с тяжелым АС независимо от симптомов, если ФВ ЛЖ <50% [11-12]. Популяционные исследования показали, что увеличение ММ ЛЖ связано с сердечной недостаточностью, независимо от ФВ ЛЖ и независимо от наличия инфаркта миокарда в анамнезе. Полученные результаты дополняют эти знания. У пациентов с бессимптомным умеренным АС увеличение ИММ ЛЖ связано с более высокой частотой возникновения сердечной недостаточности независимо от систолической функции ЛЖ. Среди показаний для замены АК при АС текущие европейские рекомендации выделяют развитие ГЛЖ исключительно из-за АГ [12]; это было связано с повышенной периоперационной заболеваемостью и смертностью, и может быть менее обратимым

после отсроченной операции. Можно дополнить этот список пациентами с бессимптомным умеренным АС, независимо от наличия сопутствующей АГ. Эти выводы подтверждает исследование [13]. Электрокардиографическая картина деформации ЛЖ при ГЛЖ была предложена в качестве существенного фактора корреляции смертности и госпитализации при сердечной недостаточности в исследовании [14] SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). Надо обратить внимание, что электрокардиографическая картина ГЛЖ была незначительно связана с сердечно-сосудистой смертью или общей летальностью. Но в представленном исследовании, где величина среднего аортального градиента давления была включена как независимая переменная в многовариантных моделях, прослеживается четкая зависимость от ЭхоКГ выявленной ММ ЛЖ, и, следовательно, ГЛЖ. Тем не менее, было подтверждено [15], что электрокардиографическая картина гипертрофической деформации ЛЖ может быть высокоспецифичным маркером фиброза миокарда ЛЖ, что ведет к более выраженному повреждению миокарда, декомпенсации ЛЖ и ухудшению прогноза [14-16]. Влияние ММ ЛЖ и наличие концентрической ГЛЖ значительно увеличились в последующих наблюдениях. Было продемонстрировано, что концентрическая ГЛЖ несет индивидуальный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ. Сообщали о существовании связи между уменьшенным резервом коронарного кровотока и снижением миокардиальной функции у гипертоников при развитии концентрической ГЛЖ вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца. У пациентов, оперированных по поводу АС, как концентрическая геометрия ЛЖ, так и избыточная ГЛЖ были связаны с более высокой послеоперационной смертностью. Ранее было продемонстрировано, что чрезмерная ГЛЖ была самым значительным коррелятом комбинированной смерти, застойной сердечной недостаточности и нефатального инфаркта миокарда у 218 пациентов с бессимптомной тяжелой формой АС [5]. Примечательно, что эти выводы не зависели от возраста пациента, степени кальцификации АК, нарушения функции почек или наличия сопутствующего сахарного диабета — всех факторов, связанных с ухудшением прогноза в предыдущих исследованиях при бессимптомном тяжелом АС [5, 17]. Полученные результаты расширяют эти знания, демонстрируя независимую прогностическую важность повышенной ММ ЛЖ в длительном амбулаторном исследовании пациентов с изначально бессимптомным легким-умеренным АС.

## Заключение

У пациентов с бессимптомным АС более высокий ИММ ЛЖ независимо связан с повы-

шенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, особенно при прогрессировании стеноза АК.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. de Simone G, Izzo R, Chinali M, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56:99-104. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150128.
2. Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, et al. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy). *Hypertens*. 2010;28:377-83. doi:10.1097/HJH.0b013e328332fa44.
3. Lund BP, Gohlke-Bärwolf C, Cramariuc D, et al. Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] substudy). *Am J Cardiol*. 2010;105:1456-60. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.069.
4. Pagé A, Dumesnil JG, Clavel MA, et al. ASTRONOMER Investigators. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *JACC*. 2010;55:1867-74. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.083.
5. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:301-7. doi:10.1136/hrt.2010.192997.
6. Lindman BR, Pibarot P, Hahn RT, et al. Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:662-73. doi:10.1016/j.jcin.2014.02.01.
7. Thomassen K, Cioffi, Eva Gerdts, et al. Echocardiographic aortic valve calcification and outcomes in women and men with aortic stenosis. *Heart Online First*. 2017;0:1-6.
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
9. Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension*. 2012;60:90-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878.
10. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis). *JACC*. 2013;62:1683-90. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.081.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521-643. doi:10.1161/CIR.0000000000000031.
12. Vahanian AO, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
13. Stewart RA, Kerr AJ, Whalley GA, et al. New Zealand Heart Valve Study Investigators. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31:2216-22. doi:10.1093/eurheartj/ehq159.
14. Greve AM, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, et al. Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Circulation*. 2012;125:346-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049759.
15. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130:1607-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085.
16. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *JACC*. 2011;58:1271-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.064.
17. Cramariuc D, Gerdts E, Davidsen ES, et al. Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry. *Heart*. 2010;96:106-12. doi:10.1136/hrt.2009.172569.

## Оптимизация ведения пациентов, страдающих критической ишемией нижних конечностей с учетом риска развития гангрены

Быков А. В.<sup>1</sup>, Кореневский Н. А.<sup>2</sup>, Пархоменко С. А.<sup>3</sup>, Хрипина И. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Консультативная поликлиника БМУ “Курская областная больница”. Курск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Юго-Западный государственный университет”. Курск; <sup>3</sup>ФГБУ “3 Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого”. Москва, Россия

**Цель.** Разработка математических моделей прогнозирования риска развития гангрены нижних конечностей и алгоритма выбора адекватных схем лечения, ориентированных на использование в системах поддержки принятия решения врачами — сосудистыми хирургами и ангиологами.

**Материал и методы.** Результаты, предлагаемые в этой работе, основываются на шестилетнем (с 2011г) наблюдении за 400 больными с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, у части из которых имелись сочетания ишемического поражения центральной гемодинамической системы, сердца и головного мозга. Пациенты имели различные стадии заболевания, вплоть до критической ишемии, переходящей в гангрену, требующей ампутации нижних конечностей. В качестве математического аппарата исследований была выбрана методология синтеза гибридных нечетких решающих правил. В ходе разведочного анализа были отобраны 8 информативных признаков, по которым синтезировали нечеткие математические модели, разделяющие пациентов на классы: низкая уверенность в развитии гангрены; средняя уверенность в развитии гангрены; высокая уверенность в развитии гангрены и очень высокая уверенность в развитии гангрены. Для каждого выделенного класса уверенность в развитии гангрены была определена индивидуальная схема лечения, реализуемая алгоритмом принятия решений, в соответствии с интеллектуальной системой поддержки принятия решений.

**Результаты.** В ходе статистических исследований было показано, что по сравнению с традиционными схемами лечения использование предложенного алгоритма по различным критериям оценки эффективности позволяет увеличить скорость достижения положительных результатов в 3,4 раза (на 68,3%), снизить риск развития гангрены нижних конечностей в 2,8 раза (на 61,6%) и снизить риск ампутации конечности в 4,1 раза (на 68,1%).

**Заключение.** Полученные математические модели следует использовать в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов как в виде программного обеспечения смартфонов и планшетных компьютеров, так и в составе мощных систем поддержки принятия решений, включая телемедицинские системы. **Ключевые слова:** критическая ишемия нижних конечностей, гангрена, нечеткие математические модели, алгоритм выбора схем лечения.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):38–44  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-38-44>

Поступила 02/12-2017

Получена рецензия 09/11-2018

Принята к публикации 15/01-2019



### Optimization of management of patients with critical lower limb ischemia, allowing for risk of gangrene

Bykov A. V.<sup>1</sup>, Korenevsky N. A.<sup>2</sup>, Parkhomenko S. A.<sup>3</sup>, Khripina I. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk Regional Hospital. Kursk; <sup>2</sup>Southwest State University. Kursk; <sup>3</sup>Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky. Moscow, Russia

**Aim.** To develop mathematical models for predicting the risk of gangrene of the lower limb and the algorithm for selecting of treatment strategies for vascular surgeons and angiologists.

**Material and methods.** The results presented in this work are based on a six-year-old (since 2011) observation of 400 patients with chronic obliterating diseases of the lower limb arteries, some of which had combinations of ischemic damage to the central hemodynamic system, heart and brain. Patients had different stages of the disease, up to critical ischemia and gangrene, which requires amputation of the lower limbs. During the exploratory analysis, we selected 8 informative features, which were used to develop mathematical models that divide patients into classes: low confidence in the development of gangrene;

average confidence in the development of gangrene; high confidence in the development of gangrene and very high confidence in the development of gangrene. For each identified class, confidence in the development of gangrene was determined by an individual treatment strategy, implemented in accordance with the intelligent decision support system by a decision-making algorithm.

**Results.** It was shown that, compared with traditional treatment tactics, using of presented algorithm can increase the speed of positive results achieving by 3,4 times (68,3%), reduce the risk of lower limb gangrene development by 2,8 times (61,6%) and reduce the risk of limb amputation by 4,1 times (68,1%).

**Conclusion.** The obtained mathematical models should be used in the medical practice of vascular surgeons and angiologists, both in the form

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (4712) 22-26-60

e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

[Быков А. В. — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-6015-0412, Кореневский Н. А.\* — д.т.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии, ORCID: 0000-0003-2048-0956, Пархоменко С. А. — помощник заведующего отделением неотложной хирургии, ORCID: 0000-0002-2221-2026, Хрипина И. И. — инженер, аспирант кафедры биомедицинской инженерии, ORCID: 0000-0001-6586-7973].

of software for smartphones and tablet computers, and as part of decision support systems, including telemedicine systems.

**Key words:** critical lower limb ischemia, gangrene, fuzzy mathematical models, an algorithm for selecting of treatment strategies.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):38–44  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-38-44>

Bykov A.V. ORCID: 0000-0001-6015-0412, Korenevsky N.A. ORCID: 0000-0003-2048-0956, Parkhomenko S.A. ORCID: 0000-0002-2221-2026, Khripina I.I. ORCID: 0000-0001-6586-7973.

**Received:** 02/12-2017 **Revision Received:** 09/11-2018 **Accepted:** 15/01-2019

в/в — внутривенно, КИНК — критическая ишемия нижних конечностей, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПЛ — предлагаемые схемы лечения, СЛ — схемы лечения, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СОЭ(ж) — скорость оседания эритроцитов у женщин, СОЭ(м) — скорость оседания эритроцитов у мужчин, ТЛ — традиционные схемы лечения, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХОЗАНК — хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, УО — интегральный показатель, характеризующий уверенность в развитии гангрены нижних конечностей.

## Введение

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) относится к опасной патологии, грозящей не только потерей конечности, но и несущей угрозу жизни пациента [1]. Скандинавские исследования показали, что 50% пациентов с КИНК умерли через 5 лет. Причиной смерти в 75% случаев послужили инфаркт миокарда и инсульт. Отдаленная летальность у больных после ампутации конечности на уровне бедра с сопутствующей патологией: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, церебральный атеросклероз, составляет 50–75% через 5 лет.

Анализ литературы показал, что в существующих подходах к ведению больных с КИНК недостаточное внимание уделяется индивидуальным особенностям развития КИНК, приводящим к гангрене нижних конечностей [1–3]. Отсутствии детальной классификации стадий развития гангрены приводит к нарушению рациональной этапности ведения пациентов, что, в свою очередь, не позволяет выбирать адекватные текущей ситуации схемы лечения.

Проведенные авторами многочисленные исследования для задач с аналогичной структурой показали, что остановить процесс развития некробиотических изменений в тканях ишемизированной конечности (гангрену), особенно у больных с мультифокальным атеросклерозом, можно, обеспечив своевременный прогноз развития этой патологии с выбором адекватных схем лечебно-оздоровительных мероприятий.

Целью исследования является разработка математических моделей прогнозирования риска развития гангрены нижних конечностей и алгоритма выбора адекватных схем лечения, ориентированных на использование в системах поддержки принятия решений врачами сосудистыми хирургами и ангиологами.

В настоящее время в медицине используются различные методы прогнозирования, основанные на предсказании поведения временных рядов, которые могут надежно работать только при наличии достаточной статистики и четко определяемых результатов на обучающей последовательности [4–7], что является существенным ограничением

при решении плохо формализуемых вопросов, к которым относится решаемая в работе задача.

Это связано с тем, что в настоящее время отсутствует согласованное экспертное мнение о границе между классами: гангрена с высокой уверенностью не будет развиваться, и через заданное время наблюдения гангрена точно наступит. Не существует также четко установленных границ между различными стадиями развития гангрены, что не позволяет получить надежно работающие прогностические и классификационные аналитические модели без привлечения знаний высококвалифицированных экспертов [5, 7–9]. В работах [5, 7, 9–13] показано, что при таких условиях целесообразно использовать технологию мягких вычислений, включая нечеткую логику принятия решений [5, 6, 12–14] и теорию измерения латентных переменных [7, 15].

Учитывая положительный опыт использования нечеткой логики принятия решений при выполнении аналогичных задач, в качестве базового математического аппарата выбран метод синтеза гибридных нечетких моделей принятия решений, разработанных на кафедре биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета [6–10, 12].

## Материал и методы

В соответствии с общими рекомендациями по синтезу гибридных нечетких моделей на первом этапе исследований формируется группа высококвалифицированных экспертов, состав которой подбирается в соответствии с рекомендациями, принятыми в квалиметрии [7]. Согласованность действий экспертов проверялась по коэффициенту конкордации  $W$ . В результате было отобрано восемь высококвалифицированных экспертов с  $W=0,91$ , что позволило сделать вывод об их способности квалифицированно решать поставленные перед ними задачи.

С целью поиска рационального состава информативных признаков, выбора и оценки эффективности прогностических моделей и схем лечения в течение пяти лет в 2011–2016гг было организовано наблюдение за больными поликлиники БМУ “Курская областная клиническая больница № 1”. Под наблюдением находились 400 больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК). Группу контроля составили 150 здоровых доноров.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол Возраст	$\omega_1$		$\omega_2$		$\omega_3$		$\omega_4$		$\omega_5$ (контрольная)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-45 лет	4	2	5	2	15	9	12	10	5	5
46-55 лет	8	6	9	5	75	30	75	42	25	25
56-65 лет	9	5	7	5	56	49	67	51	30	30
66-85 лет	10	8	8	7	41	25	54	39	15	15

Общие критерии включения в группу наблюдения:

— Наличие у пациента ХОЗАНК с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) 2-4 степени по А. В. Покровскому;

— Возраст пациентов — 30-80 лет;

— Наличие не менее двух курсов безрезультативного лечения в хирургическом отделении по месту жительства (центральная районная больница, городская больница);

— Наличие атеросклероза других жизненно важных регионов: сердце, головной мозг на фоне атеросклероза нижних конечностей, требующих коррекции в настоящее время;

— Наличие обязательного поражения магистральных артерий нижних конечностей;

— Должны обязательно присутствовать пациенты нереконструктабельной группы согласно критериям разделения по В. А. Лазаренко [3];

— Наличие информированного согласия на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.

Критериями исключения являлось отсутствие хотя бы одного из критериев включения.

В зависимости от клинических проявлений в исследовании экспертной группой было предложено разделение исследуемых пациентов по группам:

$\omega_1$  — больные, у которых ХОЗАНК сопровождается ХИНК 2 степени (n=52);

$\omega_2$  — больные, у которых ХОЗАНК сопровождается ХИНК 3 степени без КИНК (n=48);

$\omega_3$  — больные, у которых ХОЗАНК сопровождается ХИНК 3-4 степени с КИНК (n=300);

$\omega_4$  — больные с ХОЗАНК и сочетанным атеросклерозом сердце — головной мозг (n=350);

$\omega_5$  — контрольная группа относительно здоровых людей без клинически значимой ХИНК (дистанция безболевой ходьбы >1 км) (n=150).

Деление на группы учитывало рандомизацию по полу, возрасту, типу ХОЗАНК, степени тяжести КИНК, наличию сопутствующей ишемической патологии.

Все больные (n=300), которые впоследствии были разделены на 2 группы в соответствии с применяемыми схемами лечения, соответствовали критериям включения в исследование, и составили  $\omega_3$  — группу, упомянутую выше. Пациентам был выполнен весь комплекс диагностических мероприятий: комплексное клиническое обследование с авторской системой ранжирования ишемических нарушений *st. localis*, оценкой функционального резерва — Синдром Системной Воспалительной Реакции (Systemic Inflammatory Response Syndrome), данные ультразвукового исследования, реовазография, электрокардиография, гемостазиологического обследования. По всем информативным крите-

риям пациенты этих 2 групп были статистически сопоставимы. Кроме того, в рассматриваемых двух группах пациенты не отличались по степени тяжести соматической патологии:

• хроническая сердечная недостаточность: III-IV функциональный класс;

• симптоматическая артериальная гипертензия: II-III ст.;

• уровень глюкозы: 8-10 ммоль/л;

• хроническая сосудисто-мозговая недостаточность III-IV ст.

Все пациенты до включения в исследование получили терапию в объеме:

— антиагреганты, спазмолитики и кардиотропную терапию;

— были выполнены (по анамнезу) реконструктивные шунтирующие операции с последующим тромбозом шунтов, неоднократными тромбэктомиями, баллонная ангиопластика со стентированием и последующим рестенозом.

Однако к моменту начала исследования все больные были сопоставимы по следующим критериям:

— продолжительность КИНК (3 нед. — 1,5 мес.);

— выраженность некробиотических и язвенных поражений;

— объему проводимой обезболивающей терапии.

Всем больным с учетом клинического и инструментального исследования невозможно было выполнить хирургическое лечение в объеме реконструктивной операции и стентирования.

По всем вышеуказанным критериям больные 2 групп были статистически сопоставимы, и создавали аргументированную возможность прогноза развития гангрены в ходе проводимых лечебных мероприятий, используя методы и технологии мягких вычислений.

Распределение больных КИНК по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Количество мужчин с ХОЗАНК преобладает над количеством женщин в возрасте 46-55 лет, в дальнейшем это соотношение становится примерно одинаковым во всех группах. В контрольной группе было сохранено аналогичное соотношение по полу и возрасту.

Наибольшее количество больных страдало атеросклерозом нижних конечностей, что составило до 60% всех обследованных больных (n=240). Наибольший клинический интерес представляет группа больных класса  $\omega_3$ .

На первом этапе синтеза решающих правил в ходе разведочного анализа, описание этапов которого приведено в работах [5, 7, 9], экспертами были отобраны 32 признака — фактора риска развития гангрены, состав которых оптимизировался с использованием интерактивного пакета RUMM 2020, предназначенного для оценки степени связи между измеряемыми (индикаторными) переменными и исследуемой латентной переменной, в ка-

честве которой выбран показатель уверенности в развитии гангрены нижних конечностей. Механизм использования пакета RUMM 2020 с моделью Г. Раша достаточно подробно описан в работах [7, 15].

В ходе оптимизации было сформировано пространство информативных признаков в составе:

- $X_1$  — критерий качества жизни;
- $X_2$  — лодыжечно-плечевой индекс;
- $X_3$  — реографический индекс;
- $X_4$  — температура тела;
- $X_5$  — частота сердечных сокращений;
- $X_6$  — систолическое артериальное давление;
- $X_7$  — наличие аритмии;
- $X_8$  — интегральный показатель составленный по данным лабораторных исследований: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, тромбоз, наличие анемии.

Признаки  $X_2$ - $X_7$  определяются общеизвестными методами. Признак  $X_1$  определяется по авторской методике выбора балльной оценки:

- а) ограничение дистанции безболевого ходьбы (<20 м) — 1 балл;
- б) боль при любой физической нагрузке, но без болей в покое — 3 балла;
- в) боль в покое через 5 ч сна — 4 балла;
- г) боль в покое через 2 ч сна — 5 баллов;
- д) постоянная боль без отека стопы — 6 баллов;
- е) постоянная боль, отек стопы с гиперемией кожных покровов — 7 баллов;
- ж) постоянная боль, отек стопы с гиперемией кожных покровов, акроцианоз стопы — 8 баллов;
- з) постоянная боль, отек стопы с гиперемией кожных покровов, акроцианоз, трофическая язва стопы — 10 баллов.

На втором этапе синтеза, используя общие рекомендации по выбору формы и параметров функций принадлежности, описанные в работах [5, 7, 11-14], с участием экспертов определяются функции принадлежности  $\mu_{\omega_1}(x_i)$  к классу “очень высокий риск гангрены нижних конечностей” (класс  $\omega_1$ ) с базовыми переменными (информативными признаками)  $x_i$ . Работа экспертов была организована с использованием технологии Дэлфи, опирающейся на использовании принципов заочности, многоуровневости и анонимности с последующим формированием коллективного решения.

На третьем этапе синтеза производится агрегация функций принадлежности в интегральное решающее правило (математическую модель), рассчитывающее величину интегрального показателя, характеризующего уверенность в развитии гангрены нижних конечностей ( $UO$ ), в прогнозе развития гангрены нижних конечностей.

С учетом того, что каждый из введенных показателей (базовая переменная для соответствующей функции принадлежности) увеличивает уверенность в том, что у обследуемого разовьется гангрена нижних конечностей. Базовая прогностическая модель согласно рекомендациям [5, 7, 8] описывается итерационной формулой вида:

$$UO(q+1) = UO(q) + \mu_{\omega_1}(x_{i+1})[1 - UO(q)], \quad (1)$$

где  $q$  — номер итерации;  $UO(1) = \mu_{\omega_1}(x_1)$ .

На четвертом этапе синтеза на шкале  $UO$  эксперты выделили четыре уровня уверенности в развитии гангрены: I — низкая уверенность в развитии гангрены  $UO < 0,25$ ; II — средняя уверенность в развитии гангрены:  $0,25 \leq UO < 0,55$ ;

III — высокая уверенность в развитии гангрены:  $0,55 \leq UO < 0,7$ ;

IV — очень высокая уверенность в развитии гангрены:  $UO > 0,7$ .

Каждый из уровней описывается функцией принадлежности к “своему” уровню уверенности:  $\mu_H(UO)$ ;  $\mu_H(UO)$ ;  $\mu_C(UO)$ ;  $\mu_B(UO)$  и  $\mu_O(UO)$ .

Решение о классификации принимается по величине максимального значения  $\mu_{\omega_r}(UO)$ , т.е.:

$$UO_r = \max[\mu_H(UO), \mu_C(UO), \mu_B(UO), \mu_O(UO)] \quad (3)$$

Синтезированное, в соответствии с рекомендациями [7] прогностическое решающее правило проверялось на репрезентативной контрольной выборке по общепризнанным показателям качества: диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, диагностическая эффективность, прогностическая значимость положительных и отрицательной результатов.

На пятом этапе исследования перед экспертами ставилась задача подобрать схемы лечения по выбранным уровням уверенности появления гангрены. В ходе экспертизы с использованием технологии Дэлфи был отобран следующий перечень лекарственных препаратов: трентал, сулодексид, леотон, низкомолекулярные гепарины (НМГ), простаноиды, рефонтан, актовегин.

Степень соответствия этих препаратов латентной переменной “эффективность лечения” проверялась пакетом RUMM 2020 [7, 15].

Для проверки эффективности выбранных схем лечения результаты сопоставлялись с традиционно назначаемыми схемами лечения [1-3].

## Результаты

В ходе синтеза решающего правила (1) был получен следующий набор функций принадлежности

$$\mu_{\omega_1}(x_1) = 0,025x_1 + 0,05;$$

$$\mu_{\omega_1}(x_2) = \begin{cases} 0,3, & \text{если } x_2 < 0,1; \\ -0,333x_2 + 0,333, & \text{если } 0,1 \leq x_2 < 1; \\ 0, & \text{если } x_2 > 1, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(x_3) = \begin{cases} 0,2, & \text{если } x_3 < 0,025; \\ -0,205x_3 + 0,205, & \text{если } 0,25 \leq x_3 < 1; \\ 0, & \text{если } x_3 > 1, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(x_4) = \begin{cases} 0,2, & \text{если } x_4 < 36; \\ -0,333x_4 + 12,2, & \text{если } 36 \leq x_4 < 36,6; \\ 0,286x_4 - 10,46, & \text{если } 36,6 \leq x_4 < 38; \\ 0,4, & \text{если } x_4 \geq 38, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(x_5) = \begin{cases} 0,1, & \text{если } x_5 < 40; \\ -0,01x_5 + 0,5, & \text{если } 40 \leq x_5 < 50; \\ 0, & \text{если } 50 \leq x_5 < 90; \\ 0,02x_5 - 1, & \text{если } 90 \leq x_5 < 100; \\ 0,2, & \text{если } x_5 \geq 10, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(x_6) = \begin{cases} 0,1, & \text{если } x_6 < 100; \\ -0,005x_6 + 0,6, & \text{если } 100 \leq x_6 < 120; \\ 0, & \text{если } 120 \leq x_6 < 140; \\ 0,015x_6 - 2,1, & \text{если } 140 \leq x_6 < 160; \\ 0,3, & \text{если } x_6 \geq 160, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(x_7) = \begin{cases} 0, & \text{если аритмия отсутствует;} \\ 0,08, & \text{если наблюдается аритмия.} \end{cases}$$

ЕСЛИ [(СОЭ(м) < 10) ИЛИ (СОЭ(ж) < 15)] ТО  $[\mu_{\omega_1}(x_8) = 0]$ ;  
ЕСЛИ [(СОЭ(м) < 10) ИЛИ (СОЭ(ж)  $\geq 15$ )] ТО

$$[\mu_{\omega_1}(x_8) = \mu_{\omega_1}(a_1) + \mu_{\omega_1}(a_2) + \mu_{\omega_1}(a_3) - \mu_{\omega_1}(a_1) \cdot \mu_{\omega_1}(a_2) - \mu_{\omega_1}(a_1) \cdot \mu_{\omega_1}(a_3) - \mu_{\omega_1}(a_2) \cdot \mu_{\omega_1}(a_3) + \mu_{\omega_1}(a_1) \cdot \mu_{\omega_1}(a_2) \cdot \mu_{\omega_1}(a_3)],$$

где

$$\mu_{\omega_1}(a_1) = \begin{cases} 0, & \text{если лейкоцитоз отсутствует;} \\ 0,025, & \text{если присутствует лейкоцитоз,} \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(a_2) = \begin{cases} 0, & \text{если тромбоз отсутствует;} \\ 0,015, & \text{если есть тромбоз,} \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_1}(a_3) = \begin{cases} 0, & \text{если анемия отсутствует;} \\ 0,015, & \text{если есть анемия.} \end{cases}$$

В этих выражениях СОЭ(м) и СОЭ(ж) означают численные значения СОЭ для мужчин и женщин, соответственно.

В результате математического моделирования и экспертного оценивания было установлено, что уверенность в правильном прогнозе правила (1) составляет 0,91.

Решающее правило (1) в соответствии с технологией мягких вычислений синтезируется опираясь на опыт и интуицию высококвалифицированных экспертов, который хотя и превосходит иногда по качественным показателям принятия решений “работу” формальных моделей, но при возможности требует проведения соответствующих статистических испытаний.

С целью объективизации проверки качества работы правила (1) в 2011г были проведены измерения информативных признаков у всех 300 обследуемых с расчетом УО. В соответствии с рекомендациями [7] порог прогнозирования появления гангрены был определен на уровне  $UO^{по} = 0,7$ . Через 5 лет (в феврале 2017г) было установлено, что из 300 человек 106 человек ( $n_1=106$ ) получили гангрену нижних конечностей ( $n_0=194$  человека), что позволило рассчитать количество истинно положитель-

ных результатов, истинно отрицательных результатов, ложноположительных результатов и ложноотрицательных результатов [7, 12], по которым были рассчитаны соответствующие показатели качества прогнозирования — диагностическая чувствительность = 0,9; диагностическая специфичность = 0,92; прогностическая значимость положительных результатов = 0,95; прогностическая значимость отрицательных результатов = 0,95; диагностическая эффективность = 0,92.

Анализ полученных результатов показывает, что статистические исследования хорошо совпадают с экспертными оценками и математическим моделированием.

В ходе экспертной работы по технологии Дэлфи, с учетом 5-летнего опыта ведения больных с КИНК нами был предложен алгоритм выбора схем лечения (СЛ), представленный в таблице 2.

При оценке эффективности алгоритма выбора СЛ 180 пациентам назначалась традиционная терапия и 120 пациентам дифференцированная терапия в соответствии с предлагаемым алгоритмом (таблица 2). Наблюдение проводилось в течение 5 лет.

Традиционная терапия проводилась по схеме: трентал 5,0 на физ. растворе 200,0, внутривенно (в/в) капельно; ксантинола никотинат 6,0 на физ. растворе 200,0 в/в капельно; реополиглюкин 200-400 мл в/в капельно; солкосерил 6-10,0 мл на 200,0 физ. раствора в/в капельно.

При контроле качества проводимой терапии учитывались: исходное значение показателя УО ( $UO_{и}$ ), исходный класс состояний  $\omega_r$  ( $r = H, C, B, O$ ); значение УО после применения СЛ ( $UO_{л}$ ); время наблюдения за группами испытуемых  $\Delta t_H$ ; скорость  $V$  изменения показателя УО ( $V = (UO_{и} - UO_{л}) / \Delta t_H$ ); количество людей, заболевших гангреной  $n_G$ . Качество работы используемых СЛ может быть оценено по величине изменения  $UO(\Delta UO = UO_{и} - UO_{л})$ , по скорости  $V$ ; по количеству людей, заболевших гангреной  $n_G$  и по количеству людей с ампутированными конечностями  $n_{ак}$ .

Таблица 2

Алгоритм выбора СЛ

Уверенность в развитии гангрены (диапазон УО)	СЛ
<0,25 (класс $\omega_H$ , низкая уверенность)	Трентал, физ.раствор 200,0+5,0 в/в капельно Сулодексид, физ.раствор 200,0+2,0 в/в капельно
0,25-0,55 (класс $\omega_C$ , средняя уверенность)	Неотон, физ.раствор 200,0+1,0 г в/в капельно Сулодексид, физ.раствор 200,0+2,0 в/в капельно
0,55-0,65 (класс $\omega_B$ , высокая уверенность)	НМГ, 0,6 мл подкожно Неотон, физ.раствор 200,0+1,0 г в/в капельно Просталоиды, физ.раствор 200,0+100 мкг алиростана в/в капельно
>0,65 (класс $\omega_O$ , очень высокая уверенность)	НМГ, 0,6 мл подкожно Просталоиды, физ.раствор 200,0+100 мкг алиростана в/в капельно Рефортан, 6% 500,0 в/в капельно Актовегин, физ.раствор 200,0+800 мг в/в капельно

Таблица 3

## Результаты лечения пациентов с КИНК

Показатели	Количество пациентов $n_0$	$\overline{UO}_H \pm m_H$	$\overline{UO}_L \pm m_L$	$\Delta t_H$ (дни)	$\overline{V} \pm m_V$	$n_\Gamma$	$n_{AK}$
СЛ/ $\omega_\Gamma$							
ТЛ/ $\omega_H$	38	0,23±0,02	0,21±0,02	10	0,002±0,0001	12	5
ТЛ/ $\omega_C$	42	0,45±0,03	0,4±0,02	20	0,0025±0,0002	15	10
ТЛ/ $\omega_B$	35	0,57±0,03	0,51±0,03	30	0,002±0,0002	24	15
ТЛ/ $\omega_O$	45	0,71±0,04	0,65±0,03	40	0,0015±0,0001	30	21
ПЛ/ $\omega_H$	50	0,24±0,02	0,16±0,01	10	0,008±0,0003	5	1
ПЛ/ $\omega_C$	40	0,45±0,03	0,32±0,02	20	0,0065±0,0002	7	4
ПЛ/ $\omega_B$	32	0,62±0,03	0,49±0,02	30	0,0048±0,0002	10	8
ПЛ/ $\omega_O$	18	0,83±0,04	0,55±0,04	40	0,007±0,0003	7	3

Примечание: черта над обозначением показателя показывает на значение его математического ожидания.

Таблица 4

## Оценка эффективности исследуемых СЛ

ПЭ	Класс $\omega_H$	$\omega_C$	$\omega_B$	$\omega_O$	Средняя по всем классам
Эффективность по $\Delta UO$	98,7/75	61,5/2,6	53,8/2,2	21,4/4,7	58,8/21,1
Эффективность по V	75/4	61,5/2,6	58,3/2,4	78,6/4,7	68,3/3,4
Эффективность по $n_\Gamma$	58,3/2,4	53,3/2,1	58,3/2,4	76,7/4,3	61,6/2,8
Эффективность по $n_{AK}$	80/5	60/2,5	46,7/1,9	85,7/7	68,1/4,1

Примечание: ПЭ — показатель эффективности, числитель — проценты, знаменатель — разы.

В таблице 3 приведены средние значения перечисленных выше показателей с указанием традиционных СЛ (ТЛ) и предлагаемых СЛ (ПЛ) пациентов, а также исходных классов их состояний ( $\omega_r$ ), кроме того в этой таблице указано количество пациентов заболевших гангреной и количество пациентов с ампутированными конечностями  $n_{AK}$ .

По показателям таблицы 3 была рассчитана эффективность ТЛ и ПЛ, выраженная в процентах (таблица 4).

Анализ таблицы позволяет сделать вывод, что по всем показателям эффективность ПЛ выше ТЛ. Например, по всем классам состояний эффективность по показателю  $\Delta UO$  выросла в 21,1 раз; по показателю V — в 63,4 раза, по показателю  $n_\Gamma$  в 2,8 раза, по показателю  $n_{AK}$  — в 4,1 раза. В процентах рост составил: по  $\Delta UO$  на 58,8%; по V — на 68,3%; по  $n_\Gamma$  — на 61,6%; по  $n_{AK}$  — на 68,1%.

## Обсуждение

В ходе исследований для решения задач прогнозирования возникновения гангрены нижних конечностей и выбора рациональных СЛ был выбран адекватный математический аппарат исследования — метод синтеза гибридных нечетких решающих правил в сочетании с теорией измерения латентных переменных с моделью Г. Раша. С использованием выбранного математического аппарата получена нечеткая модель прогнозирования появления и развития гангрены, обеспечивающая качество прогнозирования не ниже 0,9, что

является хорошим результатом для прогностических задач. На шкале уверенности в прогнозе появления гангрены нижних конечностей определено четыре класса уровня уверенности развития гангрены, каждому из которых поставлена в соответствии “своя” СЛ и составлен табличный алгоритм выбора адекватной терапии. Показано, что по сравнению с ТЛ использование предложенного алгоритма по различным критериям оценки эффективности позволяет увеличить скорость достижения положительных результатов в 3,4 раза (на 68,3%), снизить риск развития гангрены нижних конечностей в 2,8 раза (на 61,6%) и снизить риск ампутации конечности в 4,1 раза (на 68,1%).

Полученные математические модели следует использовать в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов как в виде программного обеспечения смартфонов и планшетных компьютеров, так и в составе мощных систем поддержки принятия решений, включая телемедицинские системы.

Широкое внедрение полученных результатов в медицинскую практику позволит определить риск развития гангрены, скорость наступления осложнения. Это позволяет подобрать адекватную процессу нарастания некробиотических изменений в ишемизированной конечности СЛ. Своевременная и адресная, узко специфичная помощь сохраняет опорную функцию конечности, даже при органосохраняющей ампутации, что снизит госпитализацию больных с ХОЗАНК.

## Заключение

Полученные в работе математические модели позволяют прогнозировать четыре возможных варианта развития гангрены нижних конечностей: низкая, средняя, высокая и очень высокая уверенность в развитии гангрены. Для выделяемых классов уверенности в развитии гангрены разработан алгоритм выбора индивидуальных СЛ, который по сравнению с традиционной тактикой ведения

пациентов позволяет увеличить скорость достижения положительных результатов в 3,4 раза (на 68,3%), снизить риск развития гангрены нижних конечностей в 2,8 раза (на 61,6%) и снизить риск ампутации конечности в 4,1 раза (на 68,1%).

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Savelyev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. Pathogenesis and conservative treatment of severe stages of atherosclerosis obliterating arteries of the lower extremities: A guide for physicians: Medical News Agency Ltd., 2010. p. 216. (In Russ.) Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: Руководство для врачей: Медицинское информационное агентство, 2010 п.216. ISBN: 978-5-8948-1824-5.
2. Savelyeva VS, Kiriyenko AI. Vascular Surgery. National leadership. M.: GEOTAR — Media. 2014. p.464. (In Russ.) Савельева В. С., Кириенко А. И. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР. Медиа, 2014 п. 464. ISBN: 978-5-9704-3441-3.
3. Lazarenko VA, Nikolayev SB, Bystrova NA, Konoplya AI. The method of treatment of critical ischemia of lower extremities of different genesis. RU patent 2421221. 2011 Jun 20. (In Russ.) Лазаренко В. А., Николаев С. Б., Быстрова Н. А., Конопля А. И. Способ лечения критической ишемии нижних конечностей различного генеза. Патент 2421221. 2011 июнь 20.
4. Вукон AV, Korenevskiy NA, Ustinov AG. Fuzzy algorithm for predicting the development of limb ischemic disease for various stages of patient management. Izvestiya South-West State University. Series Management, Computer Science, Informatics. Medical instrument making. 2016;2(19):142-55. (In Russ.) Быков А. В., Корневский Н. А., Устинов А. Г. Нечеткий алгоритм прогноза развития ишемической болезни конечностей для различных этапов ведения пациента. Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2016;2(19):142-55.
5. Вукон AV, Korenevskiy NA, Emelianov SG. Predicting the severity of the development of the ischemic process in the heart, brain and lower limbs based on fuzzy patterns. Biomedical radioelectronics. 2016;9:4-9. (In Russ.) Быков А. В., Корневский Н. А., Емельянов С. Г. Прогнозирование степени тяжести развития ишемического процесса в сердце, головном мозге и нижних конечностях на основе нечетких моделей. Биомедицинская радиоэлектроника. 2016;9:4-9.
6. Korenevskiy NA. Application of fuzzy logic for decision-making in medical expert systems. Biomedical Engineering. 2015;49(1):33-5. (In Russ.) Корневский Н. А. Использование нечеткой логики принятия решений для медицинских экспертных систем. Медицинская техника. 2015;49(1):33-5.
7. Korenevskiy NA, Shutkin AN, Gorbatenko SA, Serebrovskiy VI. Assessment and management of the state of health of students on the basis of hybrid intellectual technologies. Staryy Oskol: TNT. 2016. p. 472. (In Russ.) Корневский Н. А., Шуткин А. Н., Горбатенко С. А., Серебровский В. И. Оценка и управление состоянием здоровья обучающихся на основе гибридных интеллектуальных технологий: Монография, Старый Оскол: ТНТ. 2016 п.472. ISBN:978-5-94178-504-9.
8. Korenevskiy NA. The method of synthesis of heterogeneous fuzzy rules for analysis and control over the state of biotechnical systems. Izvestiya South-West State University. Series Management, Computer Science, Informatics. Medical instrument making. 2013;2:99-103. (In Russ.) Корневский Н. А. Метод синтеза гетерогенных нечетких правил для анализа и управления за состоянием биотехнических систем. Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2013;2:99-103.
9. Korenevskiy NA, Razumova KV. Synthesis of the team of hybrid fuzzy models for assessing the state of complex systems. High technology. 2014;12(15):31-9. (In Russ.) Корневский Н. А. Разумова К. В. Синтез коллектива гибридных нечетких моделей оценки состояния сложных систем. Научные технологии. 2014;12(15):31-9.
10. Korenevskiy NA, Ryabkova EB. The method of synthesis of fuzzy decision rules for estimating the states of complex systems from information on the geometric structure of multidimensional data. Bulletin of Voronezh State Technical University. 2011;7(8):128-36. (In Russ.) Корневский Н. А., Рябкова Е. Б. Метод синтеза нечетких решающих правил для оценки состояний сложных систем по информации о геометрической структуре многомерных данных. Вестник Воронежского государственного технического университета. 2011;7(8):128-36.
11. Korenevskiy NA, Artemenko MV, Provotorov VY, Novikova LA. Method of synthesis of fuzzy decision rules on the basis of models of system interrelations for solving problems of prediction and diagnostics of diseases. System analysis and management in biomedical systems 2014;13(4):881-6. (In Russ.) Корневский Н. А., Артеменко М. В., Провоторов В. Я., Новикова Л. А. Метод синтеза нечетких решающих правил на основе моделей системных взаимосвязей для решения задач прогнозирования и диагностики заболеваний. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014;13(4):881-6.
12. Korenevskiy NA, Serebrovskiy VI, Kopteva NA, Govorukhina TN. Prediction and diagnosis of diseases caused by harmful industrial and environmental factors based on heterogeneous fuzzy models. Kursk 2012. p. 231. (In Russ.) Корневский Н. А., Серебровский В. И., Коптева Н. А., Говорухина Т. Н. Прогнозирование и диагностика заболеваний вызываемых вредными производственными и экологическими факторами на основе гетерогенных нечетких моделей. Курск. 2012 п. 231. ISBN: 978-5-7369-0713-7.
13. Al-Kasasbeh RT, Korenevskiy N, Alshamasin M, Kilonskiy D. Bioengineering System for Prediction and Esrty Prenosological Diagnostics o Stomach Diseases based on Energy Characteristics of Bioactive Points with Fuzzy Logic. J. Biosans Bioelectron. 2015;6:182.
14. Korenevskiy NA, Al-Kasasbeh RT, Alshamasin M, et al. Prediction of gastric ulcers based on the change in electrical resistance of acupuncture points using fuzzy logic decision-making. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. 2013;16(3): 302-13.
15. Korenevskiy NA, Shutkin AN, Bojцова EA, Dmitrieva VV. Assessment and management of the state of health based on Rasch models. Biomedical Engineering. 2016;49(6):375-9. (In Russ.) Корневский Н. А., Шуткин А. Н., Бойцова Е. А., Дмитриева В. В. Оценка и управление состоянием здоровья на основе моделей Г. Раша. Медицинская техника. 2016;49(6):375-9.

## Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц

Елькина А. Ю.<sup>1</sup>, Акимова Н. С.<sup>1</sup>, Шварц Ю. Г.<sup>1</sup>, Мартынович Т. В.<sup>1</sup>, Федотов Э. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов; <sup>2</sup>ООО «Медицинский Di центр». Саратов, Россия

**Цель.** Изучить связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции сосудистого тонуса (артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при проведении ортостатической пробы у молодых лиц.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 75 относительно здоровых добровольцев европеоидной расы в возрасте 20-25 лет. Критерием исключения стало наличие органической патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Регуляция сосудистого тонуса оценивалась путем проведения активной ортостатической пробы. Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты.

**Результаты.** Лица с наличием в генотипе аллеля риска С полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1* имеют более низкую ЧСС в положении лежа. Пульсовое давление (ПД) у этих лиц на первой мин после подъема оставалось на более высоких значениях. Самое высокое ПД на первой мин, а также ЧСС наблюдались у лиц, в генотипе которых одновременно присутствуют аллель риска полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1* и полиморфизма Т207М С>Т гена *AGT*. У лиц, носителей мутантного аллеля полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1*, через 1 мин ортостаза диастолическое АД (ДАД) в меньшей степени увеличилось, а ПД снизилось «слабее» по отношению к исходным значениям. Присутствие в генотипе полиморфизма М268Т Т>С гена *AGT* было ассоциировано с менее высо-

ким систолическим АД (САД) на первой мин ортостаза, а также менее значимым увеличением ДАД. Лица, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55M А>Т гена *PON1*, имели более низкие САД и ПД в положении лежа. Наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена *APOC3* ассоциировано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой мин после подъема, при этом у таких лиц наблюдался более выраженный прирост ЧСС после подъема.

**Заключение.** Имеется значимая связь между изучаемыми полиморфными вариантами генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателями сосудистого тонуса в условиях ортостаза, что может являться предиктором раннего развития гипертонии.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, ортостатическая проба, молодые лица.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):45–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-45-50>

Поступила 06/02-2019

Получена рецензия 22/02-2019

Принята к публикации 18/03-2019



### Vascular control parameters and gene polymorphism associated with cardiovascular risk in young and relatively healthy individuals

Elkina A. Yu.<sup>1</sup>, Akimova N. S.<sup>1</sup>, Schwartz Yu. G.<sup>1</sup>, Martynovich T. V.<sup>1</sup>, Fedotov E. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov; <sup>2</sup>LLC Medicinskij Di centr. Saratov, Russia

**Aim.** To study the relationship of polymorphism of *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* genes and Vascular control parameters (blood pressure — BP and heart rate — HR) when performing an orthostatic test in young individuals.

**Material and methods.** The study involved 75 relatively healthy Caucasian volunteers aged 20-25 years. The exclusion criterion was the presence of cardiovascular and central nervous pathologies. Vascular control was assessed by conducting an active orthostatic test. Identification of gene polymorphism was carried out by the method of deoxyribonucleic acid pyrosequencing.

**Results.** Persons with the presence of the risk C allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene have a lower heart rate in the prone position. The pulse pressure (PP) of these persons in the first minute after the rise remained at higher values. The highest levels of PP in the first minute as well as heart rate were observed in individuals

whose genotype simultaneously contains the risk allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene and T207M C>T polymorphism of the *AGT* gene. After 1 min of orthostasis in individuals carrying the mutant allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene diastolic blood pressure (DBP) increased lesser, and the pulse pressure decreased “weaker” in relation to the initial values. The presence of the M268T T>C polymorphism of the *AGT* gene in the genotype was associated with a less high systolic blood pressure (SBP) at the first minute of orthostasis, as well as a less significant increase in DBP. Persons whose genotype contains the T allele of the L55M А>Т polymorphism of the *PON1* gene had a lower SBD and PP in the prone position. The presence in the genotype of the T allele of the -482 С>Т polymorphism of the *APOC3* gene is associated with lower rates of DBP in the prone position and SBP on the first minute after the rise. Also these individuals showed a more pronounced heart rate increase after the rise.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: hromyh.anastasiya@mail.ru

Тел.: +7 (987) 832-22-34

[Елькина А. Ю.\* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3036-9613, Акимова Н. С. — д.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-5935-2655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-5205-7311, Мартынович Т. В. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-3939-6343, Федотов Э. А. — к.м.н., зав. отделением лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3563-5535].

**Conclusion.** There is a significant relationship between the studied polymorphic variants of the *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* genes and vascular control parameters in the context of orthostasis. It may be a predictor of early development of arterial hypertension.

**Key words:** genetic polymorphism, orthostatic test, young persons.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):45–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-45-50>

Elkina A. Yu. ORCID: 0000-0002-3036-9613, Akimova N. S. ORCID: 0000-0002-5935-2655, Schwartz, Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311, Martynovich T. V. ORCID: 0000-0002-3939-6343, Fedotov E. A. ORCID: 0000-0003-3563-5535.

**Received:** 06/02-2019 **Revision Received:** 22/02-2019 **Accepted:** 18/03-2019

АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОП — ортостатическая проба, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САС — симпатoadреналаовая система, СТ — сосудистый тонус, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, *AGT* — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора ангиотензина II, *APOC3* — ген апополипротеина С-3, *PON1* — ген параоксоназы 1.

Нарушение регуляции сосудистого тонуса (СТ) значительно ухудшает качество жизни, является одним из факторов кардиоваскулярного риска и может быть предвестником развития стойкой артериальной гипертензии [1].

Очевидно, перспективной является диагностика доклинических стадий сосудистой патологии. Одним из направлений в этом контексте может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к развитию нарушений регуляции СТ, и определение возможности развития подобных расстройств. Вероятно, анализу должны подвергаться гены, связанные с состоянием центральной нервной системы (ЦНС) и гуморальных систем, участвующих в поддержании нормального артериального давления (АД). Ранее было показано, что у больных ишемической болезнью сердца морфофункциональные особенности ЦНС ассоциируются с генами регуляции АД (*AGT*, *AGTR1*), а также генами липидного спектра (*APOC3*, *PON1*) [2, 3]. Есть основания также считать перспективным исследование в этом контексте генов, участвующих в обмене липидов [2-4]. В этой связи анализ полиморфизма нуклеотидов генов, ассоциированных с факторами кардиоваскулярного риска, при наличии нарушений регуляции СТ, может быть актуален.

Одним из информативных и наиболее физиологичных тестов состояния регуляции СТ является ортостатическая проба (ОП) [5]. В течение многих десятилетий она используется не только для оценки “функционального статуса”, но и с целью определения тяжести вегетососудистых нарушений, следовательно, выявленные изменения могут быть предикторами развития кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования: изучить связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции СТ — АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), при проведении активной ОП у молодых, относительно здоровых лиц.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 75 относительно здоровых добровольцев в возрасте 20-25 лет (средний возраст — 21,3 года), после получения их информирован-

ного согласия. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета.

В исследование включали только лиц европеоидной расы. Критерием исключения стало наличие органической патологии сердечно-сосудистой системы и ЦНС, диагностика которой проводилась путем сбора жалоб, анамнеза, объективного обследования и анализа медицинской документации.

Регуляция СТ оценивалась путем проведения активной ОП. В рамках представленного исследования использовались анализ показателей, полученных в положении лежа, через 1 и 5 мин после перемены положения тела. В первую мин изучаемые показатели в значительной мере отражают переходные процессы в системе кровообращения. На 5 мин можно судить о достижении устойчивого состояния в системе регуляции СТ при вертикальном положении тела. Представляется, динамика изучаемых показателей косвенно, но достаточно информативно свидетельствует о состоянии регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы [5].

Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью системы генетического анализа “РугоMark Q24”. При исследовании полиморфизма применяли следующие последовательности для анализа:  
*APOC3* -455 C>T (rs2854116): CAC/TCCCCAGCCCAAG  
*APOC3* -482 C>T (rs2854117): CT/CGGTCTTCTGT  
*PON1* L55M A>T (rs854560): A/TGTCTTCAGA  
*PON1* Q192R A>G (rs662): T/CGTAAGTAGG  
*AGT* T207M C>T (rs4762): G/ATGGACAGCA  
*AGT* M268T T>C (rs699): A/GTCAGGGAGCA  
*AGTR1* A1666C A>C (rs1586): A/CTTAGCTACT

Ген апополипротеина С-3 (*APOC3*) кодирует апополипротеин С3, который входит в состав липопротеинов очень низкой плотности, ингибирует липазы печени, замедляя процесс распада триглицеридов, и участвуя таким образом в развитии атеросклероза и другой кардиоваскулярной патологии [6]. Анализировали две точечные мутации гена *APOC3*: -455 T>C (rs2854116) и -482C>T (rs2854117).

Ген параоксоназы 1 (*PON1*) кодирует фермент параоксоназу 1, ответственный за гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений, а также обладающий антиокислительными и антиатерогенными свойствами [7]. Изучали полиморфизм L55M A>T (rs854560) и Q192R A>G (rs662) гена *PON1*.



Рис. 1 Средние показания ЧСС и АД во время проведения ОП.

Кроме того, исследовали полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1 типа (*AGTR1*) A1166C A>C (rs5186), аллель риска С которого приводит к повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов к нормальному уровню ангиотензина II [8].

Также изучали полиморфизм гена ангиотензиногена (*AGT*) (кодирует белок ангиотензиноген) T207M C>T (rs4762) и M268T T>C (rs5186) [9].

Для обработки результатов применялись непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Гамма), однофакторный дисперсионный анализ “ANOVA”, а также для каждого исследуемого полиморфизма метод множественных сравнений с применением



Рис. 2 Показатели ЧСС у лиц с отсутствием/наличием аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*.

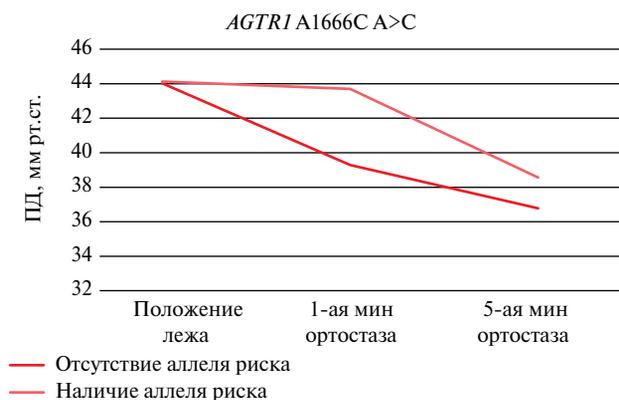


Рис. 3 Показатели ПД у лиц с отсутствием/наличием аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*.

Таблица 1

Показатели ОП у лиц с исследуемыми полиморфизмами генов *AGTR1*, *AGT*, *APOC3*, *PON1*(M±SD)

Показатели ОП	<i>AGTR1</i> A1666C A>C rs5186		p*	<i>AGT</i> M268T T>C rs699		p	<i>APOC3</i> -482 C>T rs2854117		p	<i>PON1</i> L55M A>T rs854560		p
	-	+		-	+		-	+		-	+	
САД лежа	111±14	113±12	0,54	114±15	111±12	0,36	114±14	109±11	0,12	115±14	108±10	0,01
ДАД лежа	67±10	69±8	0,41	69±9	67±9	0,63	70±11	66±7	0,07	69±9	66±9	0,14
ПД лежа	43±10	44±9	0,97	45±13	43±9	0,46	44±11	43±9	0,72	45±11	41±8	0,06
ЧСС лежа	81±10	75±11	0,02	77±9	79±11	0,51	81±12	77±9	0,12	80±10	78±12	0,49
САД на первой мин ортостаза	119±7	122±7	0,33	126±9	119±7	0,06	124±16	118±10	0,05	123±14	118±11	0,07
ДАД на первой мин ортостаза	80±9	79±7	0,51	84±9	78±7	0,02	81±7	78±9	0,09	80±9	78±8	0,31
ПД на первой мин ортостаза	39±9	43±12	0,09	42±13	40±10	0,6	42±12	39±10	0,33	42±11	39±10	0,18
ЧСС на первой мин ортостаза	93±11	89±12	0,25	89±11	92±12	0,32	90±12	93±12	0,33	93±10	90±13	0,38
Разность САД лежа и САД на первой мин ортостаза	8±9	9±11	0,74	11±9	7±10	0,16	9±10	7±9	0,44	7±11	9±8	0,47
Разность ДАД лежа и ДАД на первой мин ортостаза	12±8	9±7	0,06	14±8	10±8	0,05	11±7	10±8	0,86	10±8	11±8	0,69
Разность ПД лежа и ПД на первой мин ортостаза	-4±9	-0,1±11	0,07	-3±10	-2±10	0,84	-1±11	-3±9	0,54	-2±10	-2±10	0,69
Разность ЧСС лежа и ЧСС на первой мин ортостаза	11±10	13±7	0,31	11±7	12±9	0,81	8±9	14±8	0,01	12±9	11±9	0,62
САД на пятой мин ортостаза	116±11	118±13	0,35	121±13	116±12	0,19	118±12	116±12	0,59	120±12	114±12	0,05
ДАД на пятой мин ортостаза	79±9	80±10	0,66	82±8	79±9	0,16	79±8	80±10	0,91	81±7	78±11	0,12
ПД на пятой мин ортостаза	36±10	38±8	0,43	38±10	37±9	0,73	38±9	36±9	0,42	38±8	36±10	0,31
ЧСС на пятой мин ортостаза	90±12	87±12	0,26	87±14	90±12	0,43	87±13	90±11	0,34	88±11	90±13	0,39

Примечание: “-” — аллель риска отсутствует, “+” — аллель риска присутствует, \* — значимость различий (p) определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с подсчетом F-критерия.

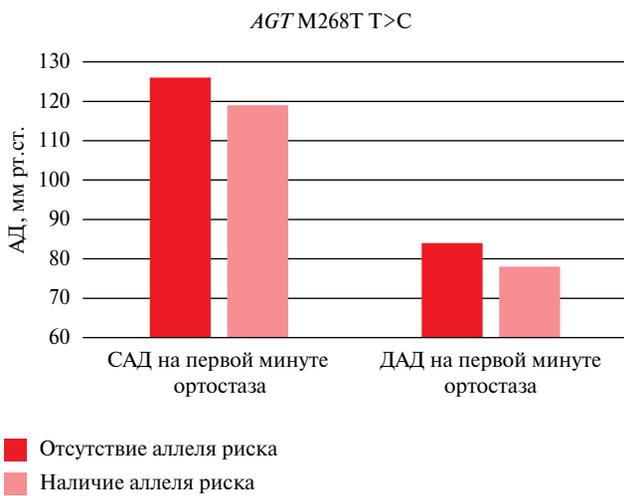


Рис. 4 Показатели САД и ДАД на первой мин ортостаза у лиц с наличием/отсутствием в генотипе аллеля риска полиморфизма M268T T>C гена *AGT*.

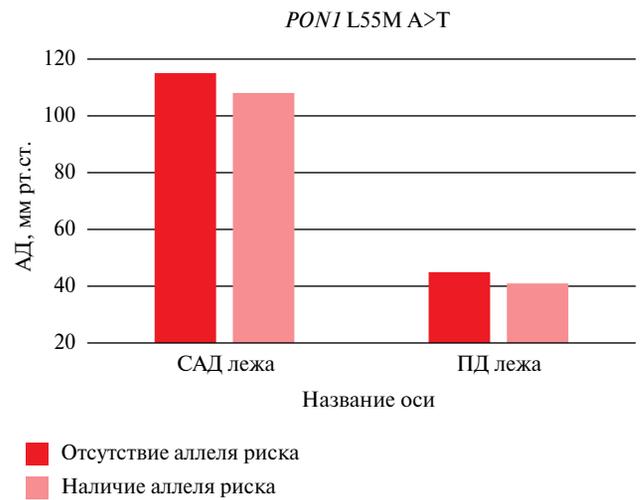


Рис. 5 Показатели САД и ПД в положении лежа у лиц с наличием/отсутствием аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена *PONI* в положении лежа.

критерия Краскела-Уоллиса. Связь полиморфизма с изучаемыми параметрами считалась значимой, если результаты множественного и одномерного дисперсионного методов совпадали. Использовалась программа Statistica 8.0. Распределение частот генотипов исследуемых генов у обследуемых лиц проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  [10].

## Результаты

Распределение частот генотипов исследуемых генов у здоровых лиц соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (минимальный  $p > 0,98$ ) [10].

Все исследованные показатели были в нормальном диапазоне, и во время проведения ОП у большинства обследуемых отмечались закономерные сдвиги: на первой мин после подъема наблюдалось увеличение ЧСС, повышение диастолического АД (ДАД), на пятой — некоторое урежение ЧСС, снижение систолического АД (САД) (рисунок 1).

**Анализ *AGTR1* и *AGT*.** Как при однофакторном, так и двухфакторном анализе, отмечены определенные взаимосвязи между показателями регуляции сердца и сосудов (пульс, АД) и полиморфизмом A1666C A>C гена *AGTR1*. Было установлено, что у лиц с наличием в генотипе варианта 1666C, более низкая ЧСС в положении лежа (рисунок 2), при этом значения АД в этом положении особенностей не имели.

Однако у этой категории обследованных пульсовое давление (ПД) на первой мин после подъема оставалось на более высоких значениях (рисунок 3). При этом самое высокое ПД на первой мин, а также ЧСС наблюдались у лиц, в генотипе которых одновременно присутствуют вариант 1666C гена *AGTR1* и аллель С полиморфизма T207M C>T гена *AGT*. На 5 мин, т.е. в условиях стабилизации гемодина-

мики, существенных отличий у лиц с вариантом 1666C гена *AGTR1* отмечено не было.

Что касается динамических показателей, то у лиц, носителей аллеля 1666C гена *AGTR1*, через 1 мин ортостаза ДАД в меньшей степени увеличилось, а ПД снизилось “слабее” по отношению к исходным значениям (таблица 1).

Очевидно, именно поэтому абсолютная величина ПД у этих лиц через 1 мин после вставания оказалась значимо большей. Самая же высокая разность между ПД в положении лежа и в первую мин после подъема наблюдалась при одновременном присутствии в генотипе варианта 1666C гена *AGTR1* и аллеля С полиморфизма T207M C>T гена *AGT*.

Полиморфизм T207M C>T гена *AGT* “самостоятельного” значения в отношении изменений АД и ЧСС не имел.

Присутствие в генотипе полиморфизма M268T T>C гена *AGT* было ассоциировано с менее высоким САД на первой мин ортостаза (рисунок 4), а также менее значимым увеличением ДАД к первой мин ортостаза.

**Анализ *PONI* и *APOC3*.** Что касается генов, ассоциированных с липидным обменом, то лица, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55M A>T гена *PONI*, ассоциированного с более низким содержанием фермента параоксоназы в сыворотке крови, имели более низкие САД и ПД в положении лежа (рисунок 5). Также у этих лиц зарегистрировано более низкое САД на пятой мин ортостаза. Достоверная ассоциация полиморфизма Q192R A>G гена *PONI* с показателями регуляции СТ по результатам ОП отсутствовала.

Наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 C>T гена *APOC3* было связано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой мин после подъема, при этом у таких лиц наблю-

дался более значительный прирост ЧСС после подъема (таблица 1).

Достоверной ассоциации полиморфизма -455 T>C гена *APOC3* и показателей регуляции СТ выявлено не было.

## Обсуждение

Распределение частот генотипов исследуемых генов достаточно типичное по данным анализа Харди-Вайнберга. Показатели ОП также находились в пределах нормы. Все это подтверждает репрезентативность выборки.

У всех изучаемых вариантов полиморфизма “мутантные” аллели по данным литературы являются аллелями риска, в этой связи выявленные особенности изменения ЧСС и АД у носителей этих аллелей можно рассматривать с позиции кардиоваскулярного риска и считать показателями “предболезни”.

Исследованные полиморфные варианты генов, связанные с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), могут прямо или опосредованно влиять на показатели гемодинамики в покое, однако это вряд ли касается результатов ОП. Известно, что приспособительные гемодинамические реакции на ортостаз обеспечиваются повышением активности симпатoadреналовой системы (САС). В регуляции компенсаторных ортостатических реакций принимают участие и гуморальные механизмы (повышение активности ренина и содержания в плазме крови альдостерона и ангиотензина II) [11]. Однако гуморальный путь регуляции действует относительно медленно, скорость ответной реакции зависит от скорости образования и секреции гормона, его проникновения в лимфу и кровь, скорости кровотока и других факторов. Следовательно, гуморальные механизмы вряд ли объясняют различия между обследуемыми на первой мин ОП. Очевидно, на этих показателях в значительной мере отражалось состояние вегетативной нервной системы (ВНС), на котором возможно отражались особенности РААС.

Более низкие значения пульса в положении лежа у лиц, в генотипе которых присутствует вариант 1666C гена *AGTR1*, могли быть обусловлены снижением уровня ангиотензина при повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов на фоне этой мутации, и, соответственно, меньшим влиянием ангиотензина на САС, а значит и тенденцией к уменьшению ЧСС. Не исключено также объяснение полученных данных как преобладанием парасимпатической регуляции, так и другими возможными механизмами, однако в этом случае можно лишь предполагать, и, безусловно, все эти гипотезы нуждаются в подтверждении.

Более высокие значения ПД на первой мин ортостаза у лиц с вариантом 1666C гена *AGTR1* по сравнению с лицами, в генотипе которых при-

сутствует аллель A1666, были связаны с меньшим приростом ДАД и, вероятнее всего, также могут быть объяснены вышеописанной гипотезой.

Более низкое САД на первой мин ортостаза у лиц, в генотипе которых присутствует полиморфизм M268T T>C гена *AGT*, вероятнее всего, связано с меньшей чувствительностью рецепторов к повышенному количеству ангиотензиногена, обусловленному данной мутацией и меньшей стимуляцией САС. Однако данная гипотеза также нуждается в уточнении.

Одновременное присутствие в генотипе аллелей риска исследуемых полиморфных вариантов генов *AGTR1* и *AGT*, в большей степени отражается на показателях гемодинамики, что, вероятно, обусловлено более выраженной компенсаторной реакцией САС в ответ на ортостаз. Необходимо отметить, что между РААС и ВНС существуют многочисленные и не до конца изученные взаимосвязи [11]. Следовательно, можно полагать, что у этой группы лиц изменения в вегетативной регуляции могут быть связаны не только с более высокой чувствительностью рецепторов к ангиотензину II, но и с повышенной экспрессией ангиотензина II, ассоциированной с наличием в генотипе аллеля T полиморфизма T207M C>T гена *AGT*.

Исходя из представленных результатов анализа полиморфных вариантов генов РААС, можно считать именно эти вегетативные изменения ранними маркерами состояния РААС, предрасполагающими к дальнейшему развитию артериальной гипертензии.

Относительно неожиданный результат касался генов, ассоциированных с липидным обменом. Более низкое САД в положении лежа и на пятой мин ортостаза зафиксировано у лиц, в генотипе которых присутствует аллель T полиморфизма L55M A>T гена *PONI1*. Имеются сведения о том, что наличие в генотипе такого полиморфизма ассоциировано с большей активностью параоксоназы I, но с меньшей устойчивостью. Возможно, у молодых лиц меньшая устойчивость этого фермента нивелируется за счет малого количества факторов риска, способствующих его разрушению.

Что касается гена *APOC3*, то, в литературе отсутствуют данные об ассоциации полиморфизма -482 C>T с показателями АД и ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи с показателями гемодинамики. Более низкие показатели ДАД в положении лежа и САД на первой мин ортостаза, возможно, объясняются тем, что в молодом возрасте имеется повышенная потребность в холестерине, который особенно необходим для построения клеточных мембран, синтеза ряда гормонов. Таким образом, можно предположить, что повышенная экспрессия гена соответствует увеличенным потребностям молодого

организма, благоприятно сказывается на СТ и не приводит к значимым колебаниям АД при ОП.

Не исключено также, что из-за сниженного распада триглицеридов, вследствие мутации в гене липопротеиновой липазы, уменьшается выработка тромбосана, обладающего мощным вазоконстрикторным действием, что сказывается на СТ, следовательно, объясняет полученные в ходе ОП изменения в показателях гемодинамики.

Более значительный прирост ЧСС после подъема может быть обусловлен как рефлекторной реакцией на относительно низкое давление в этот момент, так и иной реактивностью ВНС, ассоциирующейся с обсуждаемым полиморфизмом.

Следует отметить, что между генотипом и фенотипом существуют сложные взаимосвязи. Экспрессия гена зависит от множества факторов, от межгенных и ген-средовых взаимодействий, в т.ч., очевидно, и параметры этих взаимодействий будут различны в группах относительно здоровых молодых субъектов и, к примеру, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Martynovich, TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):30-4. (In Russ.) Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-30-34.
- Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of the polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cardiovascular diseases. *Modern problems of science and education*. 2015;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (11.02.2019). (In Russ.) Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3. ISSN 2070-7428. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (11 февраля 2019).
- Shvarts YG, Elkina AY, Akimova NS, et al. The genes associated with lipid metabolism disorders and with blood pressure regulation, and psychovegetative changes in the young almost healthy persons. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):53-7. (In Russ.) Шварц Ю.Г., Елькина А.Ю., Акимова Н.С. и др. Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и регуляции артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(6):53-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-53-57.
- Vejn AM. *Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment*. М.: Med. inform. agentstvo, 2003. p. 752. (In Russ.) Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2003 с. 752. ISBN: 5-89481-066-3.

## Заключение

Имеется связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции СТ. Наиболее заметные отличия в изменениях гемодинамики, зафиксированные в условиях переходного процесса в системе кровообращения, ассоциируются с наличием в генотипе полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*, полиморфизма T207M C>T гена *AGT*, одновременным присутствием аллелей риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1* и M268T T>C гена *AGT*, а также полиморфизма L55M A>T гена *PON1* и -482 C>T гена *APOC3*. Это может свидетельствовать о прямом или опосредованном, в т.ч. и через ВНС, влиянии генов, участвующих в обмене липидов и контроле АД на регуляцию СТ. Можно полагать, что изучаемые комбинации полиморфных вариантов генов могут быть предикторами раннего развития гипертонии.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Эзетрол + статин рекомендованы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений\* у пациентов с ишемической болезнью сердца<sup>1</sup>**

**ЭЗЕТРОЛ + СТАТИН:**  
эффективное снижение ХС ЛПНП и уменьшение риска  
сердечно-сосудистых осложнений, обусловленное  
действием двух механизмов<sup>2-3</sup>



\*Сердечно-сосудистые осложнения определены как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или необходимость реваскуляризации.

### Краткая информация о безопасности препарата

**ПОКАЗАНИЯ:** Первичная гиперхолестеринемия у взрослых и подростков (10–17 лет). Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС. Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (у взрослых и подростков (10–17 лет), Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа).  
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. При назначении препарата Эзетрол одновременно со статином или фенофибратом для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению дополнительных назначенных препаратов. Эзетрол не реко-

мендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), детский возраст до 6 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Скелетная мускулатура: Все пациенты, которым назначается препарат Эзетрол®, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. При диагностике или подозрении на миопатию, следует немедленно прекратить применение препарата Эзетрол® и

любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетрол®.

**Печеночные ферменты:** В клинических исследованиях при совместном применении Эзетрола со статином, наблюдалось нарастающее повышение уровня печеночных трансаминаз ( $\geq 3 \times \text{ВГН}$ ). При назначении Эзетрола в комбинации со статином, следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз до начала лечения и далее, согласно тактике контроля показателей на фоне лечения статином.

**Фибраты:** Безопасность и эффективность Эзетрола при назначении с фибратами не изучена (кроме фенофибрата).

**Циклоспорин:** При начале терапии Эзетролом

у пациентов, принимающих циклоспорин, следует тщательно мониторировать состояние пациента и концентрацию циклоспорина.

**Беременность и лактация:** Применение Эзетрола при беременности и лактации не рекомендуется. **ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися побочными эффектами были боль в животе, диарея, метеоризм и утомляемость (монотерапия), повышение АлАТ и/или АсАТ, головная боль и миалгия (в комбинации со статином)

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эзетрол П N015754/01 от 02.08.2016.  
2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(11):1587–1604.  
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.



## Предгипертензия в Красноярском крае: распространенность, взаимосвязь с социодемографическими и кардиометаболическими факторами риска

Гринштейн Ю. И.<sup>1</sup>, Шабалин В. В.<sup>1</sup>, Руф Р. Р.<sup>1</sup>, Штрих А. Ю.<sup>2</sup>, Баланова Ю. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Красноярск; <sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона». Красноярск; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить распространенность предгипертензии (ПГ) и ее взаимосвязь с социодемографическими и кардиометаболическими факторами риска в популяции Красноярского края.

**Материал и методы.** Из жителей городской и сельской местности Красноярского края в рамках всероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) сформирована репрезентативная случайная выборка: 1603 человека в возрасте 25-64 года. Все участники исследования прошли анкетирование, офисное измерение артериального давления (АД) медицинским работником, антропометрию и биохимический анализ крови. Лица с уровнем АД в диапазоне 120-139/80-89 мм рт.ст. выделены в группу ПГ. Статистическая обработка результатов выполнялась в программах IBM SPSS v. 22. Различия в распространенности ПГ проверялись на статистическую значимость по критерию  $\chi^2$ . Влияние социодемографических факторов и лабораторных показателей оценивалось с помощью логистической регрессии с последовательным исключением незначимых факторов. Статистическая значимость учитывалась при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Общая распространенность ПГ составила 29,1%, чаще среди мужчин (32,5%), нежели женщин (27,2%), чаще у молодых (41,6% в возрастной группе 25-34 лет по сравнению с 16,5% в группе 55-64 лет) и среди городских жителей по сравнению

с сельской местностью — 30,7% vs 24,7%. Распространенность ПГ в Красноярском крае оказалась ниже по сравнению со среднероссийскими показателями (35,0%) за счет большей распространенности артериальной гипертензии. Достоверными предикторами ПГ оказались высшее образование, общее ожирение и гипертриглицеридемия.

**Заключение.** Распространенность ПГ в Красноярском крае составила 29,1%, что ниже по сравнению со среднероссийскими показателями за счет большей распространенности артериальной гипертензии. С возрастом распространенность ПГ снижается. Высшее образование, наличие общего ожирения и гипертриглицеридемии ассоциировались с повышенным риском развития ПГ.

**Ключевые слова:** предгипертензия, гипертензия, артериальная гипертензия, эпидемиология, распространенность, ЭССЕ-РФ.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-52-57>

Поступила 04/12-2018

Получена рецензия 18/12-2018

Принята к публикации 14/01-2019



## Prehypertension in the Krasnoyarsk Region: prevalence, correlation with sociodemographic and cardiometabolic risk factors

Grinsteyn Yu. I.<sup>1</sup>, Shabalin V. V.<sup>1</sup>, Ruf R. R.<sup>1</sup>, Shtrikh A. Yu.<sup>2</sup>, Balanova Yu. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; <sup>2</sup>I. S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital № 20. Krasnoyarsk;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the prevalence of prehypertension and its interrelations with other cardiovascular risk factors in Krasnoyarsk Region population.

**Material and methods.** The present study, conducted in the framework of epidemiological research ESSE-RF, included 1603 people (age 25-64 years) of urban and rural population of the Krasnoyarsk Region. All participants underwent the questionnaire test, office blood pressure measurement, anthropometry, and biochemical blood analysis. Persons with 120-139/80-89 mm Hg blood pressure was subsumed to the prehypertension group. Statistical processing of the results was

performed in IBM SPSS v. 22. Differences in prehypertension prevalence were assessed for statistical significance using the Pearson's chi-squared test. The influence of sociodemographic factors and laboratory parameters was evaluated using logistic regression with the gradual elimination of insignificant factors. Statistical significance was taken into account at  $p < 0,05$ .

**Results.** We determined that 29,1% of Krasnoyarsk Region population had prehypertension. It was more prevalent in males compared to females (32,5% vs 27,2% respectively), in younger people compared to

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: grinsteyn.yu@gmail.com

Тел.: +7 (902) 990-46-64

[Гринштейн Ю. И.\* — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Шабалин В. В. — к. м. н., доцент кафедры терапии института последипломного образования, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Руф Р. Р. — аспирант кафедры терапии института, ORCID: 0000-0003-1753-6816, Штрих А. Ю. — врач, ORCID: 0000-0002-2065-8585, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798].

older (41,6% in 25-34 vs 16,5% in 55-64), and in urban population compared to rural (30,7% vs 24,7% respectively). Prehypertension prevalence in the Krasnoyarsk Region was lower compared with the average country statistics (35,0%) due to the greater prevalence of arterial hypertension. The significant predictors of prehypertension were higher education, obesity and hypertriglyceridemia.

**Conclusion.** The prevalence of prehypertension in Krasnoyarsk Region was 29,1%; it is lower than the average data over Russia because of a higher percentage of people with arterial hypertension and a lower percentage of optimal blood pressure in Krasnoyarsk Region population. The percentage of prehypertension decreased with age. Higher education, obesity and hypertriglyceridemia increased the risk of prehypertension.

**Key words:** prehypertension, hypertension, arterial hypertension, prevalence, epidemiology, ESSE-RF.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-52-57>

Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Shabalin V.V. ORCID: 0000-0001-8002-2362, Ruf R. R. ORCID: 0000-0003-1753-6816, Shtrikh A. Yu. ORCID: 0000-0002-2065-8585, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798.

**Received:** 04/12-2018 **Revision Received:** 18/12-2018 **Accepted:** 14/01-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеиды высокой плотности, ОШ — отношение шансов, ПГ — предгипертензия, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — многоцентровое наблюдательное исследование Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

## Введение

Впервые термин “предгипертензия” (ПГ) был предложен американскими авторами Robinson и Bruce в 1939г в контексте ранних исследований по страхованию жизни и включал в себя диапазон зарегистрированного артериального давления (АД)  $\geq 120/80$  мм рт.ст., но  $< 140/90$  мм рт.ст. [1]. Уже тогда был сделан вывод о возможной взаимосвязи ПГ с повышенным уровнем последующей заболеваемости и смертности. Значительно позднее, в 2003г, понятие ПГ (подразумевающее тот же диапазон АД, что и в 1939г) получило официальный статус классификационной категории уровня АД (но не болезни!) в 7 докладе Объединенного Национального Комитета по профилактике, определению, оценке и лечению повышенного АД. К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, основанных, в т.ч., на крупных мета-анализах (от 468 тыс. до  $> 1$  млн участников), убедительно свидетельствующих о достоверном увеличении риска развития суммарной кардиоваскулярной патологии, коронарной болезни сердца, инсультов, терминальной почечной недостаточности у лиц с ПГ, причем как в подгруппе “ПГ низкой градации” — АД от  $120/80$  до  $129/84$  мм рт.ст., или “нормальное”, так и в подгруппе “ПГ высокой градации” — от  $130/85$  до  $139/89$  мм рт.ст., или “высокое нормальное”, с более высоким риском в последней группе [2-5].

Наличие ПГ ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярной смертности, причем, согласно мета-анализу 2014г, только в диапазоне АД “высоких градаций”, но не общей смертности [6]. Существовавшие определенное время сомнения в том, что причиной неблагоприятных кардиоваскулярных и почечных исходов могут быть не столько уровни АД выше оптимального ( $120/80$ - $139/89$  мм рт.ст.), сколько ассоциированные факторы риска (ФР), прежде всего сахарный диабет (СД), избыточная масса тела, компоненты метаболического синдрома, опровергаются последними данными с при-

менением современных методов регрессионного анализа, подтверждающими самостоятельную роль ПГ в определении отдаленного прогноза [7].

Распространенность ПГ в общей популяции достаточно высока и широко варьирует в различных регионах и этнических группах — от 14,5% до 58,7% [7], причем, если в развитых странах Запада за последние десятилетия прослеживается тенденция к снижению доли лиц с уровнем АД от  $120/80$ - $139/89$  мм рт.ст., например, в США с 31,2% до 28,2% за период с 1999г по 2012г, по данным the National Health and Nutrition Examination Surveys [8], то в развивающихся странах, в частности, в Иране, а также в Китае, прослеживается противоположная динамика [9].

Далеко не всегда ПГ трансформируется в артериальную гипертензию (АГ). Более того, возможен даже обратный переход ПГ в диапазон оптимального давления. В одном из очень малочисленных проспективных исследований на эту тему частота достижения уровня АД  $< 120/80$  мм рт.ст. без применения антигипертензивных средств среди лиц с исходной ПГ через 10 лет наблюдения составила 31,2% [10].

Частота трансформации ПГ в АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) колеблется от 8% до 20% в год в проспективных исследованиях продолжительностью 2-4 года, однако имеет существенно меньшие среднегодовые процентные показатели (4-9%) при длительности наблюдения 7-8 лет, что, по мнению [7] (2015), может свидетельствовать о наличии, как минимум, двух групп лиц с ПГ: одна из них — с высоким риском трансформации в ближайшие 2-4 года и вторая — со значительно меньшим риском прогрессирования до уровня АД  $> 140/90$  мм рт.ст., даже через 7-8 лет наблюдения. Во многих, но не всех исследованиях, отмечается возрастающая частота развития АГ в зависимости от исходного уровня АД. Например, согласно японским авторам (2017), через 8 лет наблюдения АГ развивается примерно у 6% с исходным оптимальным АД, у 32% с нормальным (“ПГ низкой градации”) и у 63% с высоким нормальным (“ПГ высокой градации”) [11].

Поэтому весьма привлекательным объяснением повышенного риска неблагоприятных кардиоваскулярных и почечных исходов у лиц с ПГ представляется высокая склонность (во всяком случае, у большей части субъектов) к трансформации ПГ в истинную АГ. В подтверждение этой точки зрения очень показательны данные, полученные в 2017г в рамках Фремингамского исследования, продемонстрировавших на материале 5593 участников, что кардиоваскулярная смертность и риск развития коронарной болезни сердца среди лиц с ПГ как с ранним развитием — в возрасте <55 лет, так и с поздним развитием — >55 лет, но без трансформации в истинную АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) достоверно не отличалась от когорты лиц с оптимальным АД на протяжении всего периода наблюдения.

Однако следует подчеркнуть, что наличие сопутствующих ФР: СД, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, возраст, нарушения липидного и углеводного обменов и др., не только сказывается неблагоприятным образом на отдаленном кардиоваскулярном прогнозе, но и может способствовать более частому и более раннему переходу оптимального АД в ПГ, а ПГ в АГ [12]. В то же самое время, доля лиц с ПГ, имеющих ассоциированные ФР, достаточно велика: так, у 64% субъектов с ПГ выявлялся, по меньшей мере, 1 кардиоваскулярный ФР, и этот показатель возрастал до 94% у лиц >60 лет.

Таким образом, эти две точки зрения: (а) ведущим механизмом влияния на прогноз при ПГ является наличие ассоциированных ФР и (б) определяющим моментом развития неблагоприятных исходов у лиц с субоптимальным уровнем АД оказывается частота и выраженность трансформации ПГ в явную АГ — не противоречат, а дополняют друг друга. В самом деле, само по себе развитие у конкретного индивидуума определенного набора кардиоваскулярных и почечных ФР способствует большей вероятности повышения АД до субоптимального уровня, а в дальнейшем — достижения степени явной АГ, последняя, в свою очередь, становится мощнейшим предиктором неблагоприятных исходов.

Описание указанного взаимодействия ПГ, метаболических ФР и отдаленного прогноза было бы неполным без упоминания еще одного важного факта, ставшего очевидным благодаря недавним исследованиям: среди лиц, классифицируемых по результатам офисного измерения АД как имеющих ПГ, в достаточно высоком проценте случаев до 29,3% и даже 34,1% выявляется маскированная АГ при осуществлении амбулаторного мониторинга АД [13]. В свою очередь, маскированная АГ значительно повышает риск как неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, так и общей смертности [14]. В этой связи становится понятным, что немалый вклад в утяжеление отдаленного прогноза ПГ может вносить не распознанная у этих больных маскированная АГ.

Важно отметить, что частота развития ПГ, а также ассоциация последней с различными ФР подвержена существенным региональным колебаниям. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение распространенности ПГ, а также возможную взаимосвязь этого показателя с возрастом, полом, кардиоваскулярными ФР, а также различными социодемографическими и поведенческими факторами.

Цель исследования — оценить распространенность ПГ среди жителей Красноярского края; установить возможную связь ПГ с социодемографическими, поведенческими, кардиоваскулярными ФР и лабораторными показателями.

## Материал и методы

Из жителей города Красноярска и Березовского района Красноярского края в рамках всероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [15] сформирована репрезентативная случайная выборка: 1603 человека в возрасте 25-64 года. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все участники исследования прошли анкетирование, офисное измерение АД медицинским работником, антропометрию и биохимический анализ крови. По уровню АД были выделены следующие группы согласно Совместным клиническим рекомендациям ESC/ESH 2018 (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) по диагностике и ведению пациентов с АГ оптимального АД (АД <120/80 мм рт.ст.), нормального АД (120/80  $\leq$  АД <130/85 мм рт.ст.), нормального высокого АД (130/85  $\leq$  АД <140/90 мм рт.ст.) и АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и/или антигипертензивная терапия). В группу ПГ объединены пациенты с нормальным и нормальным высоким АД — 120/80  $\leq$  АД <140/90 мм рт.ст. [16].

Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS v. 22. Различия в распространенности ПГ проверялись на статистическую значимость по критерию  $\chi^2$ . Влияние социодемографических факторов и лабораторных показателей оценивалось с помощью логистической регрессии с последовательным исключением незначимых факторов. В регрессионную модель включили пол, возраст, общее и абдоминальное ожирение, высшее образование, отклонения липидного спектра и повышение уровня глюкозы крови, а также наличие СД в анамнезе. Влияние значимых факторов описано в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистическая значимость учитывалась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая распространенность ПГ составила 29,1%, чаще среди мужчин (32,5%), чем женщин (27,2 %) ( $p=0,02$ ).

В структуре распределения различных уровней АД (оптимальное, ПГ = нормальное + высокое нормальное, и АГ) обращает на себя внимание, что

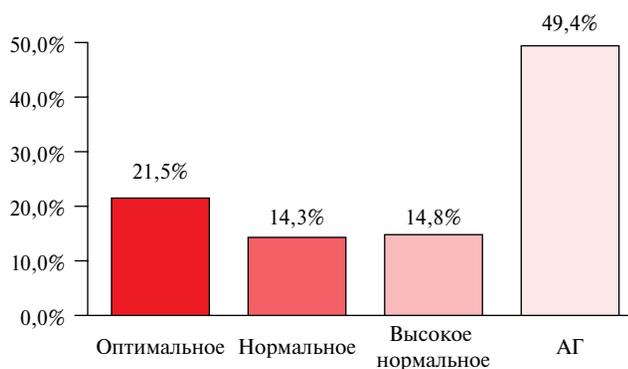


Рис. 1 Распределение уровней АД в выборке Красноярского края.

Таблица 2

Распространенность ПГ в зависимости от типа поселения

Тип поселения	Мужчины	Женщины	Всего
	%	%	
Городское население	34,9 %	28,4 %	30,7 %
Сельское население	27,4 %	22,2 %	24,7 %

Примечание: различия по типу поселения значимы ( $p=0,021$ ).

Таблица 1

Распространенность ПГ в зависимости от возраста

Возрастная группа (годы)	Мужчины	Женщины	Всего
	%	%	
25-34	51,5 %	34,6 %	41,6 %
35-44	43,3 %	32,1 %	36,4 %
45-54	22,1 %	26,5 %	24,9 %
55-64	16,2 %	16,7 %	16,5 %

Примечание: различия по возрасту значимы ( $p<0,001$ ).

Таблица 3

Распространенность ПГ в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Мужчины	Женщины	Всего
	%	%	
Ниже среднего	23,4 %	19,2 %	21,9 %
Среднее	26,8 %	24,8 %	25,7 %
Выше среднего	42,5 %	29,3 %	33,6 %

Примечание: различия по уровню образования значимы ( $p=0,001$ ).

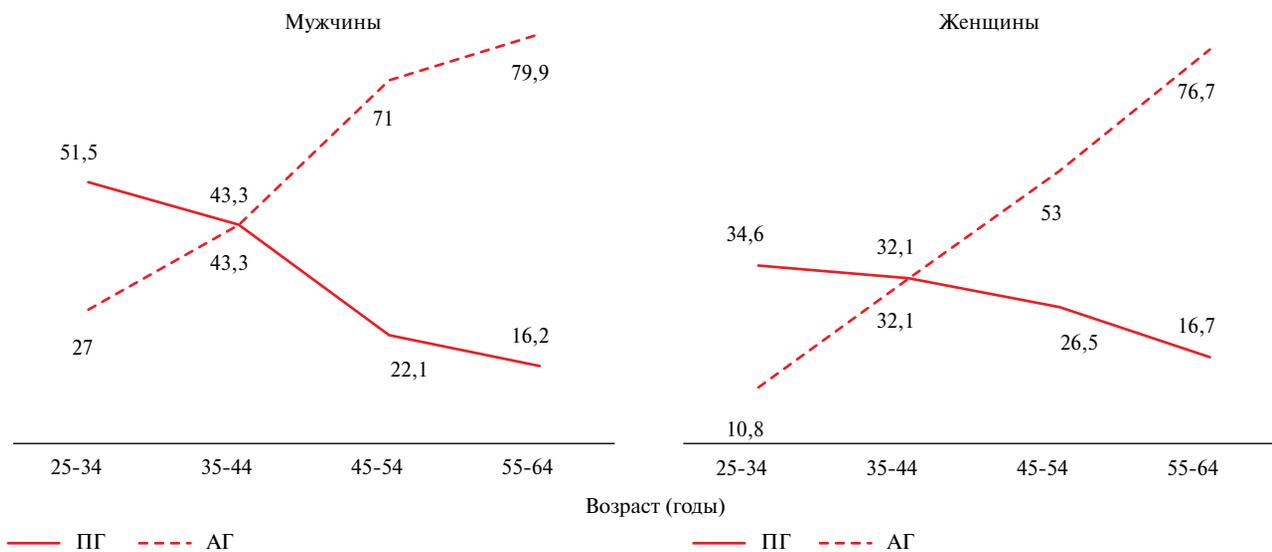


Рис. 2 Распространенность ПГ и АГ среди мужчин и женщин Красноярского края в зависимости от возраста (%).

доля лиц с оптимальным уровнем АД составляет всего 21,5%, а удельный вес гипертоников достигает 49,4% (рисунок 1).

По мере увеличения возраста распространенность ПГ закономерно снижалась, как среди мужчин, так и среди женщин (таблица 1). В противоположность этому, распространенность АГ имеет иную направленность и с возрастом неуклонно возрастает, что наглядно прослеживается на суммарной диаграмме (рисунок 2).

При анализе распространенности ПГ в зависимости от типа поселения обнаружено преобладание

этого показателя среди городских жителей (таблица 2).

Вместе с тем, регрессионный анализ достоверной связи между типом поселения и частотой выявления ПГ не обнаружил.

Уровень образования обследуемых существенным образом сказывался на распространенности ПГ, и максимальной распространенность ПГ оказалась у лиц с образованием выше среднего (таблица 3).

Регрессионный анализ подтвердил значимое влияние высшего образования на распространен-

ность ПГ — ОШ составило 1,42 (95% ДИ 1,05-1,91); а также общего, но не абдоминального ожирения — ОШ=1,43 (95% ДИ 1,08-1,90), гипертриглицеридемии >1,7 ммоль/л — ОШ=1,53 (95% ДИ 1,12-2,09). Подтверждено и снижение распространенности ПГ с повышением возраста — ОШ=0,97 (95% ДИ 0,96-0,98). В то же время не выявлено значимого влияния таких лабораторных показателей, как гипергликемия, гиперхолестеринемия как в отношении общего холестерина, так и холестерина липопротеинов низкой плотности. Абдоминальное ожирение достоверно увеличивало риск развития высокого нормального АД — ОШ=1,48 (95% ДИ 1,17-1,88), но влияние на весь диапазон ПГ оказалось незначимым.

## Обсуждение

Таким образом, общая распространенность ПГ в Красноярском крае составила 29,1%, что значимо ниже среднероссийских показателей согласно исследованию ЭССЕ-РФ — 35,0% [15] и суммарных данных крупнейшего международного мета-анализа (36%) [12]. Меньшая доля субъектов с ПГ обусловлена большим количеством гипертоников в Красноярском крае. В то же время следует подчеркнуть, что этот показатель широко варьирует в различных странах и регионах: от 14,5% в одной из центральных провинций Турции до 58,7% среди этнических африканцев в Северной Нигерии [7] — что свидетельствует о существенном влиянии на частоту развития ПГ географической принадлежности обследуемых как интегрального показателя, отражающего множество ФР ПГ: генетических, поведенческих и др.

Среди мужчин ПГ регистрировалась достоверно чаще — 32,5% vs 27,2%, что соответствует как общероссийским, так и среднемировым эпидемиологическим данным [12, 15].

С увеличением возраста распространенность ПГ закономерно уменьшалась как в целом, так и среди мужчин и женщин. Примечательно, что подобная возрастная зависимость выявлена и на материале общероссийской популяции [17], а также в целом ряде зарубежных исследований [12]. Наиболее логичное объяснение этому факту лежит на поверхности — переход субъектов с ПГ в группу лиц с АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. При этом доля лиц с ПГ, у которых в дальнейшем развивается АД, может варьировать от 4,6% до 20,0% в год, а через 4-8 лет проспективного наблюдения может достигать 30-63% [7].

Однако не стоит забывать и о возможности, пусть и менее выраженной, обратной трансформации ПГ в группу оптимального АД. Работы на этот счет немногочисленны, и в одной из них на материале американцев японского происхождения через 10 лет наблюдения у 31,2% лиц с исходной ПГ уровень АД достиг оптимального без какого-либо медикаментозного вмешательства, причем при регрессионном анализе наиболее мощным предиктором

оказался меньший объем висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии [10]. В исследовании MONICA/CORA (**M**onitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/**C**ooperative Research in the Region of Augsburg) в одном из регионов Германии частота конверсии ПГ в группу оптимального АД через 10 лет оказалась более скромной и составила 13,2% [18].

Следует обратить внимание, что, по данным представленного исследования, в возрастном диапазоне 25-64 года с наибольшей частотой ПГ выявлена в группе 25-34 года (41,6%) с последующим закономерным и достоверным снижением показателя по мере увеличения возраста. Подобная картина прослеживается и в среднероссийских данных исследования ЭССЕ-РФ [17]. Однако некоторые зарубежные регистры демонстрируют пиковое увеличение распространенности ПГ в иные возрастные периоды: 45-54 года в одной из южных провинций Китая [19], 40-59 лет в Южной Корее [20].

Без учета сопутствующих факторов распространенность ПГ оказалась выше среди городского населения по сравнению с сельскими жителями — 30,7% vs 24,7% ( $p=0,021$ ). Можно было бы предположить влияние большего психоэмоционального напряжения, меньшую физическую нагрузку среди городских жителей, однако регрессионный анализ не выявил достоверной зависимости распространенности ПГ от типа поселения.

Результаты исследования позволили расценить высшее образование как ФР развития ПГ среди популяции Красноярского края, причем как без учета, так и с учетом сопутствующих факторов — ОШ=1,42; 95% ДИ 1,05-1,91. Парадоксально, но наличие того же высшего образования снижало риск АД — ОШ=0,57; 95% ДИ 0,44-0,73. Можно предположить, что лица этой группы более склонны к здоровому образу жизни, и это существенным образом сказывается на меньшей частоте трансформации ПГ в клинически явную АД. В то же самое время, среднероссийские данные исследования ЭССЕ-РФ продемонстрировали меньшую склонность к повышению АД любой степени выраженности при наличии высшего образования [17].

Регрессионный анализ выявил статистически значимое влияние на распространенность ПГ общего ожирения, вычисляемого по индексу массы тела — ОШ=1,43; 95% ДИ 1,08-1,90, но не абдоминального ожирения, рассчитываемого по окружности талии. В то же время, последний показатель достоверно увеличивал риск развития АД. Эти данные противоречат среднероссийским показателям ЭССЕ-РФ и данным мета-анализа [12, 18], выявившим достоверно влияние и того, и другого факторов. Однако некоторые регистры, в частности, в одной из южных провинций Китая обнаружили ту же специфику, что и в настоящем исследовании — статистически значимое влияние общего,

но не абдоминального ожирения [19]. По-видимому, иные факторы среди обследуемой популяции имеют большее значение на развитие ПГ.

Среди анализируемых показателей липидного и углеводного обменов лишь уровень триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л достоверно ассоциировался с риском развития ПГ — ОШ=1,53; 95% ДИ 1,08-1,90, но не уровень общего холестерина, его фракций или уровень глюкозы плазмы.

Данные литературы на этот счет также весьма противоречивы, и если соответствующий мета-анализ подтверждает статически значимую ассоциацию между перечисленными выше метаболическими факторами и наличием ПГ [12], то в отдельно взятых эпидемиологических исследованиях зачастую прослеживается весьма мозаичная картина, выявляющая достоверную связь ПГ с одними метаболическими факторами, но отсутствие в отношении других, либо наличие достоверной связи лишь в определенных возрастных периоды и/или с явными гендерными различиями [17, 21].

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на то, что усилиями американских экспертов АСС/АНА (American College of Cardiology/American Heart Association — Американский колледж кардиологии/Американская ассоциация заболеваний сердца) в соответствующих Рекомендациях 2017г по профилактике, диагностике и ведению повышенного АД пороговый уровень АГ был снижен до 130/80 мм рт.ст.; при этом, условно говоря, АГ “растворила”

в себе часть ПГ в своем классическом понимании, европейские эксперты ESC/ESH в Рекомендациях 2018г сохранили прежнее определение АГ применительно к уровню офисного уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., а, следовательно, понятие “предгипертония”, с точки зрения авторов, по-прежнему имеет право на свое существование.

## Заключение

Распространенность ПГ в Красноярском крае составила 29,1%, что значительно ниже среднероссийских показателей исследования ЭССЕ-РФ за счет большего количества лиц с АГ, при меньшем удельном весе лиц с оптимальным уровнем АД.

С возрастом распространенность ПГ достоверно снижается.

В отличие от среднероссийских данных, ПГ в Красноярском крае достоверно чаще выявляется среди лиц с высшим образованием.

Статистически значимое влияние на распространенность ПГ в Красноярском крае оказывало общее, но не абдоминальное ожирение.

Среди анализируемых в представленном исследовании показателей липидного и углеводного обменов лишь уровень триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л достоверно ассоциировался с риском развития ПГ.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. *Arch Intern Med.* 1939;64(3):409-44. doi:10.1001/archinte.1939.00190030002001.
- Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
- Huang Y, Cai X, Liu C, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2). pii:e001519. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
- Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology.* 2014;82(13):1153-61. doi:10.1212/WNL.0000000000000268.
- Li Y, Xia P, Xu L, et al. A Meta-Analysis on Prehypertension and Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156575. doi:10.1371/journal.pone.0156575.
- Huang Y, Su L, Cai X, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2014;167(2):160-8. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.023.
- Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):289-300. doi:10.1038/nrcardio.2015.17.
- Booth JN 3rd, Li J, Zhang L, et al. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults: 1999-2012. *Hypertension.* 2017;70(2):275-84. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09004.
- Hadaegh F, Hasheminiya M, Abdi H, et al. Prehypertension Tsunami: A Decade Follow-Up of an Iranian Adult Population. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139412. doi:10.1371/journal.pone.0139412.
- Hwang YC, Fujimoto WY, Kahn SE, et al. Greater visceral abdominal fat is associated with a lower probability of conversion of prehypertension to normotension. *Hypertens.* 2017;35(6):1213-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001296.
- Kanegae H, Oikawa T, Kario K. Should Pre-hypertension Be Treated? *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(11):91. doi:10.1007/s11906-017-0789-z.
- Guo X, Zou L, Zhang X, et al. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(6):643-52.
- Brguljan-Hitij J, Thijs L, Li Y, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. *Am J Hypertens.* 2014;27(7):956-65. doi:10.1093/ajh/hpu002.
- Palla M, Saber H, Konda S, et al. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
- Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякто Е.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial hypertension.* 2017;23(3):243-52. (In Russ.) Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;23(3):243-52. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
- Markus MR, Stritzke J, Siewert U, et al. MONICA/CORA Investigators. Variation in body composition determines long-term blood pressure changes in prehypertension: the MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg) cohort study. *JACC.* 2010;56(1):65-76. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.056.
- Hu L, Huang X, You C, et al. Prevalence and Risk Factors of Prehypertension and Hypertension in Southern China. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170238. doi:10.1371/journal.pone.0170238.
- Kim Y, Lee S. Prevalence and Risk Factors Associated with Prehypertension by Gender and Age in a Korean Population in the KNHANES 2010-2012. *Iran J Public Health.* 2015;44(12):1594-602.
- Liu B, Dong X, Xiao Y, et al. Variability of metabolic risk factors associated with prehypertension in males and females: a cross-sectional study in China. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):766-72. doi:10.5114/aoms.2018.76066.

## Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

Барбараш О. Л.<sup>1</sup>, Жидкова И. И.<sup>1</sup>, Шибанова И. А.<sup>2</sup>, Иванов С. В.<sup>1</sup>, Сумин А. Н.<sup>1</sup>, Самародская И. В.<sup>3</sup>, Барбараш Л. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово; <sup>2</sup>ТБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». Кемерово; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России». Москва, Россия

**Цель.** Оценить частоту развития неблагоприятных госпитальных исходов (фатальных и нефатальных осложнений) коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидной патологии.

**Материал и методы.** В базе данных регистра КШ ФГБНУ НИИ КПССЗ проведен анализ выявления коморбидной патологии и оценены госпитальные исходы у 680 пациентов, госпитализированных для выполнения КШ в период 2011-2012 гг (одноцентровое, регистровое, проспективное исследование). В качестве рассматриваемой «комбинированной конечной точки» (ККТ) оценивали наличие инфаркта миокарда, синдрома полиорганной недостаточности, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, вновь возникшей после КШ, ремедиастинотомии (одного или более перечисленных осложнений) и/или смертельных исходов.

**Результаты.** Пациенты, направляемые на КШ, характеризуются высоким фоном коморбидности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Летальный госпитальный исход при выполнении КШ зарегистрирован у 2,10% пациентов, ККТ развилась у 152 (22,40%) больных. Наибольшее число ККТ зарегистрировано в группе пациентов при сочетании КШ с другими хирургическими вмешательствами, по сравнению с пациентами с изолированным КШ. Возраст

больных ассоциирован с развитием ККТ в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** Факторами, определяющими вероятность развития неблагоприятных госпитальных исходов при выполнении КШ, являются возраст пациентов  $\geq 61$  год, факт выполнения сочетанных хирургических вмешательств, а также использование при выполнении КШ искусственного кровообращения.

**Ключевые слова:** коморбидная патология, коронарное шунтирование, неблагоприятные госпитальные исходы.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):58–64  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-58-64>

Поступила 28/12-2017

Получена рецензия 19/02-2018

Принята к публикации 23/04-2018



### The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting

Barbarash O. L.<sup>1</sup>, Zhidkova I. I.<sup>1</sup>, Shibanova I. A.<sup>2</sup>, Ivanov S. V.<sup>1</sup>, Sumin A. N.<sup>1</sup>, Samarodskaya I. V.<sup>3</sup>, Barbarash L. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; <sup>2</sup>L. S. Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary. Kemerovo; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the incidence of unfavorable in-hospital outcomes (fatal and non-fatal complications) following coronary artery bypass grafting (CABG), depending on the age of the patient and the presence of comorbidities.

**Material and methods.** In the period from 2011 to 2012 we included in the study 680 patients for elective CABG (single-site, register, prospective study). Combined clinical endpoint (CCE) included the presence of myocardial infarction (MI), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), heart failure (HF), new atrial fibrillation (AF) after CABG, repeat mediastinotomy (of one or more complications) and/or deaths.

**Results.** There is a high prevalence of comorbidities among the patients referred to CABG. One hundred fifty two (22,40%) patients reached the CCEs. The highest rate of the CCEs was recorded in the group of patients undergoing concomitant CABG, compared to the group of patients after isolated CABG. Patients' age was associated with the development of CCE in the early postoperative period. The highest number of CCEs was registered in the group of patients with combined surgical interventions.

**Conclusion.** Factors associated with the probable development of unfavorable nosocomial outcomes either fatal or non-fatal following is the age of patients 61 years and older, concomitant CABG, and the extracorporeal circulation.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Irina04046@yandex.ru

Тел.: +7 (913) 282-44-89

[Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Жидкова И. И.\* — к.м.н., кардиолог, н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4819-5965, Шибанова И. А. — к.м.н., зав. отделением кардиологии и реабилитации, ORCID: 0000-0001-8418-8140, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Самародская И. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, ORCID: 0000-0001-9320-1503, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., ORCID: 0000-0001-6981-9661].

**Key words:** comorbidities, coronary artery bypass grafting, unfavorable in-hospital outcomes.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** This work was supported by program of basic scientific research of SB RAS.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):58–64  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-58-64>

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Zhidkova I. I. ORCID: 0000-0002-4819-5965, Shibanova I. A. ORCID: 0000-0001-8418-8140, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Barbarash L. S. ORCID: 0000-0001-6981-9661.

**Received:** 28/12-2017 **Revision Received:** 19/02-2018 **Accepted:** 23/04-2018

АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХПН — хроническая почечная недостаточность, хр. — хронический(-ая), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## Введение

В настоящее время в РФ ежегодно выполняется до 36 тыс. коронарных шунтирований (КШ). Анализ основных клинико-функциональных характеристик пациентов, перенесших это хирургическое вмешательство, показал, что российские пациенты, несмотря на меньший возраст, чаще, чем пациенты в других странах, имеют тяжелую сопутствующую патологию. При этом увеличение средней продолжительности жизни в России закономерно увеличило контингент пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), нуждающихся в реваскуляризации миокарда. Совершенствование хирургических технологий и анестезиологического пособия сделало возможным пациентам даже старших возрастных групп выполнять оперативные вмешательства, в т. ч. и сочетанные [1].

Представляет интерес изучение факторов, оказывающих влияние на риск развития неблагоприятных исходов госпитального периода КШ с учетом возрастных характеристик пациентов, наличия у них коморбидной патологии и объема хирургического вмешательства.

Целью настоящего исследования явился анализ частоты развития неблагоприятных госпитальных исходов (фатальных и нефатальных осложнений) КШ в зависимости от возраста пациента и наличия коморбидной патологии.

## Материал и методы

На основе регистра КШ ФГБНУ НИИ КПССЗ проведен анализ выявления коморбидной патологии и ранних госпитальных осложнений у больных, госпитализированных для выполнения КШ в период 2011–2012 гг. — одноцентровое, регистровое, проспективное исследование.

Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.03. № 266. Всеми пациентами было подписано

информированное согласие на оперативное вмешательство и обработку персональных данных.

Методом сплошной бесповторной выборки отобраны 680 пациентов, которым выполнено изолированное КШ — 612 (90%) человек или КШ в сочетании с другими операциями: 68 (10%) человек. КШ с коррекцией порока клапана сердца (протезирование или пластика) выполнено у 11 (1,62%) пациентов; сочетание КШ с коррекцией порока клапана и проведением линейной вентрикулопластики левого желудочка (ЛЖ) — у 14 (2,06%) пациентов; сочетание КШ с вентрикулопластикой ЛЖ — у 34 (5%) больного; сочетание КШ с каротидной эндартерэктомией (КЭЭ) было в 1,18% случаев (n=8), а сочетание с пластикой дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) — у 1 (0,15%) пациента.

Хирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК) выполнено 592 (87,06%) пациентам.

Средний возраст больных составил 59,12±7,98 лет (33–78 лет), доля женщин — 20,80%; 28 (4,10%) пациентам выполнено КШ через 1–3 нед. после развития острого коронарного синдрома (ОКС).

В качестве неблагоприятных госпитальных исходов после КШ в раннем госпитальном периоде (до 10–12 сут.) учитывали развитие инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острой или декомпенсации хронической сердечной недостаточности (СН/ХСН), требовавшей пролонгированной инотропной терапии и/или внутриаортальной баллонной контрпульсации, а также впервые выявленных пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) (при отсутствии ФП в дооперационном периоде), прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), снижение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, желудочно-кишечные кровотечения; обострение или впервые выявленная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) и/или желудка, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и застойной пневмонии, ремедиастинотомии по поводу кровотечения, наступления смерти от любых причин, в т. ч. обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями. Наличие одного или более из этих осложнений (есть/нет) рассматривалось в качестве “комбинированной конечной точки” (ККТ).

Для характеристики ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), Нацио-

Таблица 1

Частота патологии, которая входит в индекс Charlson в возрастных группах ( $\geq 61$  год)

Патология	Всего	<61 год, n (%)	$\geq 61$ год, n (%)	p	ОШ, 95% ДИ
ЯБ ДПК+ЯБ желудка	127 (18,70)	79 (20,30)	48 (16,50)	0,20	0,70 (0,50-1,20)
БА	6 (0,9)	4 (1,0)	2 (0,70)	0,60	0,70 (0,10 -3,70)
Поражения легких (без БА)	57 (8,40)	36 (9,30)	21 (7,20)	0,30	0,80 (0,40 -1,30)
СД 2-го типа без поражения органов	67 (9,90)	37 (9,50)	30 (10,30)	0,10	1,10 (0,70-1,80)
СД 2-го типа + поражение органов	64 (9,40)	41 (10,50)	23 (7,90)	0,20	0,70 (0,40-1,20)
Цирроз без портальной гипертензии	1 (0,10)	–	1 (0,30)	0,40	0,40 (0,30-0,50)
ОНМК без осложнений	66 (9,70)	30 (7,70)	36 (12,40)	0,04	1,70 (1,10-2,80)
ТИА	3 (0,40)	1 (0,30)	2 (0,7)	0,70	2,70 (0,20-29)
ИМ	493 (72,50)	303 (77,90)	190 (65,30)	<0,0001	0,50 (0,30-0,80)
Острый лимфолейкоз	1 (0,1)	1 (10,30)	–	0,40	0,60 (0,50-0,60)
Поражение периферических сосудов	166 (24,40)	81 (20,80)	85 (29,20)	0,012	1,60 (1,10-2,20)
Злокачественные опухоли с метастазами	1 (0,10)	–	1 (0,30)	0,40	0,40 (0,30-0,50)
Злокачественные опухоли без метастазов	18 (2,60)	5 (1,30)	13 (4,50)	0,01	3,60 (1,20-10,10)
ХПН	263 (38,70)	147 (37,80)	116 (39,90)	0,60	1,10 (0,80-1,50)

Примечание: БА — бронхиальная астма, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЯБ — язвенная болезнь.

нальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2010г. Диагноз перенесенного ИМ устанавливался согласно критериям ВНОК (2007), данным анамнеза и медицинской документации.

Под термином СПОН понимали тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, сопровождающуюся недостаточностью  $\geq 2$  функциональных систем, универсальным поражением всех органов, тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности (1999г) [2].

С целью суммарной оценки коморбидного фона пациентов рассчитывали модифицированный (с учетом ИБС и ХСН) индекс коморбидности Charlson ME (1992г). Этот индекс представляет собой балльную систему (от 0 до 40) оценки возраста, наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогнозирования риска смерти в течение года у больных с отягощенным коморбидным фоном. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста, т.е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д. [3]. Отражением возраста и коморбидности в представленном исследовании был индекс Charlson.

В качестве факторов риска развития ККТ, выбраны: возраст пациента  $\geq 61$  год, женский пол, выполнение операции в условиях ИК; выполнение дополнительной к КШ операции (пластика/протезирование клапана, КЭЭ, вентрикулопластика ЛЖ, пластика ДМПП), ожирение — индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, стеноз внутренней сонной артерии (ВСА)  $\geq 70\%$ ; выполненного ранее КШ или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); индекса Charlson без учета возраста (в качестве количественной величины и точки разделение  $\geq 5,1$ ). При статистическом анализе (однофакторного и многофакторного регрессионного) все показатели рассматривались как номинальные (наличие/отсутствие признака).

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 20.0.1. При анализе материала рассчиты-

вались средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Сравнение показателей в 4-х группах выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони (с учетом множественных сравнений) для количественных показателей и  $\chi^2$  — для качественных показателей (с учетом малых величин). Частоту регистрации признака в группе определяли в абсолютных числах и %. Однофакторный анализ выполнен с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). За статистическую достоверность различия принималось значение  $p < 0,05$ . Многофакторный анализ выполнен методом бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

У пациентов до КШ были выявлены следующие сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ) (91,62%), перенесенный ИМ (72,50%), любые стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) (49,12%), ХСН III-IV функциональных классов (ФК) (30%), стенокардия III-IV ФК (45,15%), хронический (хр.) пиелонефрит (29,41%), хр. цистит (21,76%), сахарный диабет 2-го типа (СД-2) (18,24%), хр. обструктивная болезнь легких (2,94%), ожирение II-III степени (7,50%), хр. панкреатит (24,71%), хр. гастрит (54,56%), хр. эрозивный гастрит (4,71%), язвенная болезнь желудка и/или ДПК (18,70%), ХПН (38,70%), фибрилляция предсердий (ФП) и ОНМК (9,70%).

Из заболеваний, оцениваемых в индексе Charlson, среди оперированных пациентов не было таких заболеваний, как синдром приобретенного иммунодефицита, деменции, лимфомы, коллагенозов, цирроза печени с портальной гипертензией, ОНМК с гемиплегией; у всех пациентов зарегистрирована СН до операции. Частота патологии,

Таблица 2

Частота регистрации других факторов, выбранных для оценки влияния на ККТ

Факторы	Всего	<61 год, n (%)	≥61 год, n (%)	p	ОШ, 95% ДИ
Женский пол	142 (20,90)	51 (13,10)	91 (31,30)	<0,0001	0,30 (0,20-0,50)
Операции с ИК	592 (87,10)	337 (86,60)	255 (87,60)	0,70	1,10 (0,70-1,80)
Дополнительная к КШ операция	68 (10,00)	44 (11,30)	24 (8,20)	0,20	0,70 (0,40-1,20)
КШ или ЧКВ в анамнезе	65 (9,60)	35 (9,00)	30 (10,30)	0,60	1,10 (0,70-1,90)
Стеноз ВСА ≥70%;	53 (7,80)	23 (5,90)	30 (10,30)	0,03	1,80 (1,00-3,30)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ),	252 (37,10)	144 (37,00)	108 (37,10)	0,90	1,00 (0,70-1,30)

Таблица 3

Частота выявления исходной сопутствующей патологии и факторов риска в зависимости от вида оперативного вмешательства

Сопутствующая патология, факторы риска	Виды оперативного вмешательства, n (%)			p
	1 группа, n=612 (90,00)	2 группа, n=54 (7,94)	3 группа, n=14 (2,06)	
ФП/ТП	61 (10,00)	1 (1,90)	4 (28,60)	0,009
Любое поражение БЦА	308 (50,30)	21 (38,90)	5 (35,70)	0,16
Стенозы БЦА ≥70%	45 (7,40)	8 (14,80)	0	0,08
Ожирение I-III ст.	226 (36,90)	21 (38,90)	5 (35,70)	0,96
Курение	6 (9,80)	26 (8,50)	23 (10,30)	0,87
ОКС	26 (4,20)	2 (3,70)		0,72
ЧКВ/КШ в анамнезе	65 (10,62)	1 (1,90)	0	0,06
КШ	3 (0,50)	0	0	0,85
КЭЭ в анамнезе	18 (2,90)	1 (1,90)	0	0,73
СД 2-го типа	120 (19,61)	8 (14,81)	3 (21,43)	0,81
ХОБЛ	19 (3,10)	1 (1,90)	0	0,70
Индекс Charlson без возраста ≥4 балла	148 (24,20)	20 (37,00)	3 (21,40)	0,11
Мужчины	479 (78,30)	49 (90,70)	10 (71,40)	
Женщины	133 (21,70)	5 (9,30)	4 (28,60)	0,08

Примечание: 1-я группа пациентов с изолированным КШ, 2-я группа пациентов с сочетанием КШ и одной любой из операций (КШ с коррекцией порока клапана сердца (протезирование или пластика) или КШ + линейная вентрикулопластика ЛЖ или КШ + пластика ДМПП или КШ+КЭЭ), 3-я группа пациентов с сочетанием КШ с двумя операциями (КШ + коррекция порока клапана (протезирование или пластика) + проведение линейной вентрикулопластики ЛЖ), ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

которая входит в индекс Charlson в возрастной группе ≥61 года, приведена в таблице 1. В таблице 2 представлена частота регистрации других факторов, выбранных для оценки влияния на ККТ.

Далее проанализирована частота выявления коморбидной патологии у пациентов, подвергшихся различным по объему оперативным вмешательствам. У пациентов с КШ в сочетании с коррекцией порока клапана сердца и линейной вентрикулопластикой ЛЖ закономерно чаще диагностировались в анамнезе ФП/ТП, по сравнению с пациентами с изолированным КШ. Другие достоверные различия отсутствовали (таблица 3).

Дана оценка различиям в частоте неблагоприятных госпитальных исходов у пациентов с разным объемом хирургического вмешательства. ККТ были выявлены у 152 (22,40%) пациентов. Наименьшее их число зарегистрировано в группе пациентов с изолированным КШ — 20,10% (n=123) по сравнению с пациентами при сочетании КШ

с любым из дополнительных хирургических вмешательств (42,60%) увеличивало относительный риск развития ККТ в 2,96 раза (ОШ=2,96, 95% ДИ 1,76-4,97, p<0,0001).

При однофакторном анализе относительный риск ККТ был выше: в 2,10 раза у пациентов с ИК — ОШ — 2,10, 95% ДИ 1,10-4,30 (p=0,017) по сравнению с пациентами без ИК (частота ККТ составила 23,80% и 12,5%, соответственно); в 2,10 раза у пациентов в возрасте ≥61 года по сравнению с пациентами в возрасте <61 года — частота ККТ составила 29,60% и 17%; ОШ=2,70, 95% ДИ 1,40-3,00 (p<0,0001) и в 1,5 раза при значении индекса Charlson ≥5,1 по сравнению с пациентами, у которых значение индекса Charlson составляло <5,1 балла — частота ККТ составила 26,60% и 19,90%; ОШ=1,50, 95% ДИ 1,00-2,10 (p=0,04). Ни одно из заболеваний/состояний, входящих в индекс Charlson, по отдельности не увеличивало статистически значимо вероятность риска ККТ (таблица 4).

Таблица 4

Однофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ в госпитальном периоде

Факторы	Частота ККТ в группе с наличием фактора (абс, %)	Частота ККТ в группе без фактора (абс %)	ОШ	95% ДИ	p
ИК	141 (23,80)	11 (12,50)	2,10	1,10-4,30	0,017
Женский пол	33 (23,20)	119 (22,10)	1,10	0,70-1,70	0,80
Курение	51 (21,70)	107 (22,10)	0,90	0,60-1,40	0,80
Стеноз ВСА $\geq 70\%$	17 (32,10)	135 (21,50)	1,70	0,90-3,20	0,07
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	55 (21,80)	97 (22,70)	0,90	0,60-1,40	0,80
ЧКВ/КШ в анамнезе	11 (16,90)	141 (22,90)	0,70	0,30-1,30	0,30
Возраст $\geq 61$ год	86 (29,60)	66 (17,00)	2,10	1,40-3,00	<0,0001
Индекс Charlson без учета возраста $\geq 5,1$	66 (26,60)	86 (19,90)	1,50	1,00-2,10	0,04

Таблица 5

Многофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ в госпитальном периоде

Показатель	p	ОШ	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Возраст $\geq 61$ год	<0,0001	2,17	1,48	3,16
Женский пол	0,75	0,90	0,57	1,49
КШ в сочетании с другой операцией	<0,0001	2,98	1,74	5,11
Операция с ИК	0,037	2,07	1,05	4,08
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	0,62	0,91	0,61	1,34
Стеноз ВСА $\geq 70\%$	0,21	1,51	0,80	2,84
ЧКВ/КШ в анамнезе	0,467	0,77	0,39	1,55
Индекс Charlson без учета возраста 5,1	0,33	1,21	0,82	1,79

ККТ чаще регистрировалась у пациентов со стенозом ВСА 70% — 32,10% по сравнению с пациентами без стеноза ВСА — 21,50% ( $p=0,07$ ). Не было различий в частоте регистрации ККТ среди пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) — 22,70% и 21,80% и среди мужчин и женщин — 22,10% и 23,20%. Среди пациентов, у которых в анамнезе было выполнено КШ или ЧКВ, частота регистрации ККТ составила 16,90% vs 22,90% без таких вмешательств в анамнезе ( $p=0,3$ ) (таблица 4).

При многофакторном анализе (логистической регрессии) индекс Charlson не являлся статистически значимым фактором (таблица 5). Факторами, ассоциированными с развитием ККТ, явились: использование ИК, выполнение сочетанных вмешательств, возраст  $\geq 61$  год. Относительный риск развития ККТ был статистически значимо выше у пациентов:

- с ИК по сравнению с операциями без ИК — ОШ=2,07, 95% ДИ 1,05-4,08 ( $p<0,037$ );

- с КШ в сочетании с одной любой операцией: КШ с коррекцией порока клапана сердца или КШ с вентрикулопластикой ЛЖ или КШ с пластикой ДМПП или КШ с КЭЭ, по сравнению с изолированным КШ — ОШ=2,98, 95% ДИ 1,74-5,11 ( $p<0,0001$ );

- с возрастом  $\geq 61$  года — ОШ=2,17, 95% ДИ 1,48-3,16 ( $p<0,0001$ ).

## Обсуждение

Показатели госпитальной летальности и частота развития послеоперационных осложнений при выполнении любого хирургического вмешательства являются одним из индикаторов качества оказания медицинской помощи. Однако многообразны факторы, влияющие на эти показатели. Одним из важных составляющих успеха оперативного вмешательства является “исходный портрет” пациента, характеризующий его возраст, наличие кардиальных и некардиальных коморбидных состояний [4]. Известно, что при выполнении открытой реваскуляризации миокарда исходы лечения хуже по мере увеличения тяжести СН и выраженности коморбидной патологии. Летальность возрастает и при выполнении сочетанных хирургических вмешательств по сравнению с результатами изолированных вмешательств. Результаты настоящего исследования подчеркивают важность при сравнении госпитальных результатов хирургических вмешательств в различных клиниках принимать во внимание не только объем и сложность выполняемых вмешательств, но и коморбидный фон пациента [4]. Результаты ранее проведенных авторами сравнительных исследований, оценивающих коморбидный фон пациентов, госпитализируемых в различные клиники, позволяет утверждать, что существуют региональные особенности коморбидности [5].

Результаты настоящего одноцентрового, регистрового исследования продемонстрировали высокую распространенность тяжелой сердечно-сосудистой (АГ, ИМ, ОНМК, ФП, ХСН) и сопутствующей (эндокринологической, гастронологической, почечной) коморбидной патологии среди пациентов, подвергающихся плановому КШ.

Факторами, повышающими вероятность развития послеоперационного неблагоприятного исхода (фатальных и нефатальных осложнений) при выполнении КШ являются: возраст пациентов  $\geq 61$  год, использование ИК и объем хирургического вмешательства. Наибольшей же степенью влияния на исходы открытой реваскуляризации миокарда обладает фактор проведения сочетанных хирургических вмешательств.

При этом следует отметить, что в мировой практике за последние годы, несмотря на увеличение возраста пациентов, отсутствие серьезных ограничений в выполнении КШ у пациентов с коморбидной патологией, исходы оперативного вмешательства улучшаются [6]. Это объясняется совершенствованием подходов к оценке риска, выбором оптимального объема вмешательства, а также использованием современных программ пререабилитации и послеоперационной реабилитации [7]. Соответственно, уменьшается влияние коморбидности на непосредственные результаты КШ [8]. В выполненном исследовании при многофакторном анализе индекс Charlson не влиял на развитие послеоперационного неблагоприятного исхода. Например, в датском национальном регистре изучены результаты изолированного КШ у 38830 больных за период 1996–2012гг. С течением времени отмечается увеличение среднего возраста пациентов — с  $65,4 \pm 9,5$  до  $66,6 \pm 9,5$  лет, доля больных  $>75$  лет выросла с 10% до 20%. Коморбидность также увеличивалась со временем, для ХСН — с 13% до 17%, СД — с 12% до 21%, инсульта — с 9% до 11%, во всех возрастных группах [9]. Индекс коморбидности Деуо возрастал за период 2008–2012гг по данным национального регистра КШ [10]. Схожие результаты получены при анализе результатов 1264265 изолированных КШ в системе Medicare за период 2000–2012гг — медиана возраста оперированных больных составила 74 года, с течением времени возрастала и коморбидность этих пациентов [11].

В настоящем исследовании средний возраст пациентов, включенных в анализируемый регистр, составил всего 59,10 года, что значительно меньше вышеприведенных значений. При этом российские

пациенты оказались более отягощены коморбидной патологией, по сравнению с зарубежными [12]. По-видимому, этот факт явился главной причиной, определяющей достаточно высокие показатели госпитальной летальности. В системе Medicare, несмотря на повышение возраста и коморбидности, отмечено снижение как 30-суточной смертности с 4,2% до 3,0%, так и госпитальной летальности с 4,0% в 2000г до 2,7% в 2012г (ОШ=0,73, 95% ДИ 0,69–0,77), однако эти данные зафиксированы для изолированного КШ, одновременно отмечено и снижение числа используемых шунтов [11]. Тем не менее, как в европейском регистре [13], так и в датском национальном регистре [9] 30-суточная смертность при выполнении изолированного КШ составила 3% в целом по всей когорте, что вполне соотносится с представленными данными, увеличиваясь с возрастом — 1% у больных  $<60$  лет, 8% у больных  $>80$  лет.

Увеличение возраста пациентов в представленной работе ассоциировано с увеличением в 2 раза риска развития ККТ в послеоперационном периоде. По данным [14], ежегодная смертность после КШ составляла  $\sim 1\%$  у больных в возрасте 18–54 лет и  $\sim 2\%$  у пациентов  $>55$  лет [14]. Также известно, что у больных в возрасте  $<60$  лет смертность в течение 1 и 5 лет после изолированного КШ составила 2% и 7%, а у пациентов  $>80$  лет — 14% и 36%, соответственно. Соответственно, средняя выживаемость составила 14,7 лет в возрастной группе 60–69 лет, 10,7 лет — в возрасте 70–74 года, 8,9 лет — в возрасте 75–79 лет и 7,2 года — у больных  $>80$  лет [9]. Среди 80-летних больных годовая смертность была выше, чем у более молодых — ОШ=4,92, 95% ДИ 2,32–10,46 ( $p<0,001$ ) [15]. Более того, если госпитальная летальность с течением времени снижается в большинстве центров, то годовая и 5-летняя смертность меняются незначительно [8, 11].

## Заключение

Факторами, определяющими вероятность развития неблагоприятных госпитальных исходов при выполнении КШ, являются возраст пациентов  $\geq 61$  год, факт выполнения сочетанных хирургических вмешательств, а также использование ИК.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Gajfulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, et al. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(2):6-18. (In Russ.) Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В. и др. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(2):6-18. doi:10.17802/2306-1278-2017-2-6-18.
2. Lejderman IN. Syndrome of multiple organ failure. *Metabolic basics (Lecture, Part 1). Intensive Care Herald*. 1999;(2):8-13. (In Russ.) Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы (Лекция. Часть 1). Вестник интенсивной терапии. 1999;(2):8-13.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
4. Perkhov VI. Postoperative mortality in the federal cardiosurgical clinics. *The Hamburg account. Manager zdravooohranenia*. 2017;9:6-15. (In Russ.) Перхов В.И. Послеоперационная летальность в федеральных кардиохирургических клиниках. Гамбургский счет. Менеджер здравоохранения. 2017;9:6-15.
5. Barbarash OL, Semjonov VYu, Samorodskaya IV, et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.
6. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, et al. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):273-81. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.029.
7. Borisov IA, Rudakov AS, Bletkin AN, et al. Surgical treatment of coronary heart disease in elderly patients. *Clinical Medicine*. 2013;91(2):52-7. (In Russ.) Борисов И.А., Рудаков А.С., Блеткин А.Н. и др. Оперативное лечение ишемической болезни сердца у пациентов старческого возраста. Клиническая медицина. 2013;91(2):52-7.
8. Hansen LS, Hjortdal VE, Andreassen JJ, et al. 30-day mortality after coronary artery bypass grafting and valve surgery has greatly improved over the last decade, but the 1-year mortality remains constant. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(2):138-42. doi:10.4103/0971-9784.154462.
9. Thorsteinsson K, Fonager K, Mérie C, et al. Age-dependent trends in postoperative mortality and preoperative comorbidity in isolated coronary artery bypass surgery: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):391-7. doi:10.1093/ejcts/ezv060.
10. Moazzami K, Dolmatova E, Maher J, et al. In-hospital outcomes and complications of coronary artery bypass grafting in the United States between 2008 and 2012. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):19-25. doi:10.1053/j.jvca.2016.08.008.
11. McNeely C, Markwell S, Vassileva C. Trends in patient characteristics and outcomes of coronary artery bypass grafting in the 2000 to 2012 Medicare Population. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(1):132-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.016.
12. LaPar DJ, Filardo G, Crosby IK, et al. The challenge of achieving 1% operative mortality for coronary artery bypass grafting: a multi-institution Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2686-96. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.06.086.
13. Gutacker N, Bloor K, Cookson R, et al. Hospital surgical volumes and mortality after coronary artery bypass grafting: using International Comparisons to Determine a Safe Threshold. *Health Serv Res*. 2017;52(2):863-78. doi:10.1111/1475-6773.12508.
14. Nielsen S, Björck L, Jeppsson A, et al. Trends in mortality risks among 94,328 patients surviving 30days after a first isolated coronary artery bypass graft procedure from 1987 to 2006: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;244:316-21. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.013.
15. Wang W, Bagshaw SM, Norris CM, et al. Association between older age and outcome after cardiac surgery: a population-based cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:177. doi:10.1186/s13019-014-0177-6.

## Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия?

Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Шутов А. М.<sup>2</sup>, Ефремова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Ульяновский государственный университет”. Ульяновск, Россия

Авторы высказывают мнение о проблеме терминологии сочетанной патологии в современной клинической практике. Рассматриваются термины “коморбидность”, “мультиморбидность”, “двойной диагноз” с точки зрения концептуальных различий. Обсуждаются вопросы диагностики, классификации и современные клинические рекомендации для больных с сочетанной патологией. Учитывая разнообразие терминологии и неоднозначность смысловой составляющей при обсуждении проблемы коморбидности/мультиморбидности, представляется оправданным для медицинской общест-венности прийти к единому мнению в вопросах терминологии, а также классификации и диагностики, что позволит избежать ошибок и разногласий между врачами различных специальностей.

**Ключевые слова:** коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз, терминология, классификация.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):65–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>

Поступила 25/12-2018

Получена рецензия 11/01-2019

Принята к публикации 11/01-2019



### Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms?

Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Shutov A. M.<sup>2</sup>, Efremova E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Ulyanovsk State University. Ulyanovsk, Russia

The authors express their opinion on the problem of the terminology of the combined pathology in modern clinical practice. The terms “comorbidity”, “multimorbidity”, “dual diagnosis” are considered in terms of conceptual differences. The issues of diagnostics, classification and modern clinical recommendations for patients with combined pathology are also discussed. Given the variety of terminology and the ambiguity of the semantic component in the discussion of the problem of comorbidity/multimorbidity, it seems justified for the medical community to come a common consensus in terms of terminology, classification and diagnosis. It will help to avoid mistakes and disagreements between physicians of various specialties.

**Key words:** comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis, terminology, classification.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):65–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shutov A. M. ORCID: 0000-0002-1213-8600, Efremova E. V. ORCID: 0000-0002-7579-4824.

**Received:** 25/12-2018 **Revision Received:** 11/01-2019 **Accepted:** 11/01-2019

Проблеме сочетанной патологии в настоящее время уделяется все больше внимания в отечественной и мировой медицинской литературе [1, 2]. Повышение уровня оказания медицинской помощи, улучшение качества жизни, программы социальной поддержки и реабилитации, приводят к возрастанию доли пациентов пожилого и старческого возрастов, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями (Всемирная организация здравоохранения, 2005) [3]. В РФ в 2016г, по данным Росстата, лица пенсионного возраста

составляли пятую часть популяции [4]. В России продолжительность жизни с каждым годом увеличивается: в 2017г наблюдалась рекордная средняя продолжительность жизни — 72,6 года, а по прогнозам экспертов к 2035г средняя продолжительность жизни в России составит 78,9 лет [4]. Старение населения закономерно ведет к увеличению сопутствующей патологии. По данным зарубежной литературы, в США количество сочетанных хронических заболеваний увеличится до 81 млн к 2020г [5]. В настоящее время, согласно различным исследова-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lena\_1953@mail.ru

Тел.: +7 (8422) 55-27-08

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шутов А. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-1213-8600, Ефремова Е. В.\* — к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-7579-4824].

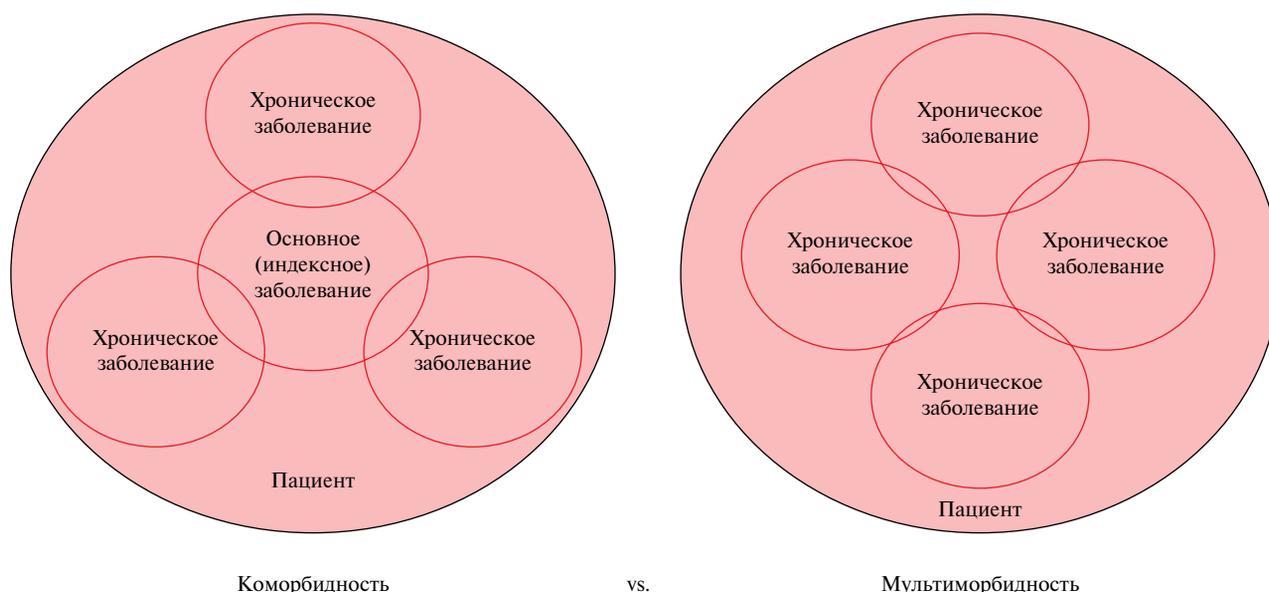


Рис. 1 Концептуальные различия терминов “коморбидность” и “мультиморбидность” (адаптировано из статьи Boyd С. М., Fortin М., 2010).

ниям, число хронических заболеваний колеблется от 2,8 у больных в возрасте 18-44 лет; до 6,4 у пациентов >65 лет, причем  $\geq 3$  хронических заболеваний имеют от 30% до 80% пациентов старшей возрастной группы [6, 7]. В сложившейся ситуации пациенты старшей возрастной группы становятся отдельной демографической, социальной и медико-биологической категорией, требующей специального мультидисциплинарного подхода к решению своих проблем. Основное бремя в лечении таких больных ложится на врачей “первой линии” амбулаторно-поликлинической службы [8].

Однако, несмотря на огромный интерес к проблеме сочетанной патологии, нет единого мнения в вопросе терминологии [2].

Исторические предпосылки определения сочетанной патологии, выражающиеся в гармоничном сосуществовании двух противоположных начал (Инь и Янь) в человеческом организме, встречаются в Древней Китайской медицине. Отечественная медицинская школа трудами Мудрова М. Я., Захарьина Г. А., Пирогова Н. И., Боткина С. П., по сути, разработала современную концепцию пациент-ориентированной медицины, призывая “лечить не болезнь, а больного” [9].

Изначально, термин “коморбидность” (лат. со – “вместе” и morbus – “болезнь”) предложен Feinstein AR в 1970г. Согласно автору, под коморбидностью дословно понимается “любая отчетливая дополнительная клиническая картина, которая существовала или может возникнуть у больного во время клинического течения индексного (основного) заболевания” [10]. В настоящее время в отечественной и в зарубежной литературе также встречаются термины “полиморбидность”, “мультимор-

бидность”, “двойной диагноз”, “соблезность”, “плюрипатология”, “мультифакторные заболевания”, “синдром перекреста” [2, 9]. По мнению некоторых отечественных и зарубежных коллег, термины “коморбидность” и “мультиморбидность” не могут быть взаимозаменяемыми, т.к. существуют важные концептуальные различия. Термин “мультиморбидность” описывает “сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного и того же человека”, в котором ни одна из патологий не выделяется как основная [11], в отличие от концепции “коморбидности”, где выделяется основное заболевание. Эта принципиальная, по мнению ряда исследователей, разница между терминами представлена на рисунке 1 [12].

Ряд авторов разграничивают понятия, определяя коморбидность как сочетание заболеваний, связанных доказанными едиными патогенетическими механизмами, а мультиморбидность описывают как наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными патогенетическими механизмами на настоящий момент, либо не учитывают влияние патогенеза вовсе (рисунок 2) [13].

В 1996г дано принципиальное уточнение, предложив использовать термин “коморбидность” в случае, когда определяется индексное (основное) заболевание, а термин “мультиморбидность”, когда у больного присутствуют несколько хронических заболеваний, но ни одно не выделяется в качестве основного [11]. Следует отметить, что с января 2018г в Медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings), обновляемые Национальной медицинской библиотекой США, наряду с термином “коморбидность”, теперь входит термин “мультиморбидность”.

Существует многомерная концепция мультиморбидности, которая подразумевает учитывать у пациента не только болезнь, но и другие состояния или проблемы со здоровьем, которые могут стать факторами риска развития заболеваний. К определению “болезни” относится определенный патологический процесс с характерным набором признаков и симптомов. Состояние здоровья — это широкий термин, который включает как болезнь, так и другие проблемы со здоровьем, которые выходят за рамки традиционного определения. Данный подход прослеживается при определении мультиморбидности в рекомендациях 2016г Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) “Мультиморбидность: клиническая оценка и регулирование”, где мультиморбидность рассматривается как  $\geq 2$  длительно существующих состояний, таких как: определенные физические и психические состояния здоровья (к примеру, диабет или шизофрения); временные состояния (неспособность к обучению); симптомокомплексы, например, хрупкость или хроническая боль; сенсорные нарушения — нарушение зрения или потеря слуха; алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами [14].

В Рекомендациях по нутритивной поддержке больных с полиморбидностью Европейского общества клинического питания и метаболизма (2017), используются два термина: “полиморбидность” и “мультиморбидность” как синонимы [15].

Одна из нерешенных проблем современной клиники — отсутствие единых стандартов ведения больных с сочетанной патологией. Эта категория больных требует особого подхода, широкого кругозора и глубоких знаний клинициста. В связи с актуальностью проблемы коморбидности в профессиональных сообществах создаются рабочие группы и секции. В частности, в структуре Российского научного общества терапевтов организована секция “Коморбидность” (научный руководитель Верткин А.Л.), в структуре Российского кардиологического общества — секция “Коморбидность в кардиологии” (научный руководитель Шевченко О.П.). В 2009г профессором Ф.И. Беляловым были сформулированы 12 тезисов коморбидности [16]. В 2017г Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей), секция “Сочетанные патологии” представила медицинской общественности клинические рекомендации “Коморбидная патология в клинической практике”. В рекомендациях рассматриваются вопросы коморбидности сердечно-сосудистого континуума, сахарного диабета, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата, а также особенности патологии у лиц пожилого и старческого возрастов, проблемы рационального использования препаратов и приверженности терапии коморбидного боль-

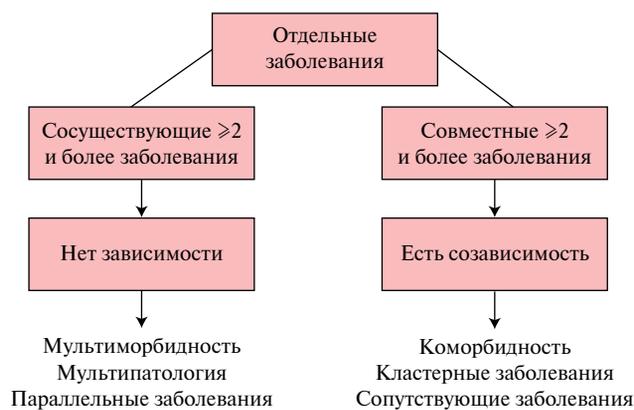


Рис. 2 Патогенетические взаимосвязи при определении “коморбидности” и “мультиморбидности” (адаптировано из статьи Meghani S. H., et al., 2013).

ного. В этих рекомендациях используется термин “коморбидность”, под которым понимается сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них, термин “мультиморбидность” используется в рекомендациях как синоним [8].

Существует Международное Научное Общество Мультиморбидности — International Research Community on Multimorbidity (IRCM), объединяющее исследователей и специалистов, которые ведут исследования в области мультиморбидности в первичном звене здравоохранения. Цель общества состоит в создании, распространении и практическом применении новых знаний для улучшения ухода за пациентами с мультиморбидностью в первичной амбулаторно-поликлинической службе, используя междисциплинарный подход. Создателями общества являются 5 исследователей, в т.ч.: Fortin M. и Van den Akker M., которые также являются основателями журнала “Коморбидность”. Журнал “Коморбидность” (Journal of Comorbidity) — международный рецензируемый журнал, в котором публикуются оригинальные клинические и экспериментальные научные статьи о патофизиологии, профилактике, диагностике и лечении коморбидности/мультиморбидности, издается с 2011г. Создатели позиционируют журнал как ведущий глобальный информационный ресурс для пациентов с коморбидностью/мультиморбидностью. Несмотря на то, что в названии журнала звучит “коморбидность”, термин “мультиморбидность” также используется в информационном описании. В частности, в представленном журнале была опубликована статья, где авторы Almirall J. и Fortin M. провели обзор статей, индексированных в базе данных MEDLINE (библиографическая база данных, содержащая полный текст из 1400 журналов, большин-

ство из которых имеют индексацию от корки до корки, содержит цитаты и рефераты для биомедицинских и медицинских журналов, охватывающих широкий круг вопросов) и SCOPUS (библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях), сделанный в 2013г. По результатам исследователей, наиболее часто при написании статей авторами использовался термин “коморбидность” в 67557 публикациях, однако в 17% авторы не выделяли основную патологию, т.е. не использовали определение коморбидности, предложенное Feinstein A. R. (1970). Вторым по частоте был термин “мультиморбидность”, однако в 51% случаев не было понятно, что конкретно вкладывалось в данное определение, использовалась ли многомерная концепция. Другие термины, такие как “полипатология” и “полиморбидность”, были употреблены лишь в 31 публикации [17].

Следует отметить, что в психиатрии, где проблема коморбидности изучается достаточно давно, также отсутствует единое мнение в вопросе терминологии. Некоторые авторы под коморбидностью описывают любую связь между психопатологическими явлениями, независимо от того, соответствуют ли данные явления критериям психического расстройства. Также широко используется термин “двойной диагноз”, который, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1994) описывает сочетание или совпадение у одного и того же человека наркологической аддикции и другого психического расстройства. В научной среде психиатров также используются термины “тройной диагноз” (при сочетании с инфекцией вируса иммунодефицита человека) и “мультиморбидность” (при наличии сопутствующей соматической патологии) [18].

Еще одним из нерешенных вопросов коморбидности является отсутствие единой классификации. В одной из первых классификаций Kraemer HC, (1995), Van den Akker M, (1996) различают следующие типы коморбидности:

— причинная — вызванная параллельным поражением единым патогенетическим агентом органов и систем (алкогольная кардиомиопатия у больных хронической алкогольной болезнью);

— осложненная — проявляющаяся в виде поражения органов-мишеней при декомпенсации основного заболевания: развитие хронической болезни почек при гипертонической болезни;

— неуточненная — возникающая в результате наличия единых патогенетических механизмов развития сочетанных заболеваний, требующих дальнейшего изучения: эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с атеросклерозом;

— ятрогенная — проявляющаяся при вынужденном негативном врачебном воздействии: осложнения лекарственной терапии, например, стероид-индуцированный сахарный диабет при длительной терапии глюкокортикостероидами.

Также выделяют хронологическую коморбидность, транснологическую коморбидность и транссиндромальную коморбидность [9].

Однако в условиях первичного звена здравоохранения представляется достаточно проблематичным классифицировать коморбидность/мультиморбидность согласно патогенетическим механизмам, учитывая, что не всегда есть данные, позволяющие установить причинно-следственные связи. Вероятно, для врачей первой линии с практической точки зрения более важным является оценка прогноза у больных с сочетанной патологией.

Для оценки коморбидности используют два подхода: первый основан на статистическом суммировании заболеваний на основании содержания медицинской документации, амбулаторных карт и историй болезни; второй подход позволяет стратифицировать больных по уровню коморбидности для прогнозирования лечения [19, 20]. Отсутствие “золотого стандарта” для оценки коморбидности приводит к тому, что наиболее ценными являются методы, прогнозирующие летальность. Анализ 17 различных подходов к оценке коморбидности, включая простой счет болезней, индекс коморбидности Чарлсона, ACG систему (Adjusted Clinical Groups System), систему CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и др., продемонстрировал, что использование простых методов, в т.ч. индекса коморбидности Чарлсона, является оправданным, особенно при оценке коморбидности больных на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. В частности, в рекомендациях “Коморбидная патология в клинической практике” (2017) врачам “первой линии” рекомендован индекс коморбидности Чарлсона, позволяющий оценивать долгосрочный прогноз [8].

## Заключение

Учитывая разнообразие терминологии и неоднозначность смысловой составляющей, которую каждый автор вкладывает в определение, существует некоторая путаница, которая еще больше осложняет работу практикующего врача. Таким образом, в настоящее время вопрос терминологии остается открытым. Представляется оправданным прийти к единому мнению в вопросах терминологии, а также классификации и диагностики, что позволит избежать ошибок и разногласий между врачами различных специальностей.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1): 4-7.
- Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):4-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9.
- World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: WHO, 2005. p.182. ISBN: 9241563001.
- The Demographic Yearbook of Russia. 2017: Statistical Handbook/Rosstat. M., 2017. p.263. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб./Росстат. М., 2017. 263 с. ISBN 978-5-89476-447-4.
- Wu SY, Green A. Projection of chronic illness prevalence and cost inflation. Santa Monica, CA: RAND Health, 2000.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Ageing with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-9. doi:10.1016/j.arr.2011.03.003.
- Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357-63. doi:10.1370/afm.983.
- Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Vertkin AL, Skotnikov AS. Comorbidity. *Lechashchii vrach*. 2013;6:66-9. (In Russ.) Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий Врач*. 2013;6:66-9.
- Feinstein A. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970;23(7):455-68.
- Van den Akker M, Buntinx F, Roos S. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2:65-7.
- Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev*. 2010;32(2):451-74.
- Meghani SH, Buck HG, Dickson VV, et al. The Conceptualization and Measurement of Comorbidity: A Review of the Interprofessional Discourse. *Nurs Res Pract*. 2013;2013:192782. doi:10.1155/2013/192782.
- Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-56. doi:10.3399/bjgp17X690857.
- Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):336-53. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.025.
- Belyalov FI. Twenty thesis of comorbidity. *Clinical medicine*. 2009;12:69-71. (In Russ.) Белялов Ф.И. Двадцать тезисов коморбидности. *Клиническая медицина*. 2009;12:69-71.
- Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb*. 2013;3:4-9.
- Baldacchino A, Corkery J. Comorbidity: European Collaborating Centres in Addiction Studies, 2006. p. 365. ISBN: 1897778082.
- Valderas JM, Mercer SW, Martin Fortin M. Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice. *J Comorb*. 2011;1:1-3.
- Fortin M, Stewart M, Poitras ME, et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142-51. doi:10.1370/afm.1337.

## Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области

Низов А. А., Сучкова Е. И., Дашкевич О. В., Трунина Т. П.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рязань, Россия

**Цель.** Изучить структуру коморбидности кардиоваскулярных заболеваний, качество амбулаторного ведения и структуру сопутствующей патологии у больных сердечно-сосудистого континуума. Сравнить полученные результаты с результатами пилотного этапа регистрового исследования РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области), проведенного в 2012г по схожим критериям отбора. Оценить итоги профилактических мероприятий у этого контингента больных.

**Материал и методы.** Проведен одномоментный ретроспективный анализ 1 тыс. амбулаторных карт кардиоваскулярных больных поликлиник города Рязани, посетивших врача-терапевта в 2016г. Материал статистически обработан, достоверными считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Общая коморбидность кардиоваскулярных больных достигает 91% и нарастает с увеличением возраста. С 2012г частота различных сочетаний сердечно-сосудистых заболеваний выросла с 82% до 89,7%, однако частота мозгового инсульта и перенесенного инфаркта миокарда не изменилась. Установлено, что хроническая болезнь почек достоверно ассоциирована с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и мозговым инсультом; сахарный диабет 2 типа — с ишемической болезнью сердца и ожирением. Все больные страдали гипертонической болезнью, но только 39,5% достигли целевых уровней артериального давления ( $<140/90$  мм рт.ст.), что больше на 13,6% чем в 2012г. За прошедшие 4 года возросло число лиц, получающих статины с 35,9% до 50,6%, однако уменьшилась доля пациентов, достигших уровня

общего холестерина  $<5,0$  ммоль/л, с 51,1% до 31,6%. Частота назначений антиагрегантов и антикоагулянтов в общей когорте обследованных снизилась с 64,8% до 40,6%.

**Заключение.** Коморбидность среди кардиоваскулярных больных высока и доказательно нарастает с возрастом; наиболее часто встречаются различные сочетания сердечно-сосудистых заболеваний. Антигипертензивная, антитромбоцитарная и гиполипидемическая терапия не в полной мере соответствуют современным клиническим рекомендациям. Отмечены незначительные позитивные сдвиги в ведении пациентов: в сравнении с показателями 2012г увеличилось число лиц, получающих адекватную антигипертензивную терапию, и количество больных, принимающих статины, однако ощутимых позитивных сдвигов в ведении амбулаторных больных не отмечено.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные заболевания, коморбидность, амбулаторно-поликлиническая практика, регистры, хроническая болезнь почек, нарушения углеводного обмена.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):70–75  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-70-75>

Поступила 05/07-2018

Получена рецензия 14/08-2018

Принята к публикации 09/10-2018



### Cardiovascular comorbidity in the real clinical practice of an ambulatory physician. Comparative register research in the Rязan region

Nizov A. A., Suchkova E. I., Dashkevich O. V., Trunina T. P.

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov. Ryazan, Russia

**Aim.** To study the structure of cardiovascular comorbidities, the quality of outpatient management and the structure of concomitant pathology in patients with cardiovascular continuum. To compare the obtained results with the results of the pilot stage of the REKVAZA register study (Outpatient Polyclinic Register of Cardiovascular Diseases in the Rязan Region), conducted in 2012 using similar selection criteria. To evaluate the results of preventive measures for this patient population.

**Material and methods.** We carried out one-stage retrospective analysis of 1 thousand outpatient cards of cardiovascular patients in Rязan, who visited a general practitioner in 2016.

**Results.** The overall comorbidity of cardiovascular patients reaches 91% and elevates with age increasing. Since 2012, the frequency of various combinations of cardiovascular diseases has increased from 82% to 89,7%, but the frequency of cerebral stroke and myocardial infarction has not changed. Chronic kidney disease has been found to be significantly associated with coronary artery disease, myocardial infarction and cerebral stroke; type 2 diabetes mellitus — with coronary artery disease and obesity. All patients suffered from hypertension, but only 39,5% reached target blood pressure levels ( $<140/90$  mm Hg) — that is 13,6% more than in 2012. Over the past 4 years, the number of

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (930) 888-16-02

e-mail: katya.suchkova.1990@mail.ru, cat.su4kova@yandex.ru

[Низов А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9511-2547, Сучкова Е. И.\* — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-7997-0338, Дашкевич О. В. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-6383-5078, Трунина Т. П. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-2946-201X].

people receiving statins increased from 35,9% to 50,6%, but the proportion of patients who achieved total cholesterol levels <5,0 mmol/l decreased from 51,1% to 31,6%. The frequency of prescription of antiplatelet agents and anticoagulants in the total cohort of the surveyed patients decreased from 64,8% to 40,6%.

**Conclusion.** Comorbidity levels among cardiovascular patients are high and it increases with age; the most common are various combinations of cardiovascular diseases. Antihypertensive, antiplatelet and lipid-lowering therapy does not fully comply with current clinical guidelines. Insignificant positive changes in the management of patients were noted: compared to 2012, the number of people receiving antihypertensive therapy and the number of patients taking statins increased, but there were no positive changes in case management.

**Key words:** cardiovascular diseases, comorbidity, outpatient practice, registries, chronic kidney disease, disorders of carbohydrate metabolism.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):70–75  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-70-75>

Nizov A. A. ORCID 0000-0001-9511-2547, Suchkova E. I. ORCID 0000-0002-7997-0338, Dashkevich O. V. ORCID 0000-0002-6383-5078, Trunina T. P. ORCID 0000-0002-2946-201X.

**Received:** 05/07-2018 **Revision Received:** 14/08-2018 **Accepted:** 09/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МИ — мозговой инсульт, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЕКВАЗА — Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота.

## Введение

Особенность современной клинической медицины — значительное уменьшение числа монозонологий страданий и существенный рост коморбидности (или полиморбидности), когда у одного больного имеют место несколько болезней с причудливо переплетающимися симптомами, затрудняющими диагностику и выбор рациональной терапии. Именно этот факт послужил повсеместному использованию нового термина о “индивидуализации” лечения, означающего, по сути, основополагающий принцип отечественной терапии — “лечить больного, а не болезнь” [1].

Термин “коморбидность”, введенный в клиническую практику еще в 1970г американским врачом Alvan Feinstein, в настоящее время определяется как наличие одновременно нескольких заболеваний-состояний-синдромов-осложнений, имеющих  $\geq 2$  общих патогенетических механизмов развития, совпадающих по времени у одного пациента. Важно понимать, что коморбидность подразумевает под собой не простую совокупность нескольких патологий, а отражает определенное взаимоотношение состояний, приводящее к формированию патоморфологически отличной новой “наднозологии” с иными качественными и количественными проявлениями [2].

Коморбидность фактически наблюдается у абсолютного большинства больных. По данным зарубежных и российских источников ее распространенность может варьировать от 21% до 98%, причем частота увеличивается с возрастом [1]. Пациент с сочетанием нескольких болезней получает большее количество лекарственных средств, что увеличивает вероятность нарушения правил рациональной фармакотерапии, существенно усугубляя число осложнений, связанных с вынужденной полипрагмазией. Наличие клинического патоморфоза определяет прогноз заболевания и жизни,

увеличивает вероятность неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций, обуславливает диагностические ошибки, непрофильную госпитализацию больных, расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов [3].

Ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), предикторами которых служат различные варианты нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз [1]. Эти фоновые состояния составляют важнейшие звенья механизма развития сердечно-сосудистого континуума, обусловленного формированием локального воспаления и эндотелиальной дисфункции — сложного, многогранного процесса, основным проявлением которого являются нарушение биодоступности оксида азота (NO), подавление эндотелиальной NO синтазы и снижение синтеза NO [4].

Повышенное артериальное давление (АД), возрастание уровня атерогенных липопротеидов, увеличение соотношения интима-медиа — все это приводит к клиническим проявлениям гипертонической болезни (ГБ) и атеросклеротическому поражению артерий, которые в конечном результате становятся причиной развития грозных сердечно-сосудистых осложнений — нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, определяя полисистемность поражений [1]. В свою очередь, хроническая болезнь почек (ХБП) признана самостоятельным независимым фактором развития и прогрессирования ССЗ и эквивалентна ишемической болезни сердца (ИБС) по риску развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. ССЗ и сахарный диабет 2 типа (СД-2) также развиваются параллельно, усугубляя нарушения в сосудистой стенке, в результате чего, значимое место в структуре смертности больных СД-2 занимают ССЗ [6]. Ожирение также вносит свой вклад

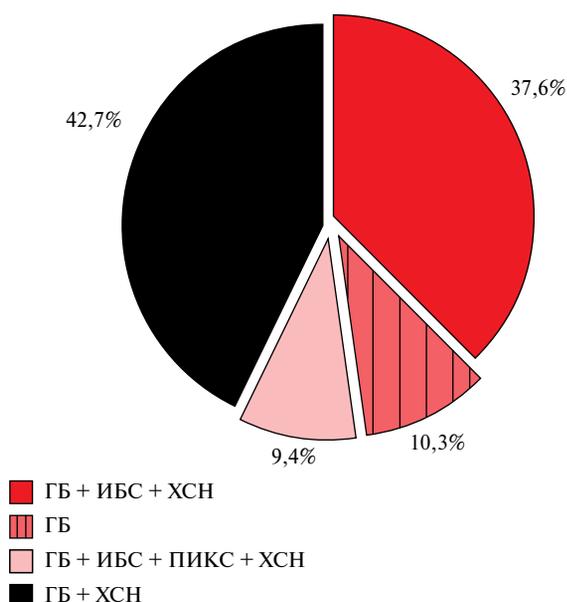


Рис. 1 Частота распространения (в %) различных вариантов кардиоваскулярной коморбидности.

в прогрессирование ССЗ, предрасполагая к развитию нарушений углеводного обмена, АГ и ИБС [3].

Медицинские регистры, как организованная система, использующая наблюдательные и сравнительные методы исследования для сбора клинической базы данных, имеют огромную значимость для терапевтической науки и практики, позволяя изучить структуру факторов риска ССЗ и сопутствующей патологии, провести сравнительный анализ эффективности профилактических мероприятий на протяжении нескольких лет. По результатам проведенных исследований, возможно увеличить приверженность врачей амбулаторно-поликлинического звена клиническим рекомендациям, а также приверженность больных к осуществляемым первичным и вторичным профилактическим мероприятиям [7].

## Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом университета. Исследование выполнено в соответствии стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинской Декларации. Проведен одномоментный ретроспективный анализ 1 тыс. амбулаторных карт (форма № 025/у-04) кардиоваскулярных больных поликлиник города Рязани в возрасте  $\geq 18$  лет. Обязательным условием считали наличие в амбулаторной карте явки к врачу терапевту в 2016г с подробным описанием статуса и лечения, наличие данных о проведенных обследованиях с определением уровня общего холестерина (ОХС) и глюкозы плазмы крови. Критериев исключения не было.

База данных формировалась в среде пакета программ Microsoft Office Excel 2010. Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ Statsoft Statistical 10.0. Номинальные и категориаль-

ные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений —  $n$  (%), относительные переменные — в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводили с помощью непараметрического метода с использованием критерия  $\chi^2$ , предварительно определив форму распределения признаков с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Статистически значимыми считались различия, выявленные при уровне значимости ( $p < 0,05$ ). Пилотный этап исследования РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области) включал в себя 1 тыс. сердечно-сосудистых больных  $> 18$  лет, посетивших врача-терапевта или кардиолога в 2012г, отобранных по схожим критериям; по результатам которого на территории Рязанской области проводились первичные и вторичные профилактические мероприятия [8].

## Результаты и обсуждение

В исследование включили 1 тыс. кардиоваскулярных больных, отобранных методом случайной выборки. Средний возраст пациентов составил  $64,3 \pm 12,3$  года. Среди них оказалось больше женщин — 61,6% ( $n=616$ ), и их возраст был достоверно старше, чем мужчин, в среднем на 3,9 года ( $p < 0,05$ ). Средний возраст пациентов, включенных в исследование РЕКВАЗА, мало отличался от настоящих показателей, количество женщин составляло 74% ( $n=740$ ).

Уровень общей коморбидности в исследуемой когорте приближался к 91%; число интеркуррентных заболеваний нарастало доказательно с увеличением возраста пациентов ( $p < 0,001$ ). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016г) больных распределили на 5 возрастных групп: молодые — возраст  $< 44$  лет ( $n=53$ ); лица среднего возраста 45-59 лет ( $n=271$ ); пожилые 60-74 лет ( $n=448$ ); лица старческого возраста 75-90 лет ( $n=221$ ); больные  $> 90$  лет были отнесены к долгожителям ( $n=7$ ). Среди молодых больных частота коморбидности составила 47,2%, у лиц среднего возраста увеличилась до 80,4%, достигнув у лиц  $> 60$  лет 98,4-100%.

Ведущее место в структуре заболеваемости занимала кардиоваскулярная коморбидность, формирующая сердечно-сосудистый континуум. С 2012г по 2016г частота различных сочетаний ССЗ возросла с 82% ( $n=820$ ) до 89,7% ( $n=897$ ). Наиболее часто по данным настоящего исследования имело место сочетание ГБ, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 37,6% ( $n=376$ ) больных; сочетания ГБ и ХСН — 42,7% ( $n=427$ ); ГБ, ИБС, ХСН и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) — 9,4% ( $n=94$ ); изолированную ГБ имели только 10,3% ( $n=103$ ) исследуемых (рисунок 1).

Диагноз фибрилляции предсердий выставлен 8,6% ( $n=86$ ) обследованных. ПИКС достоверно

Таблица 1

Частота сопутствующей патологии у больных ХБП и с сохраненной функцией почек

Заболевания	Больные ХБП		Больные без нарушений функции почек	
	n	%	n	%
ИБС	108	83	287	33*
ПИКС	20	15,4	74	8,5*
МИ	21	16,2	31	3,6*
СД-2	33	25,4	176	20,2

Примечание: \* — достоверность различия показателей по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

чаще был диагностирован у мужчин, нежели у женщин — 15,6% ( $n=60$ ) и 5,5% ( $n=34$ ) случаев, соответственно, ( $p < 0,05$ ). Мозговой инсульт (МИ) вынесен в диагноз у 8,4% ( $n=84$ ) больных, чаще у мужчин — 13% ( $n=50$ ) случаев, чем у женщин — 5,5% ( $n=34$ ) ( $p < 0,05$ ). Несмотря на рост кардиальной коморбидности существенных различий с данными 2012г не выявлено: ПИКС перенесли 11,2% ( $n=112$ ) обследованных, а МИ — 7,0% ( $n=70$ ). Вероятно, мужской пол — один из ведущих немодифицируемых факторов риска развития острых коронарных и мозговых событий среди пациентов сердечно-сосудистого континуума.

ХБП, являясь важным фактором риска смерти сердечно-сосудистых больных, по данным настоящего исследования встречалась у 13% ( $n=130$ ). В 83% ( $n=108$ ) случаев ХБП ассоциирована с ИБС, в 15,4% ( $n=20$ ) — с ПИКС; в 16,2% ( $n=21$ ) — с МИ. Для пациентов, не имевших диагноз ХБП в амбулаторных картах, частота данной патологии оставалась достоверно ниже: ИБС зарегистрирована в 33% ( $n=287$ ) случаев, ПИКС — в 8,5% ( $n=74$ ), МИ — в 3,6% ( $n=31$ ) ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Это подтверждает данные о связи коронарного атеросклероза и ХБП, а также, вероятно, о повышении риска инфаркта миокарда у лиц с нефротической дислипидемией [3]. Не выявлено значимых статистических различий по частоте СД-2. У больных с ХБП это заболевание диагностировано в 25,4% ( $n=33$ ) случаев, а у больных с сохраненной функцией почек в 20,2% ( $n=176$ ).

У трети обследованных лиц зарегистрированы различные варианты нарушения углеводного обмена: СД-2 — у 20,9% ( $n=209$ ), нарушение гликемии натощак (НГН) — у 8,4% ( $n=84$ ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 4,3% ( $n=43$ ), что сопоставимо с данными, полученными в ходе обследования в 2012г. Гипергликемия встречалась чаще у женщин — 65,2% ( $n=219$ ) случаев, чем у мужчин — 34,8% ( $n=117$ ) ( $p < 0,05$ ). Нарушения углеводного обмена ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза и повышением тяжести ИБС [1]. По материалам настоящего обследования

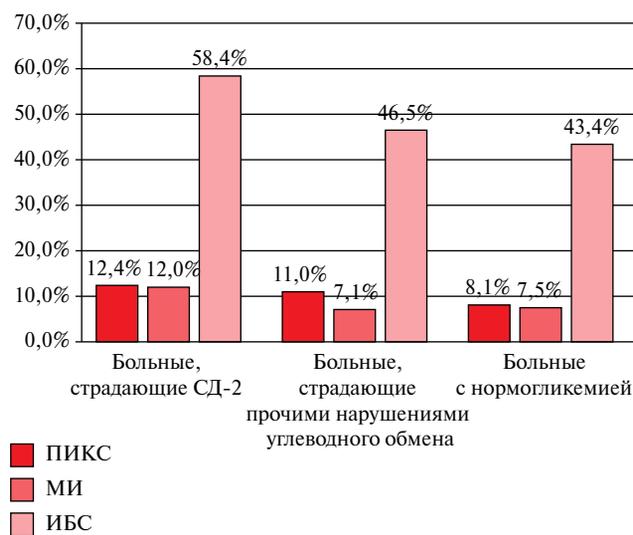


Рис. 2 Частота (%) ПИКС, МИ и ИБС при различных вариантах нарушения углеводного обмена и нормогликемии.

диагноз ИБС установлен 53,9% ( $n=181$ ) пациентов с гипергликемией — у 58,4% ( $n=122$ ) больных СД-2 и 46,5% ( $n=59$ ) больных с НТГ и НГН, что достоверно выше, чем у лиц с нормогликемией — 43,4% ( $n=288$ ) ( $p < 0,05$ ). Существенной зависимости частоты острых событий от показателей углеводного обмена не зарегистрировано. ПИКС имели в диагнозе 12,4% ( $n=26$ ) больных, страдающих СД-2, 11% ( $n=14$ ) — НГН и НТГ, и 8,1% ( $n=54$ ) пациентов с нормогликемией. МИ зафиксирован у 12% ( $n=25$ ) больных СД-2, у 7,1% ( $n=9$ ) больных с прочими вариантами нарушения углеводного обмена, и у 7,5% ( $n=50$ ) больных с нормогликемией (рисунок 2).

Ожирение встречалось у 18,6% ( $n=186$ ) больных общей когорты и ассоциировалось с нарушениями углеводного обмена у 38,4% ( $n=129$ ) больных с гипергликемией и у 8,6% ( $n=57$ ) больных с нормальным гликемическим профилем. Больные с ожирением в 52,7% ( $n=98$ ) случаев имели СД-2, а в 16,7% ( $n=31$ ) случаев — НТГ и НГН.

Наиболее часто сопутствовала кардиоваскулярным заболеваниям патология желудочно-кишечного тракта — в 47,1% ( $n=471$ ) случаев. Язвенная болезнь выявлена у 7,8% ( $n=78$ ) больных; хронический гастрит — у 16,2% ( $n=162$ ); хронический гепатит — у 16,2% ( $n=162$ ); цирроз печени — у 0,3% ( $n=3$ ); прочие гастроэнтерологические патологии — у 6,6% ( $n=66$ ). Болезни органов дыхания были вынесены в диагноз в 21,6% ( $n=216$ ) амбулаторных карт: в 13,4% ( $n=134$ ) — хронический бронхит, в 4,3% ( $n=43$ ) — хроническая обструктивная болезнь легких, в 3,9% ( $n=39$ ) — бронхиальная астма. Онкологические заболевания встречались у 5,7% ( $n=57$ ) больных. Анемия была сопряжена с ССЗ у 10,1% ( $n=101$ ), подагра — у 1,6% ( $n=16$ ), ревматоидный

Гиполипидемическая терапия и ее эффективность  
при различных вариантах сердечно-сосудистой коморбидности

Варианты сочетания заболеваний	Больные, получающие статины		Больные, достигшие целевых значений ОХС	
	n	%	n	%
ГБ + ИБС	184	39	31	6,6
ГБ + ПИКС	62	66	16	17
ГБ + МИ	38	45,7	15	17,9
ГБ + СД-2	95	45,5	38	18,2
ГБ + ХБП	71	54,6	32	24,6

артрит — у 0,6% (n=6). Частота распространения сопутствующих заболеваний существенно не отличалась от результатов исследования 2012г.

Выявлена взаимосвязь ХБП с анемией и подагрой (p<0,05). Подагра диагностирована у 5,4% (n=7) больных с нарушением функции почек и только у 1% (n=9) пациентов без сопутствующей ХБП. Диагноз анемия выставлен у 23,8% (n=31) пациентов, страдающих нарушением функции почек и 8% (n=70) больных с сохраненной функцией почек.

Важными задачами проводимой программы лечения является назначение антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической медикаментозной терапии.

По результатам исследования количество пациентов, достигших целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), составило 39,3% (n=393) от общей когорты, что выше чем в 2012г на 13,6%, но количество антигипертензивных лекарственных средств осталось на прежнем уровне, и составило в среднем три препарата, что может свидетельствовать о проведении более адекватной антигипертензивной терапии в 2016г. Цифры АД <140/90 мм рт.ст. зарегистрированы у 42,6% (n=40) больных ПИКС; у 35,4% (n=166) больных ИБС; у 35,7% (n=30) больных МИ; у 36,4% (n=76) больных СД-2; у 48,5% (n=63) больных ХБП. Доля назначаемых лекарственных форм с фиксированными комбинациями в общей когорте была крайне мала и составляла всего 11,4% (n=114).

Среди всех обследованных статины были назначены в 50,6% (n=506) случаев, что существенно выше показателей 2012г (35,9% обследованных больных). При этом в 2016г уровень ОХС <5,0 ммоль/л достигли только 35,9% (n=359) всех больных ССЗ, а в 2012г — 51,1%. Вероятно, в результате профилактических мероприятий, проведенных в течение прошедших четырех лет, врачи стали чаще назначать по показаниям статины, но приверженность больных лечению по каким-то причинам снизилась. По результатам настоящего исследования, как и по результатам исследования РЕКВАЗА значение ОХС были выше у женщин (среднее значение — 5,8±4,2 ммоль/л), чем у мужчин (5,3±1,1 ммоль/л) (p<0,05). Пациенты, страдающие ИБС, без инфаркта миокарда в анамнезе, получали статины в 39%

(n=184) случаев, достигая значений ОХС <4,0 ммоль/л в 6,6% (n=31). Наиболее часто статины назначали больным ПИКС — в 66% (n=62) случаев, но достигли цифр ОХС <4,0 ммоль/л только 17% (n=16). Лица с МИ имели цифры ОХС <4,0 ммоль/л в 17,9% (n=15) случаев, статины получали менее половины — 45,7% (n=38). В когорте пациентов с сопряженным СД-2 значения ОХС <4,5 ммоль/л зарегистрированы у 18,2% (n=38) исследуемых, статины назначены 45,5% (n=95), больным с сопутствующей ХБП в 24,6% (n=32) достигли показателя ОХС <4,5 ммоль/л, но принимали статины только 54,6% (n=71) (таблица 2).

Общее количество больных, получающих антитромбоцитарную терапию, в 2016г составило 40,6% (n=406), что на 24,2% меньше, чем по данным 2012г. По результатам настоящего исследования антитромбоцитарную терапию назначалась 46,5% (n=417) больных с ХСН, 64% (n=55) с фибрилляцией предсердий, 53,6% (n=45) больных МИ, 45,9% (n=96) больных СД-2. Пациенты с ПИКС доказательно чаще принимали антиагреганты и антикоагулянты, чем обследованные с другими формами ИБС — 75,5% (n=71) и 45,7% (n=215) случаев, соответственно (p<0,05). Вероятно, это может свидетельствовать о более осознанном отношении врачей к лечению пациентов с ПИКС.

## Заключение

Распространенность коморбидной патологии среди кардиоваскулярных больных достаточно высока, и нарастает по мере увеличения возраста. С 2012 по 2016г частота сердечно-сосудистой коморбидности увеличилась, но частота таких осложнений, как МИ и инфаркт миокарда среди амбулаторных больных не претерпела значимых изменений. ИБС и ожирение ассоциированы с СД-2, а ХБП чаще встречается у лиц с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и МИ. Проводимая в Рязанской области антитромбоцитарная, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия не соответствует современным клиническим рекомендациям. За прошедшие 4 года выявлены незначительные позитивные сдвиги в объеме проводимой терапии, не приведшие к серьезным положитель-

ным результатам. Представленное исследование нацеливает на повышение приверженности врачей и пациентов на последовательное выполнение клинических рекомендаций.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Vertkin AL. Patient comorbidity. A guide for practitioners. M.: Eksmo, 2015. p. 180. (In Russ.) Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015 г. 84. ISBN: 978-5-83378-8.
2. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6): 5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Belyalov FI. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 544. (In Russ.) Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. р. 544. ISBN 978-5-9704-4010-0.
4. Suchkov IA. Correction of endothelial dysfunction: current status of the problem (literature review). I P Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2012;4:151-7. (In Russ.) Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2012;4:151-7. doi:10.17816/PAVLOVJ20124151-157.
5. Shchulkin AV, Filimonova AA, Trunina TP. Pharmacotherapy of arterial hypertension at patients on the hemodialysis. Eruditio Juvenium. 2016;3:26-33. (In Russ.) Шулькин А.В., Филимонова А.А., Трунина Т.П. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе. Наука молодых. 2016;3:26-33. ISSN: 2311-3820.
6. Asfandiyarova NS. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2015;18(4):12-21. (In Russ.) Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015;18(4):12-21. doi:10.14341/DM7186.
7. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
8. Boytsov SA Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. Rational Pharmacother Card. 2013;9(1):4-13. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич М.М. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(1):4-13. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.

## Дифференциальная диагностика синкопальных состояний

Джиоева О. Н.<sup>1,2</sup>, Резник Е. В.<sup>1</sup>, Никитин И. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>Научно-образовательный центр при ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ. Москва, Россия

Статья представляет собой лекцию о современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца по диагностике синкопальных состояний. В статье представлены последние сведения пересмотра 2018г, касающиеся определения синкопального состояния, классификации обмороков, диагностики и стратификации риска, тактики и ведения пациентов. Статья будет полезна студентам, ординаторам, аспирантам медицинских вузов и практикующим врачам.

**Ключевые слова:** обморок, церебральная гипоперфузия, ортостатическая гипотензия, тилт-проба.

**Конфликт интересов:** клинические исследования Astra Zeneka, Novartis, Janssen; лектор Takeda 2013-2017, Сервье 2016, Рекордати 2013-2017, Санофи 2018 — настоящее время.

**Финансирование.** Госзадание на 2018-2020гг. «Разработка методов лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с тяжелой коморбидностью».

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):76–83  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-76-83>

Поступила 24/06-2018

Получена рецензия 22/08-2018

Принята к публикации 23/08-2018



### Differential diagnostics of syncopal conditions

Dzhioeva O. N.<sup>1,2</sup>, Reznik E. V.<sup>1</sup>, Nikitin I. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Research and Educational Center of City Clinical Hospital № 24. Moscow, Russia

The article is a lecture on modern recommendations of the European Society of Cardiology and the American Heart Association for the diagnosis of syncopal conditions. The article presents the latest information from the 2018 review concerning the definition of syncope, its classification, diagnostics and risk stratification, patient management tactics. The article will be useful both to students, residents, postgraduates of medical universities, and practicing doctors.

**Key words:** syncope, cerebral hypoperfusion, orthostatic hypotension, tilt-test.

**Conflicts of Interest:** clinical studies of Astra Zeneka, Novartis, Janssen; Lecturer — Takeda 2013-2017, Servier 2016, Recordati 2013-2017, Sanofi 2018 — present.

**Funding.** State assignment for 2018-2020. "Development of methods for the treatment and prevention of cardiovascular diseases associated with severe comorbidity."

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):76–83  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-76-83>

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

**Received:** 24/06-2018 **Revision Received:** 22/08-2018 **Accepted:** 23/08-2018

AB — атриовентрикулярная(-ое, -ые), АД — артериальное давление, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВНС — вегетативная нервная система, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГ — ортостатическая гипотензия, ОППС — общее периферическое сосудистое сопротивление, САД — систолическое АД, СПОТ — синдром постуральной ортостатической тахикардии, ТЕЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — элетрокардиостимулятор.

### Введение

Несмотря на широкую распространенность и многолетнюю, даже многовековую историю изучения этого заболевания, оно до сих пор остается одним

из самых сложных в аспекте верификации и дифференциальной диагностики. В марте 2018г впервые были озвучены новые положения по терапевтическим подходам к диагностике и лечению обмороков.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 614-18-21

e-mail: dzhioevaon@gmail.com

[Джиоева О. Н.\* — <sup>1</sup>к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, <sup>2</sup>руководитель научно-образовательного отдела, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Резник Е. В. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-1699-0881].

## Определение

Обморок (синкопальное состояние) — это кратковременная преходящая потеря сознания, связанная с гипоперфузией головного мозга [1]. Обморок характеризуется:

- быстрым развитием,
- короткой продолжительностью,
- спонтанным восстановлением сознания.

В современное определение обморока впервые включена причина потери сознания — преходящая гипоперфузия головного мозга [1-4].

Обратимая или транзиторная потеря сознания определяется как состояние реальной или видимой потери сознания, характеризующееся амнезией на период бессознательного состояния, аномальным двигательным контролем и кратковременностью [1, 4, 5].

Частота обмороков достоверно не известна, но считается, что ~20% мужчин и 50% женщин к 20-ти годам имели хотя бы один эпизод синкопального состояния. Пик распространенности синкопальных состояний приходится на пубертатный период, 80% всех обмороков в этот период имеет вазовагальный генез [2]. В зрелом возрасте частота обмороков снижается, а >60 лет резко возрастает вновь. В качестве причин синкопальных состояний среди пациентов старшей возрастной группы на первое место выходят сердечно-сосудистые заболевания.

Некоторые липотимические состояния — потемнение в глазах, слабость, головокружение, могут напоминать обмороки. Обморок является одним из событий, ассоциированных с потерей сознания, но не каждая потеря сознания является обмороком, поскольку она может быть не связана с церебральной гипоперфузией. Примерами могут служить эпилепсия, различные метаболические нарушения, включая гипоксию и гипогликемию, а также интоксикация и вертебробазиллярная транзиторная ишемическая атака (ТИА). В других случаях наблюдается очевидная потеря сознания, например, при катаплексии (приступ внезапной потери мышечного тонуса вследствие испуга), падениях, психогенном псевдообмороке и ТИА каротидного происхождения. В подобных ситуациях дифференцировать обморок несложно, хотя иногда диагностика может оказаться затруднительной в связи с отсутствием анамнестических данных и другими факторами. Дифференциальная диагностика имеет важное значение, т.к. внезапная потеря сознания может быть следствием причин, не связанных с нарушением церебрального кровотока, таких как судороги и/или конверсионная реакция — вытеснение душевного конфликта в соматическую симптоматику [1-3].

## Патофизиология и классификация обмороков

Обморок может быть проявлением различных заболеваний, имеющих сходные проявления,

но отличающихся по степени риска [4]. Основную роль в патогенезе играет снижение системного артериального давления (АД), которое сопровождается ухудшением церебрального кровотока. Для полной потери сознания достаточно внезапного прекращения церебрального кровотока всего на 6-8 с. Системное АД определяется величиной сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [5]. Низкое или неадекватное ОПСС может привести к ухудшению рефлекторной активности, вызывающей вазодилатацию и брадикардию, которые проявляются вазодепрессорным, смешанным или кардиоингибирующим рефлекторными обмороками [6, 7]. Другими причинами низкого или неадекватного ОПСС могут быть функциональные и структурные изменения вегетативной нервной системы (ВНС): лекарственные, первичные и вторичные. При недостаточности ВНС симпатические вазомоторные волокна не способны повысить ОПСС при переходе в вертикальное положение. Гравитационный стресс в сочетании с вазомоторной недостаточностью приводит к депонированию крови в венах ниже диафрагмы. В результате снижаются венозный возврат и, соответственно, сердечный выброс. Выделяют 3 причины преходящего снижения сердечного выброса:

- рефлекторная брадикардия, которая сопровождается кардиоингибирующим рефлекторным обмороком,
- сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. аритмии и органические заболевания, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и легочную гипертензию,
- неадекватный венозный возврат, связанный с уменьшением объема циркулирующей крови и депонированием крови в венах.

## Классификация обмороков Европейского общества кардиологов 2018 [1]:

- Рефлексогенные обмороки:
  - Вазовагальный — ортостатический, эмоциональный: страх, боль соматическая или висцеральная, фобия;
  - Ситуационный — возникает при мочеиспускании, рвоте, дефекации, кашле, чихании, игре на духовых инструментах;
  - Синдром каротидного синуса;
  - Неклассические формы — без продромов и/или без видимых триггеров и/или нетипичные.
- Обморок из-за ортостатической гипотензии (ОГ)

Это следующая группа синкопальных состояний, ассоциированная с гемодинамически значимым снижением АД при переходе из положения лежа в положение стоя:

- Медикаментозная ОГ — наиболее распространенная причина ОГ, и может быть связана

с приемом сосудорасширяющих средств, диуретиков, феноксиазина, антидепрессантов.

— Гиповолемиа: кровопотеря, диарея, рвота и т.д.

— Первичная вегетативная недостаточность: собственно, вегетативная недостаточность, множественная симптомная атрофия, болезнь Паркинсона, деменция с телами Леви.

— Вторичная вегетативная недостаточность: ассоциирована с диабетом, амилоидозом, повреждениями спинного мозга, аутоиммунной автономной невропатией, паранеопластической автономной невропатией, почечной недостаточностью.

• Кардиогенные обмороки

— Аритмогенные обмороки:

Брадикардия:

— дисфункция синусового узла, включая синдром брадикардии/тахикардии,

— клинически значимые атриовентрикулярные (АВ) блокады,

— нарушение работы имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Тахикардия:

— суправентрикулярная,

— желудочковая: идиопатическая, при органическом поражении, при каналопатиях,

— лекарственно-индуцированные нарушения ритма сердца.

— Обмороки, связанные со структурной патологией: аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, внутрисердечные массы — миксома предсердия, опухоли и т.п., перикардиты/тампонада сердца, врожденные аномалии коронарных артерий, дисфункция искусственного клапана.

— Кардиоваскулярная патология: ТЭЛА, легочная гипертензия, острый аортальный синдром.

Рефлексогенные обмороки — это неоднородная группа состояний, при которых временно нарушаются сердечно-сосудистые рефлексы, в норме контролируемые ответ системы циркуляции на различные триггеры [8]. В результате развиваются вазодилатация или брадикардия, которые приводят к падению системного АД и ухудшению перфузии головного мозга. Особого обсуждения заслуживает обморок, опосредованный каротидным синусом, при котором, в большинстве случаев, механический триггер отсутствует, а диагноз устанавливают на основании массажа каротидного синуса.

При недостаточности ВНС наблюдается хроническое нарушение симпатической эфферентной активности, которое сопровождается ухудшением вазоконстрикторного ответа [9]. В положении стоя АД снижается, и развиваются обморок или предобморочное состояние.

Ортостатическая гипотензия — это патологическое снижение систолического АД (САД) в положе-

нии стоя [10]. С патофизиологической точки зрения перекрест между рефлекторным обмороком и недостаточностью ВНС отсутствует, однако клинические проявления двух состояний часто сходные, что иногда затрудняет дифференциальный диагноз. “Непереносимостью ортостаза” называют симптомы, которые возникают в вертикальном положении в результате нарушения циркуляции. Они включают в себя обмороки, а также головокружение и предобморочное состояние, слабость, усталость, нарушение ориентации, сердцебиения, потливость, нарушения зрения, в т.ч. туман перед глазами, усиление яркости, нарушение слуха, в т.ч. снижение слуха, потрескивание и шум в ушах [11].

Классическая ОГ характеризуется снижением САД  $\geq 20$  мм рт.ст. и диастолического АД  $\geq 10$  мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в положение стоя. Она развивается у больных с чистой вегетативной недостаточностью, гиповолемией и другими формами недостаточности ВНС [12].

Замедленная (прогрессирующая) ОГ нередко наблюдается у пожилых людей. Ее связывают с возрастным нарушением компенсаторных рефлексов и уплотнением миокарда у пожилых пациентов, чувствительных к снижению преднагрузки. Замедленная ОГ характеризуется медленным прогрессирующим снижением САД после перехода в вертикальное положение. Отсутствие рефлекторной брадикардии (вагальной) позволяет дифференцировать ее от рефлекторного обморока [13, 14]. Однако после замедленной ОГ может развиваться рефлекторная брадикардия, если АД снижается менее резко, чем у молодых людей.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). У некоторых пациентов, в основном молодых женщин, наблюдаются ортостатические симптомы, но без обморока, которые сочетаются с резким увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на  $>30$  в мин или  $>120$  в мин и нестабильностью АД [15].

Кардиогенные (сердечно-сосудистые) обмороки

Аритмии — это самые частые причины кардиогенных обмороков. Они вызывают нарушения гемодинамики, которые могут сопровождаться критическим снижением сердечного выброса и церебрального кровотока. Тем не менее, в развитие обморока могут вносить вклад различные факторы, включая увеличение или замедление ЧСС, тип аритмии (наджелудочковая или желудочковая). Независимо от роли подобных факторов, если аритмия является первичной причиной обморока, то необходимо ее лечение.

При синдроме слабости синусового узла наблюдается его повреждение, которое сопровождается нарушением автоматизма или синоатриального проведения. В этой ситуации обморок развивается

в результате эпизодов асистолии, которые связаны с остановкой функции синусового узла или синоатриальной блокадой. Подобные паузы чаще всего наблюдаются при внезапном прекращении предсердной тахикардии (синдром бради-тахикардии). Как правило, обмороки развиваются при тяжелых формах приобретенной АВ блокады (Мобитц II, полная блокада). В этих случаях сокращения сердца возникают за счет работы ниже расположенных водителей ритма. Обморок развивается в результате задержки активности дополнительных водителей ритма. Брадикардия вызывает удлинение реполяризации и предрасполагает к развитию полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), особенно по типу пируэт.

Обморок или предобморочное состояние могут развиваться в начале приступа пароксизмальной тахикардии до развития сосудистых компенсаторных механизмов. Сознание обычно восстанавливается до прекращения приступа. Если гемодинамика остается неадекватной на фоне тахикардии, то сознание может не восстановиться. В этом случае речь идет не об обмороке, а об остановке сердца.

Брадиаритмии и тахикардии могут быть вызваны различными лекарственными средствами. Многие антиаритмические препараты вызывают брадикардию за счет специфического эффекта на функцию синусового узла или АВ проведение [16, 17]. Обмороки могут наблюдаться при полиморфной ЖТ по типу пируэт, особенно у женщин; эта аритмия развивается при лечении препаратами, удлиняющими интервал QT. Она особенно часто встречается у пациентов с синдромом удлиненного QT, критерием диагностики которого является QTc  $\geq 480$  мс при повторной электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях или QTc  $\geq 460$  мс при повторной регистрации ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с синкопальными состояниями неясного генеза или документированной ЖТ/фибрилляции желудочков в отсутствие заболеваний сердца [18]. Удлинение этого интервала могут вызывать различные лекарства, в т.ч. антиаритмические средства, вазодилаторы, психотропные, антимикробные, антигистаминные препараты и др. Они представлены на сайте [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org).

Структурные поражения сердца могут сопровождаться развитием обмороков, если сердце не способно обеспечить потребности организма в кровообращении. Возможность обморока наиболее вероятна при наличии фиксированной или динамической обструкции кровотока из левого желудочка. В этом случае причиной обморока является неадекватный кровоток на фоне механической обструкции. Тем не менее, в некоторых ситуациях обморок развивается в результате не только снижения сердечного выброса, но и неадекватного рефлекса или ОГ. Например, при аортальном стенозе причинами

обморока могут быть снижение сердечного выброса, а также неадекватная рефлекторная вазодилатация и/или аритмия. Аритмии, особенно фибрилляция предсердий, являются частыми причинами обмороков. Таким образом, обморок может иметь мультифакториальное происхождение [19]. Важность диагностики заболевания сердца как причины обмороков определяется необходимостью лечения основного заболевания.

## Первичное обследование пациента с обмороком

*Первичное обследование пациента с обмороком обязательно включает в себя:*

- Тщательный сбор анамнеза,
- Физикальное обследование, включая измерение АД в положении стоя,
- ЭКГ.

*При первичном обследовании необходимо получить ответы на следующие три ключевых вопроса:* (1) Пациент перенес обморок или нет? (2) Установлен ли этиологический диагноз? (3) Какие данные указывают на высокий риск сердечно-сосудистых событий или смерти?

На основании полученных данных могут быть проведены дополнительные исследования:

— Массаж каротидного синуса у пациентов в возрасте  $\geq 40$  лет, при подозрении на синдром каротидного синуса.

— Эхокардиография, если имеется или предполагается заболевание сердечно-сосудистой системы, которое может быть причиной обморока.

— Немедленное мониторирование ЭКГ, если предполагаемой причиной обморока является аритмия.

— Ортостатическая проба (переход из положения лежа в положение стоя и/или тилт-проба), если обмороки возникают при переходе в положение стоя или предполагается рефлекторный механизм.

— Другие менее специфичные тесты, такие как неврологическое обследование или анализы крови, обоснованы только, если преходящая потеря сознания предположительно не связана с обмороком.

## Диагностика обморока

Дифференцировать обмороки и другие состояния, сопровождающиеся потерей сознания, в большинстве случаев удается на основании анамнеза, хотя иногда дифференциальная диагностика может быть сложной. Следует ответить на следующие вопросы:

- Была ли потеря сознания полной?
- Была ли потеря сознания внезапной и быстро преходящей?
- Восстановилось ли сознание спонтанно, полностью и без последствий?
- Был утрачен постуральный тонус (падение)?

Если ответы на эти вопросы утвердительные, то вероятность перенесенного обморока высокая. Если ответ, по крайней мере, на один вопрос отрицательный, то следует исключить другие формы потери сознания, прежде чем проводить обследование по поводу обморока.

#### Массаж каротидного синуса

Давно известно, что надавливание на место бифуркации общей сонной артерии вызывает замедление сердечного ритма и снижение АД. У некоторых людей наблюдается патологический ответ на массаж каротидного синуса в положении пациента лежа на спине в течение 5-10 мин. Признаками гиперчувствительности каротидного синуса считают эпизод асистолии длительностью  $\geq 3$  с и/или снижение САД на  $>50$  мм рт.ст. Гиперчувствительность каротидного синуса может сопровождаться обмороком. Диагноз обморока, связанного с гиперчувствительностью каротидного синуса, подтверждается, если симптомы воспроизводятся во время его последовательного массажа.

Переход из положения лежа в вертикальное положение вызывает перемещение крови из сосудов грудной клетки в нижние конечности и снижение венозного возврата. При отсутствии компенсаторных механизмов снижение АД может привести к развитию обморока [20]. В настоящее время существуют два метода оценки ответа: быстрый переход из положения лежа в положение стоя с измерением АД и тилт-проба.

Тилт-проба позволяет воспроизвести нейрогенный рефлекс в лабораторных условиях. В ходе теста врач с помощью специального поворотного стола переводит пациента из горизонтального в вертикальное положение. При этом исключаются активные движения. Принцип метода заключается в обнаружении изменений АД и ритма сердца во время ортостатической нагрузки, длительность которой составляет 45 мин, если обморок не удается спровоцировать в более ранние сроки (Вестминстерский протокол). Триггерами рефлекса служат депонирование крови и снижение венозного возврата при ортостатическом стрессе и иммобилизации. Развивающаяся гипотония и замедление сердечного ритма связаны с нарушением вазоконстрикторной активности, подавлением симпатического тонуса и гиперактивностью блуждающего нерва. Тилт-проба позволяет вызвать рефлекторный обморок, который развивается при длительном пребывании в положении стоя. Однако проба может оказаться положительной у пациентов с другими формами рефлекторного обморока и синдромом слабости синусового узла. В большинстве исследований главным показанием к проведению тилт-пробы было подтверждение диагноза рефлекторного обморока у пациентов, у которых диагноз не удалось подтвердить при первичном обследова-

нии [21]. Тилт-проба обычно не требуется пациентам, у которых диагноз рефлекторного обморока уже установлен на основании анамнеза, и пациентам с отдельными или редкими обмороками, возникшими в определенных ситуациях: травма, тревога, управление самолетом и т.п. У пациентов с проходящей потерей сознания, сопровождающейся подергиваниями, тилт-проба позволяла дифференцировать обморок от эпилепсии. Тилт-пробу использовали у пожилых людей для дифференциальной диагностики обмороков и падений. Однако считается, что тилт-проба демонстрирует восприимчивость пациента к рефлекторному обмороку и может служить основанием для лечения. Критерием положительной тилт-пробы является развитие рефлекторной гипотонии/брадикардии или замедленной ОГ, сопровождающейся обмороком или предобморочным состоянием. Отрицательная тилт-проба не исключает диагноз рефлекторного обморока.

ЭКГ. Это достаточно широко используемый и недорогой по стоимости метод, который может дать информацию о потенциальных и специфических причинах синкопальных состояний, таких, как брадиаритмии с синусовыми паузами или блокада высокой степени, ЖТ. Также ЭКГ может показывать лежащий в основе аритмогенный субстрат для обморочных состояний и внезапной сердечной смерти (ВСС). Множество пациентов с ранее недиагностированными синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдромом Бругада, синдромом удлиненного или укороченного интервала QT, гипертрофической кардиомиопатией или аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ) имеют специфические признаки на ЭКГ.

Мониторирование ЭКГ (инвазивное и неинвазивное)

В настоящее время существуют несколько методов амбулаторного мониторинга ЭКГ:

- стандартный Холтеровский метод;
- наружные или имплантируемые мониторы и телеметрия (на дому).

Убедительным подтверждением диагноза обморока является связь между симптомами и документированными аритмиями. Диагностическое значение имеет наличие некоторых выраженных бессимптомных аритмий, в т.ч. длительной асистолии ( $>3$  с), частой наджелудочковой тахикардии ( $>160$  в мин на протяжении  $\geq 32$  сокращений) или ЖТ. С другой стороны, отсутствие аритмии во время обморока не позволяет установить диагноз, но исключает роль аритмии в развитии обморока. Как правило, мониторинг ЭКГ показано только в тех случаях, когда имеется высокая вероятность развития аритмии, ассоциирующей с обмороками. Однако у пациентов в возрасте  $>40$  лет с повторными обмороками и нормальной ЭКГ, не страдающих серьез-

ным органическим заболеванием сердца, аритмию (обычно асистолию) во время обмороков диагностировали в 50% случаев.

Мониторирование ЭКГ в стационаре обосновано, если имеется высокий риск развития угрожающих жизни аритмий. Продолжение мониторирования ЭКГ в течение нескольких суток может быть полезным в тех случаях, когда клинические симптомы или изменения на ЭКГ указывают на аритмогенный обморок, особенно если мониторирование начинают сразу после обморока. Ежедневные однократные или повторные эпизоды потери сознания повышают вероятность корреляции между симптомами и изменениями на ЭКГ. Опыт обследования пациентов с очень частыми обмороками свидетельствует о том, что многие из них страдают психогенными псевдообмороками. Отрицательные результаты Холтеровского мониторирования в таких случаях имеют значение для подтверждения механизма обморока.

Имплантируемые мониторы. Подобные устройства имплантируют под кожу под местной анестезией. Они имеют батарейку, срок службы которой составляет 36 мес. Устройство активируется пациентом или другим человеком, обычно после обморока или автоматически при возникновении аритмии. Некоторые приборы способны передавать сигналы по телефону. Преимуществом имплантируемых мониторов является возможность непрерывной регистрации высококачественной ЭКГ, недостатками — необходимость небольшого хирургического вмешательства, трудности дифференциальной диагностики наджелудочковых и желудочковых аритмий, возможность переполнения памяти и высокая стоимость. Однако если с помощью этого метода удастся выявить корреляцию между симптомами и изменениями на ЭКГ у достаточно большого числа пациентов на протяжении срока работы прибора, то эффективность затрат может оказаться выше такового стандартного обследования.

Телеметрия. Недавно были разработаны внешние и имплантируемые приборы, способные передавать электрические сигналы в реальном времени в сервисный центр, который затем ежедневно отправляет полученные данные врачу. Установлено, что система амбулаторной телеметрии у больных с обмороками или предобморочными состояниями более информативна, чем внешние мониторы, активируемые пациентом. Возможная роль подобных устройств в обследовании пациентов с обмороками нуждается в дополнительном изучении.

Эхокардиография и другие методы визуализации. Эхокардиография — это основной метод диагностики органических заболеваний сердца. Эхокардиография играет важную роль в стратификации риска на основании фракции выброса левого желу-

дочка. При наличии органического поражения сердца необходимо провести другие исследования для исключения кардиогенного обморока. В отдельных случаях диагноз, установленный при эхокардиографии, позволяет отказаться от дополнительного обследования (например, аортальный стеноз, миксома предсердия, тампонада и др.). В определенных ситуациях могут быть проведены чреспищеводная эхокардиография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии (например, при подозрении на расслоение аорты и гематому, ТЭЛА, заболевания перикарда и миокарда, врожденные пороки коронарных артерий).

КТ или МРТ сердца. КТ или МРТ сердца используются для отдельных пациентов с синкопальными состояниями, когда другие неинвазивные методики являются неубедительными для заключения. Эти методы обеспечивают превосходное пространственное разрешение при разграничении сердечно-сосудистой анатомии (например, у пациентов со структурными, инфильтративными или врожденными пороками сердца). Использование КТ и МРТ в современной кардиологии находит широкое распространение. МРТ сердца является методом выбора, когда есть подозрение на АДПЖ или рестриктивные кардиомиопатии. Использование КТ оправдано при подозрении на ТЭЛА у пациентов с обморочным синдромом. КТ или МРТ не могут дать ответы на вопросы о причине синкопального состояния, они предоставляют информацию о структурном субстрате болезни, относящемся к общему диагнозу и последующей оценке и наблюдению у отдельных пациентов с синкопальными состояниями.

Проба с нагрузкой. Обмороки, вызванные физической нагрузкой, встречаются не часто. Пробу с нагрузкой следует проводить пациентам, у которых обмороки возникают во время или вскоре после физических упражнений. Во время пробы и после нее следует тщательно мониторировать ЭКГ и АД, т.к. обморок может развиваться во время и сразу после нагрузки. При интерпретации результатов пробы выделяют две ситуации. Обмороки, развивающиеся во время нагрузки, могут иметь кардиогенное происхождение, даже в тех случаях, когда предполагается рефлекторная вазодилатация, в то время как обмороки, возникающие после нагрузки, практически всегда связаны с рефлекторным механизмом. Проведение пробы с нагрузкой в общей популяции пациентов с обмороками не обосновано.

Катетеризация сердца. Катетеризацию сердца (коронарную ангиографию) проводят больным с предполагаемой ишемией или инфарктом миокарда, а также для исключения аритмий, связанных с ишемией.

Психиатрическое обследование. Различные психотропные препараты могут вносить вклад

в появление обмороков за счет развития ОГ и удлинения интервала QT. Прекращение психотропной терапии может привести к тяжелым последствиям, поэтому этот вопрос должен решать опытный психиатр. Возможно развитие “функциональных” обмороков [22, 23]. Выделяют два типа пациентов с обмороками функционального происхождения, которые следует дифференцировать с другими причинами преходящей потери сознания. У обоих типов пациентов нарушается контроль двигательной активности, что способствует частым падениям. В первом случае движения напоминают эпилептические судороги; подобные приступы описывают как “псевдоэпилепсию”, “неэпилептические судороги”, “психогенные неэпилептические судороги” и “неэпилептические припадки”. Во втором случае нарушения двигательной активности отсутствуют, а приступы напоминают обмороки или более длительную потерю сознания. Подобные приступы называли “психогенными обмороками”, “псевдообмороками”, “обмороками психического происхождения” и “обмороками неясного генеза”. Следует отметить, что последние два термина не соответствуют определению обморока, учитывая отсутствие церебральной гипоперфузии при функциональной преходящей потере сознания. Главной особенностью последней является отсутствие соматического механизма.

### Алгоритм действий при обмороке

Золотой стандарт алгоритма действий при синкопальном состоянии отсутствует, не существует единого мнения, что первоначальная интерпретация может привести к определенному или очень вероятному диагнозу.

### Клинические особенности, которые могут помочь в диагностике при начальной оценке:

#### Рефлексный обморок:

- обмороки у лиц молодого возраста без указаний на отягощенный семейный анамнез;
- после неприятного зрелища, звука, запаха или боли;
- длительное пребывание в вынужденном положении (например, с запрокинутой назад головой);
- во время еды;
- пребывание в душном помещении, бане;
- предвестники обморока: бледность, потливость и/или тошнота/рвота;
- при вращении головы или давлении на каротидный синус (бритье, плотные воротники);
- отсутствие заболеваний сердца.

#### Обморок из-за ОГ:

- длительное пребывание стоя после напряжения,
- последующая гипотензия,

- временная связь с началом или изменением дозировки антигипертензивных препаратов или диуретиков,

- наличие автономной нейропатии или паркинсонизма.

#### Сердечный обморок:

- во время стресса или в положении лежа на спине,
- внезапное сердцебиение немедленно сопровождается обмороком,
- семейная история необъяснимой внезапной смерти в молодом возрасте,
- наличие структурной болезни сердца или верифицированная ишемическая болезнь сердца,
- результаты ЭКГ, предполагающие аритмический обморок:
  - бифасцикулярный блок (определенный как левая или правая блокада передней ветви пучка Гиса в сочетании с левым передним или левым задним фасциальным блоком),
  - нарушения внутрижелудочковой проводимости (продолжительность QRS  $\geq 0,12$  с),
  - клинически значимые АВ блокады,
  - бессимптомная мягкая неадекватная синусовая брадикардия (40-50 уд./мин) или фибрилляция предсердий с замедлением частоты желудочкового ответа (40-50 уд./мин) в отсутствие пульсурежающих препаратов,
  - неустойчивая ЖТ,
  - предварительно возбужденные комплексы QRS (преждевременное возбуждение желудочков),
  - удлиненные или укороченные интервалы QT,
  - феномен ранней реполяризации,
  - элевация сегмента ST с морфологией типа I Brugada в отведениях V1-V3,
  - отрицательные T-волны в правых предсердных отведениях, эpsilon-волны, наводящие на размышления о АДПЖ,
  - гипертрофия левого желудочка, предполагающая гипертрофическую кардиомиопатию.

### Стратификация риска у пациентов с обмороками

*Пациенты с низким риском:* этим пациентам не нужны дополнительные диагностические тесты, т.к. для них более вероятным является рефлекторный, ситуационный или ортостатический обморок.

*Пациенты с высокой степенью риска:* все кардиальные причины синкопе требуют интенсивного диагностического подхода, когда необходимо стационарное лечение. Пациенты должны находиться в течение 6-24 ч под непрерывным мониторингом ЭКГ, АД и ЧСС в стационаре с доступной реанимацией, предусмотренной на случай ухудшения состояния.

Пациенты, у которых нет признаков ни высокого, ни низкого риска: этим пациентам возможно проведение обследования и мониторинга в амбулаторных условиях. Нет прямых доказательств того, что госпитализация в этом случае оказывает клинически значимый положительный эффект [24].

## Заключение

Синкопальные состояния — это часто встречающаяся патология в реальной клинической практике, диагностика которой является сложной и не всегда

легко выполнимой задачей. Представленная лекция поможет читателям в практической работе.

**Финансирование.** Госзадание на 2018-2020гг. “Разработка методов лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с тяжелой коморбидностью”.

**Конфликт интересов:** клинические исследования Astra Zeneka, Novartis, Janssen; лектор Takeda 2013-2017, Сервье 2016, Рекордаты 2013-2017, Санофи 2018 — настоящее время.

## Литература/References

1. Brignole M, Angel Moya FJ, de Lange J-C, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
2. Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, et al. Unconscious confusion—a literature search for definitions of syncope and related disorders. Clin Auton Res. 2005;15:35-9. doi:10.1007/s10286-005-0226-2.
3. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85. doi:10.1056/NEJMoa012407.
4. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. JACC. 2006;47:473-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170274.
5. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope. Eur Heart J. 2009;30(21):2631-71. doi:10.1093/eurheartj/ehp298.
6. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation. 2014;130(1):94-125. doi:10.1161/CIR.0000000000000056.
7. Van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? Clin Auton Res. 2008;18:167-9. doi:10.1007/s10286-008-0484-x.
8. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, et al. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. Circulation. 1996;93:1411-6. doi:10.1161/01.
9. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? Clin Auton Res. 2008;18:170-8. doi:10.1007/s10286-008-0479.
10. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol. 1999;246:893-8. PMID:10552235.
11. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. Postgrad Med J. 2007;83:568-74. doi:10.1136/pgmj.2007.058198.
12. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 1996;144:218-9.
13. Wieling W, Krediet P, van Dijk N, et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. Clin Sci (Lond). 2007;112:157-65. doi:10.1042/CS20060091.
14. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. JACC. 2006;48:1425-32. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.052.
15. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. Neurology 2006; 67:28-32. doi:10.1212/01.wnl.0000223828.28215.0b.
16. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20:2205-12.
17. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? Circulation. 1992;85(3):1064-71.
18. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL, et al. Risk of cardiac events in family members of patients with Long QT syndrome. JACC. 1995;26:1685-91.
19. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Eur Heart J 2000;21:935-40.
20. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. Heart. 2004;90:1094-100.
21. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students. Am J Cardiol. 2003;91:1006-8.
22. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. Eur Heart J. 2006;27:1965-70.
23. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, et al. Epidemiology of reflex syncope. Clin Auton Res. 2004;14(Suppl 1):i9-17.
24. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J. 2006;27:76-82.

## Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий

Волкова Н. И., Давиденко И. Ю.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Синдром артериальной гипертензии (АГ) наблюдается практически у каждого третьего взрослого человека, при этом в 15% случаев он может носить вторичный характер. Эндокринные АГ занимают второе место после реноваскулярных в структуре причин симптоматических АГ (САГ). Таким образом, скрининг эндокринных САГ должен быть выполнен практически каждому пациенту с АГ. Врач-терапевт первым встречает пациента с повышенными цифрами артериального давления, и, соответственно, его задачей является своевременно заподозрить САГ, уметь проводить ее первичную диагностику, интерпретацию полученных результатов и знать ситуации, в которых пациента с АГ следует направить к “узкому” специалисту. В статье приведены современные подходы к скринингу эндокринных причин АГ, которые позволяют не только своевременно нормализовать артериальное давление, но и избе-

жать тяжелых инвалидизирующих, а в ряде случаев и смертельных, осложнений у пациентов.

**Ключевые слова:** синдром артериальной гипертензии, эндокринные артериальные гипертензии, скрининг эндокринной патологии, врач-терапевт.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):84–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-84-93>

Поступила 17/08-2018

Рецензия получена 09/10-2018

Принята к публикации 10/10-2018



### The role of the general practitioner in the diagnostics of endocrine arterial hypertension

Volkova N. I., Davidenko I. Yu.

Rostov State Medical University, of the Ministry of Health of Russia. Rostov-on-Don, Russia

Arterial hypertension (AH) is observed in almost every third of adult, and in 15% of cases it can be secondary. Endocrine hypertension as a cause of symptomatic hypertension (SAH) takes the second place after renovascular etiology. Thus, screening of endocrine SAH should be performed on almost every patient with AH. The general practitioner first meets a patient with elevated blood pressure levels, and his aim is to suspect SAH just-in-time, be able to provide its primary diagnostics, interpret the results and know the cases when patient with AH should be referred to a narrowly focused specialist. The article presents modern approaches to screening of endocrine hypertension causes, which allow not only to normalize blood pressure, but also to avoid complications.

**Key words:** arterial hypertension syndrome, endocrine arterial hypertension, screening of endocrine pathology, general practitioner.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):84–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-84-93>

Volkova N. I. ORCID:0000-0003-4874-7835, Davidenko I. Yu. ORCID: 0000-0002-8690-681X.

**Received:** 17/08-2018 **Revision Received:** 09/10-2018 **Accepted:** 10/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКГГ — адренкортикотропный гормон, АРП — активность ренина плазмы, АРС — соотношение альдостерона к ренину, МЭН — синдром множественных эндокринных неоплазий, ПГ — параганглиома, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрация ренина, САГ — симптоматическая АГ, СГ — синдром гиперкортицизма, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТТГ — тиреотропный гормон, ФХЦ — феохромоцитома.

### Введение

В настоящее время наиболее частой причиной обращения пациентов к врачу-терапевту является повышение артериального давления (АД) или его последствия. Синдром артериальной гипертензии (АГ) наблюдается практически у каждого третьего

взрослого. В большинстве случаев повышение АД обусловлено эссенциальной или идиопатической АГ, однако в 15% случаев синдром АГ может носить вторичный характер [1]. Более того, у людей <40 лет вторичный характер АГ встречается уже в 30% случаев [2], а в детском возрасте АГ в более чем поло-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8632) 98-25-08

e-mail: [davidenko.iu@gmail.com](mailto:davidenko.iu@gmail.com)

[Волкова Н. И. — д. м. н., профессор, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0003-4874-7835, Давиденко И. Ю.\* — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 3, ORCID: 0000-0002-8690-681X].

## Эндокринные причины САГ

Патогенез	Заболевание
Надпочечниковый генез	1. Феохромоцитома
	2. Первичный гиперальдостеронизм
	3. Гипердезоксикортикостеронизм
	3.1. Врожденная гиперплазия надпочечников
3.1.1. Недостаточность 11 $\beta$ -гидроксилазы	
3.1.2. Недостаточность 17 $\alpha$ -гидроксилазы	
3.2. Опухоль, продуцирующая дезоксикортикостерон	
3.3. Первичная резистентность к кортизолу	
	4. Синдром Кушинга
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов/ Недостаточность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы	1. Генетические
	2. Приобретенные
Патология околощитовидных желез	2.1. прием лакрицы или карбеноксолона
	2.2. синдром Кушинга
Патология гипофиза	1. Гиперпаратиреоз
	1. Акромегалия
Патология щитовидной железы	2. Синдрома Кушинга
	1. Синдром гипотиреоза
	2. Синдром тиреотоксикоза

вине случаев является симптоматическая АГ (САГ) [3]. При этом синдром АГ может быть первым проявлением, как минимум, 15 эндокринных заболеваний, а в некоторых ситуациях и вовсе единственным клиническим симптомом эндокринной патологии (таблица 1) [4].

Значимость САГ подтверждается не только ее высокой распространенностью, но и тем, что в ряде случаев, при своевременной диагностике, пациент может быть полностью излечен от САГ, в то же время, отсутствие своевременно установленного диагноза САГ может быть фатальным для больного. Это нашло отражение практически во всех клинических рекомендациях: Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) 2013; Клинические рекомендации по артериальной гипертензии, АНА (American Heart Association) 2017 и др., поскольку у каждого пациента после подтверждения синдрома АГ в первую очередь требуется исключение вторичных причин повышения АД [5]. Именно эта задача и ложится на плечи врача-терапевта. Однако в реальной клинической практике этот этап зачастую пропускается и у пациента сразу верифицируется гипертоническая болезнь, которую с различной долей успеха длительное время пытаются лечить антигипертензивными препаратами. Как правило, такие пациенты попадают к “узкому” специалисту с уже имеющимися осложнениями, как синдрома АГ, так и основного заболевания.

Среди всех патологий, сопровождающихся синдромом АГ, второе место после реноваскулярных занимают эндокринные заболевания. С учетом высокой распространенности САГ в структуре синдрома АГ очень важной выглядит роль врача-тера-

певта в своевременной идентификации эндокринной причины АГ и направлении такого пациента к врачу-эндокринологу для подтверждения диагноза и назначения соответствующего лечения [6]. Ниже следует рассмотреть актуальные клинические рекомендации по скринингу наиболее распространенных эндокринных АГ и задачи, которые ставятся перед врачом-терапевтом в процессе диагностики на современном этапе.

### Феохромоцитома

**Общая характеристика.** Феохромоцитома и параганглиома (ФХЦ и ПГ) — это нейроэндокринные опухоли из хромоаффинных клеток, которые обычно продуцируют катехоламины и возникают в мозговом слое надпочечников (80-85%) или в паравертебральных симпатических ганглиях (15-20%). Параганглиомы, расположенные на шее и основании черепа, обычно гормонально неактивные, и только в редких случаях могут продуцировать дофамин [7].

Существует 2 биохимических фенотипа ФХЦ/ПГ: адренэргические и норадренэргические. Адренэргические образования расположены в мозговом веществе надпочечников и, как правило, продуцируют адреналин, его основной метаболит — метанефрин, а также различное количество норадреналина. Норадренэргические образования также могут располагаться в мозговом веществе надпочечников или вне надпочечников, и в основном продуцируют норадреналин, а также его главный метаболит — норметанефрин. Эти образования не секретизируют адреналин в связи с отсутствием в них фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы, который конвертирует норадреналин в адреналин. Знание биохимических фенотипов для практиче-

Таблица 2

## Препараты, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ/ПГ

Группа препаратов	Пример
Блокаторы дофаминовых D <sub>2</sub> -рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства))	Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиаприд, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах — селективные)*	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенилат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, трамадол, петидин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин, флуоксетин
Ингибиторы MAO	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	Адренорекотропный гормон, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий

Примечание: \* — при блокаде β<sub>2</sub>-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов, возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции), MAO — моноаминоксидаза.

ского врача важно по нескольким причинам. Во-первых, у пациентов с адренэргическими образованиями чаще встречаются пароксизмальные симптомы. Во-вторых, по биохимическому фенотипу можно предположить тип герминативных мутаций, например, норадренэргические образования чаще ассоциированы с мутациями гипоксических сигнальных путей — группа 1: Болезнь фон Хиппеля-Линдау и мутация сукцинатдегидрогеназы, а адренэргические образования чаще ассоциированы с мутациями киназных сигнальных путей — группа 2: МЭН (синдром множественных эндокринных неоплазий) 2 типа и нейрофиброматоз 1 типа [8].

**Распространенность.** Распространенность ФХЦ/ПГ в общей популяции относительно низкая — 1,5-1,6 случаев на 10 тыс. человек. В то же время среди пациентов с АГ частота ФХЦ/ПГ увеличивается до 20-60 случаев на 10 тыс. человек. А в некоторых группах пациентов распространенность становится еще больше, например, при инциденталоме надпочечника, частота распространения составляет уже 500 на 10 тыс. пациентов! К сожалению, в реальной клинической практике, ФХЦ/ПГ зачастую пропускают. Подтверждением этого служит то, что по данным аутопсии в различных исследованиях частота ФХЦ/ПГ составляет 5 случаев на 10 тыс. человек, а не 1,5-1,6 [9].

**Клиническая картина.** В настоящее время выделяют принципиально три клинических варианта ФХЦ/ПГ [10].

1 клинический вариант (классический) обусловлен наличием у пациентов с ФХЦ/ПГ АГ и классической триады симптомов: пульсирующие головные боли, обильное потоотделение, учащенное сердцебиение. Такие симптомы возникают

в результате симпатoadреналового криза, для которого характерно приступообразное возникновение и полное исчезновение симптомов между приступами, длительность приступа от нескольких мин до 1 ч, при этом приступы самокупирующиеся, выраженность симптомов крайне вариабельна: от минимальных до катастрофических жизнеугрожающих состояний, частота приступов от нескольких в сут. до нескольких раз в мес., возникновение под действием различных физических, в т.ч. физиологических: акт дефекации, мочеиспускания, подъем с кровати и др. или химических триггеров, а также прием лекарственных препаратов (таблица 2) [11].

В свою очередь, особенность АГ при таком клиническом варианте заключается в ее приступообразном течении, резистентности к медикаментозной терапии, возникновении в молодом возрасте (<20 лет) и наличии частых гипертонических кризов с вегетативными симптомами, что может позволить врачу-терапевту заподозрить ее вторичный характер.

2 клинический вариант обусловлен отсутствием каких-либо специфических признаков, позволяющих заподозрить вторичный характер АГ, т.е. он проявляется стойким повышением АД.

Наибольшие трудности вызывает 3 клинический вариант, поскольку проявляется полным отсутствием каких-либо симптомов и признаков, включая непосредственно АГ. При этом, частота распространения данных клинических вариантов достаточно высока. Среди всех случаев ФХЦ, у 50% пациентов отсутствуют какие-либо клинические проявления, включая повышенный уровень АД, т.е. они имеют 3 клинический вариант.

Таблица 3

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным результатам при диагностике ФХЦ/ПГ

Препарат	Плазма		Моча	
	НМН	МН	НМН	МН
Трициклические антидепрессанты	↑↑	–	↑↑	–
Нейролептики	↑↑	–	↑↑	–
Бупирон	↑	↑↑	↑	↑↑
Ингибиторы МАО	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Симпатомиметики	↑	↑	↑	↑
Кокаин	↑↑	↑	↑↑	↑
Леводопа	↑	↑	↑↑	↑
Феноксibenзамин	↑↑	–	↑↑	–
Парацетамол	↑↑	–	↑↑	–
Лабеталол	–	–	↑↑	↑↑
Соталол	–	–	↑↑	↑↑
α-метилдопа	↑↑	–	↑↑	–
Сульфасалазин	↑↑	–	↑↑	–

Примечание: МАО — моноаминоксидаза, НМН — норметанефрин, МН — метанефрин.

Таким образом, в настоящее время представление, о том, что ФХЦ/ПГЛ — это всегда клинически яркое заболевание с характерными симпатоадреналовыми кризами и повышением АД не верно, а преобладают малосимптомные или асимптомные формы.

**Кому показан скрининг.** В первую очередь, врачу-терапевту следует проводить диагностику ФХЦ/ПГ пациентам с явной клинической картиной (1 клинический вариант), а именно с симптомами ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа — АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость и др., а также при возникновении приступов повышения АД на фоне приема лекарственных препаратов (таблица 2) или при мочеиспускании, дефекации, общем наркозе и т.д.

С другой стороны, учитывая высокий риск смертности вследствие неотложных сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма и сердечная недостаточность, диагностику следует проводить даже при наличии незначительных подозрений на ФХЦ/ПГ, независимо от уровня АД (2 и 3 клинический вариант), а именно, при верифицированной инциденталоме надпочечника или отягощенном семейном анамнезе: ФХЦ/ПГ, МЭН 2А и МЭН 2В, синдром Фон Хиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1 типа.

Диагностику ФХЦ/ПГ целесообразно проводить всем пациентам с впервые выявленной АГ, поскольку имеющиеся современные методы диагностики являются неинвазивными (суточная моча), легкодоступными (выполняются практически в любой коммерческой лаборатории) и обладают высокой чувствительностью и специфичностью (~100%).

**Скрининговые тесты.** Золотым стандартом для диагностики ФХЦ/ПГ является определение мети-

лированных производных катехоламинов (метанефрин и норметанефрин) в плазме или суточной моче методом жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией или электрохимическим анализом. Следует отметить, что диагностическая ценность определения гормонов в плазме или суточной моче практически не различается. Из-за высокой чувствительности этого метода исследования, нормальные значения фракционированных метанефринов позволяют с высокой долей вероятности исключить ФХЦ/ПГ [12].

Использование других биохимических исследований, таких как катехоламины в плазме или моче, ванилминдальная кислота в моче и хромогранин А в моче, имеет низкую диагностическую ценность по сравнению с метилированными производными катехоламинов, и не рекомендовано для скрининга ФХЦ/ПГ [13].

**Особенности преаналитического этапа.** Несмотря на высокую чувствительность современных методов диагностики ФХЦ/ПГ для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов требуется тщательное соблюдение преаналитического этапа. Врачу следует оценить сопутствующие состояния, ассоциированные с повышенной активностью симпатической нервной системы, такие как острая и хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и гипогликемии.

Не менее важным является оценка медикаментозной терапии в анамнезе, поскольку прием некоторых лекарственных препаратов может приводить к ложноположительным результатам из-за аналитических и фармако-физиологических взаимодействий (таблица 3).

Наконец, важную роль в преаналитическом этапе играет методика проведения исследования. При определении метанефрина и норметанефрина

в суточной моче пациента необходимо проинструктировать о необходимости полноценного 24-часового сбора мочи. Первую порцию мочи после сна не учитывают, а собираются все последующие в течение дня и ночи, включая утреннюю порцию второго дня. Посуда для сбора мочи должна находиться в холодильнике, но не подвергаться заморозке. По окончании сбора производят точный подсчет суточного объема мочи, обязательно фиксируют и доставляют в лабораторию образец 100-150 мл.

При определении метанефрина и норметанефрина в плазме крови забор крови должен быть выполнен в положении лежа, но при этом пациент должен быть в горизонтальном состоянии не менее 30 мин. до забора крови. Следует отметить, что несоблюдение преаналитического этапа при определении метилированных производных катехоламинов может приводить к ложноположительным результатам у 25% пациентов [14].

**Интерпретация результатов.** Диагноз ФХЦ/ПГ с высокой долей вероятности подтверждается при повышении уровня метанефринов и норметанефринов в плазме в 3 раза выше верхней границы референсных значений или повышении уровня метанефринов и норметанефринов в суточной моче в 2 раза выше верхней границы референсных значений [13].

**Показания к консультации эндокринолога.** После проведения скрининговых тестов при получении повышенных значений метанефринов/норметанефрина в плазме/суточной моче врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу для выполнения топической диагностики и назначения лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения дискордантных результатов, затрудняющих постановку диагноза.

## Первичный гиперальдостеронизм

**Общая характеристика.** Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — это собирательный диагноз, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона, который относительно автономен от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке. Избыточная нерегулируемая продукция альдостерона приводит к повышению реабсорбции натрия через амилорид-чувствительные эпителиальные натриевые каналы в дистальных нефронах, что, в свою очередь, становится причиной АГ и компенсаторной супрессии ренина. Экскреция кальция и  $H^+$  с мочой вместо натрия в дистальных нефронах может приводить к гипокалиемии и метаболическому алкалозу [15].

Причинами ПГА являются альдостерома, двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями, а также глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм I и II типов.

Важно отметить, что при ПГА имеет место более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при АГ другой этиологии. А также, что на момент постановки диагноза у 30% пациентов с ПГА развивается стадия необратимых выраженных изменений органов-мишеней.

**Распространенность.** Ранее ПГА считался редким заболеванием, которое можно было заподозрить у пациентов с АГ и стойкой гипокалиемией. Однако в настоящее время ситуация изменилась и теперь ПГА является наиболее частой, потенциально излечимой формой вторичной АГ, с распространенностью 5-10% среди больных АГ. А гипокалиемия при ПГА встречается у <25% больных [16]. При резистентной АГ распространенность ПГА возрастает до 20%. При этом, большинство случаев ПГА диагностируется у пациентов в возрасте 30-60 лет [17].

**Клиническая картина.** Ведущими симптомами ПГА является умеренная или тяжелая АГ и гипокалиемия. Важно отметить, что гипокалиемия встречается менее чем у 25% пациентов с подтвержденным диагнозом ПГА, и может проявляться никтурией, полиурией, мышечной слабостью, судорогами, парестезиями и учащенным сердцебиением. В то же время, синдром АГ встречается абсолютно у всех пациентов с ПГА.

Во время беременности, АГ и прочие симптомы могут усиливаться. Это связано с антиминералокортикоидным эффектом и высоким уровнем циркулирующего плацентарного прогестерона, который выступает в роли антагониста альдостерона при взаимодействии с минералокортикоидными рецепторами.

**Кому показан скрининг.** Практически всем пациентам с АГ врач-терапевт должен проводить скрининг на ПГА, поскольку АГ при этой патологии хорошо отвечает на специфическое медикаментозное лечение, направленное на снижение уровня альдостерона. Для унификации задач перед врачом-терапевтом можно выделить следующие группы пациентов, у которых следует проводить диагностику ПГА [18]:

- Стойко повышенное АД (систолическое АД >150 мм рт.ст. и/или диастолическое АД 100 мм рт.ст.).
- АГ (АД >140 мм рт.ст.), устойчивая к медикаментозной терапии минимум 3 препаратами, включая диуретик.
- Компенсированная АГ (АД <140 мм рт.ст.) на фоне приема  $\geq 4$  антигипертензивных препаратов.
- Спонтанная гипокалиемия или вызванная приемом диуретика.
- АГ и инциденталомы надпочечника.

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам при диагностике ПГА

Препарат	Альдостерон	Ренин	АРС
β-адреноблокаторы	↓	↓↓	↑(ЛП)
Клонидин, α-метилдопа	↓	↓↓	↑(ЛП)
НПВС	↓	↓↓	↑(ЛП)
Натрийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓(ЛО)
Калийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓(ЛО)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓(ЛО)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	↓	↑↑	↓(ЛО)
Блокаторы кальциевых каналов	↓	↑	↓(ЛО)
Прямые ингибиторы ренина	↓	↓↑	↓(ЛО)
			↑(ЛП)

Примечание: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный.

- АГ и синдром обструктивного апноэ во сне.
- АГ и отягощенный наследственный анамнез по АГ или инсульту в молодом возрасте (<40 лет).
- Родственники I линии родства с ПГА, имеющие АГ.

**Скрининговые тесты.** Наиболее точным методом на сегодняшний день является определение соотношения альдостерона к ренину (АРС). При ПГА имеет место патологическая секреция альдостерона, которая по принципу обратной связи подавляет секрецию ренина. Совместное определение двух показателей и расчет соотношения позволяет точно дифференцировать первичный и вторичный гиперальдостеронизм, при котором концентрация ренина повышена.

АРС более специфично, чем определение уровня ренина, и более чувствительно, чем оценка калия плазмы и уровня альдостерона, поскольку АРС повышается до того, как уровень альдостерона и калия плазмы существенно отклоняются от нормы. Более того, определение калия плазмы в качестве скринингового теста не показано, поскольку обладает низкой чувствительностью; только у 20-25% пациентов с ПГА определяют гипокалиемию.

**Особенности преаналитического этапа.** Перед определением АРС необходимо отменить прием диуретиков минимум за 4 нед., а также прочих лекарственных препаратов минимум за 2 нед., а лучше за 4 нед.

Поскольку отмена антигипертензивной терапии может спровоцировать утяжеление АГ, для поддержания нормальных цифр АД следует назначить другие классы препаратов, которые оказывают наименьшее влияния на результат, такие как верапамил медленного высвобождения (с или без гидралазином) и празозин. В случае невозможности отмены препаратов, при интерпретации результатов нужно обязательно учитывать их возможные эффекты на значение АРС (таблица 4).

Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты, а также необходимо устранить гипокалиемию. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию половыми гормонами, необходимо определять не прямую концентрацию ренина, а активность ренина плазмы.

Отдельное внимание уделяется методике проведения исследования. Пробу следует проводить в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 ч. При этом непосредственно перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-10 мин. Забор крови выполняется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно!), избегая сжимания кулака, кровь набирают не ранее, чем через 5 сек после снятия жгута. В случае, если забор осуществляется вне лаборатории, то необходимо доставить материал и сепарировать плазму не позднее 30 мин после забора. После забора крови и до центрифугирования необходимо держать пробирку при комнатной температуре. А после центрифугирования плазменный компонент должен быть подвергнут быстрой заморозке [15].

**Интерпретация результатов тестов.** Расчет АРС и его пороговое значение определяется в зависимости от метода определения альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), прямой концентрации ренина (ПКР) и единиц измерения изучаемых параметров (таблица 5).

Повышение АРС может служить основанием для проведения подтверждающих тестов с целью верификации ПГА. Иными словами, АРС может быть использован только в качестве скринингового теста [16].

Важно помнить, что при определении АРС можно получить ложноположительные результаты в следующих ситуациях: у женщин в пременопаузе во время лютеиновой фазы менструального цикла

Пороговые значения APC

	АРП нг/мл/час	АРП пмоль/л/мин	ПКР мЕд/л	ПКР нг/л
Альдостерон, нг/дл	30	2,5	3,7	5,7
Альдостерон, пмоль/л	750	60	91	144

(в случае измерения прямой концентрации ренина плазмы); у женщин, получающих эстроген-содержащие контрацептивы (в случае измерения прямой концентрации ренина плазмы); у пациентов со сниженной функцией почек снижена выработка ренина, в то время как любая гиперкалиемия будет увеличивать уровень альдостерона; у пациентов в пожилом возрасте продукция ренина снижается более быстро, чем меняется уровень альдостерона; при подавлении выработки ренина из-за лечения  $\beta$ -адреноблокаторами,  $\alpha$ -метилдопой, клонидином и нестероидными противовоспалительными средствами.

В то же время, при оценке APC могут быть получены и ложноотрицательные значения вследствие имеющейся гипокалиемии, либо ввиду стимуляции секреции ренина из-за ограничения употребления соли, сопутствующая злокачественная или реноваскулярная АГ, беременности или лечения диуретиками, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Полный список лекарственных препаратов, прием которых ведет как ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам APC, представлен в таблице 3.

**Показания для консультации эндокринолога.** При получении повышенных значений APC врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу с целью проведения подтверждающих тестов и окончательной верификации ПГА. Консультация врача-эндокринолога показана в случае затруднения интерпретации APC из-за сопутствующих состояний или приема лекарственных препаратов, влияющих на уровни альдостерона и ренина.

### Синдром Кушинга

**Общая характеристика.** Синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга, СГ) включает многочисленную группу признаков и симптомов, которые вызваны длительным и неадекватно высоким воздействием глюкокортикоидов на органы и ткани [19]. СГ является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, при котором имеет место существенное снижение качества жизни и повышенный уровень смертности; например, сердечно-сосудистая смертность в 4-5 раз выше по сравнению со здоровой популяцией. При своевременной диагностике и адекватном лечении (в высокоспециализирован-

ном центре) частота ремиссии составляет до 80% случаев, а смертность у пациентов во время ремиссии не отличается от популяционной [15].

**Распространенность.** Экзогенный СГ (длительный прием кортикостероидов в любой форме) гораздо более частая причина гиперкортицизма, чем эндогенная гиперпродукция глюкокортикоидов. В свою очередь распространенность эндогенного СГ составляет 1,2-2,4 случая на 1 млн человек в год. Однако на настоящий момент доказано, что распространенность СГ в специфических популяциях существенно выше: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — до 9,4%; у пациентов с ожирением — до 8,7%; у пациентов с остеопорозом — до 10,8% [20]. При этом в 80-85% случаев причиной эндогенного СГ является избыточная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом (АКТГ-зависимый гиперкортицизм, Болезнь Кушинга). Болезнь Кушинга развивается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, с пиком возникновения в возрасте 20-50 лет. Эktopические АКТГ-продуцирующие опухоли и АКТГ-независимые формы СГ, например, аденома надпочечника, карцинома надпочечника, нодулярная гиперплазия надпочечника, составляют оставшиеся 15% случаев. Стоит отметить, что АГ возникает у 75-80% пациентов с СГ [19].

**Клиническая картина.** Клиническая картина гиперкортицизма очень разнообразная и представлена различными специфичными и неспецифичными проявлениями. У пациентов могут появляться симптомы и признаки, которые характерны только для СГ. К ним относятся нетравматичное образование кровоподтеков, проксимальная миопатия, истончение кожи, а также сочетанное увеличение веса и замедление роста у детей.

СГ может быть представлен симптомами и признаками, которые встречаются и при других состояниях, таких как плетора лица, стрии (багрово-красные >1 см в диаметре), дорсоцервикальное отложение жира и отложение жира в надключичных ямках.

У пациентов могут быть симптомы и признаки, которые встречаются как при СГ, так и при других распространенных состояниях. К ним относятся АГ, набор веса, слабость, снижение памяти, боль в спине, инциденталомы надпочечника, нарушение менструального цикла, синдром инсулинорезистентности, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, остеопороз и др.

Таблица 6

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным результатам при диагностике СГ

Препарат	Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона	Свободный кортизол в суточной моче	Кортизол плазмы/ слюны в 24:00
комбинированные оральные контрацептивы	√	–	–
антиконвульсанты			
<i>фенобарбитал</i>	√	–	–
<i>фенитоин</i>	√	–	–
<i>карбамазепин</i>	√	√	–
<i>этоксимид</i>	√	–	–
антибиотики			
<i>рифампентин</i>	√	–	–
<i>рифампицин</i>	√	–	–
противорвотные			
<i>апрепитант</i>	√	–	–
противовирусные			
<i>ритонавир</i>	√	–	–
противогрибковые			
<i>итраконазол</i>	√	–	–
антигипертензивные			
<i>дилтиазем</i>	√	–	–
антидепрессанты			
<i>флуоксетин</i>	√	–	–
гиполипидемические			
<i>фенофибрат</i>	√	–	–
регенеранты			
<i>карбеноксолон</i>	–	√	–
препараты, изменяющие активность фермента 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы тип I	–	√	–

**Кому показан скрининг.** Врачу-терапевту целесообразно проводить диагностику синдрома Кушинга всем пациентам с АГ и вышеуказанными симптомами и признаками.

**Скрининговые тесты.** Для скрининга СГ используются три исследования, а именно супрессивный тест с 1 мг дексаметазона; определение свободного кортизола в суточной моче (необходимо двукратное определение) и кортизола плазмы в 24:00/слюны в 23:00 (необходимо двукратное определение). Выбор теста осуществляет врач с учетом противопоказаний и особенностей проведения [21].

**Особенности преаналитического этапа.** Перед проведением лабораторных тестов необходимо исключить прием пациентом глюкокортикоидов (все виды введения: мазь, крем, капли, свечи, таблетки, инъекции) и других препаратов, которые могут приводить к ложноположительным результатам. Очень важно прекратить прием целого ряда препаратов, для снижения риска ложноположительных результатов (таблица 6).

Важно отметить, что в ряде случаев лабораторные тесты и вовсе не рекомендованы. Не следует проводить супрессивный тест с 1 мг дексаметазона беременным женщинам и пациентам с эпилепсией, получающим противосудорожные препараты.

Определение свободного кортизола в суточной моче не рекомендовано у пациентов с диурезом >5 л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или инциденталомой надпочечника. Определение кортизола плазмы в 24:00/слюны в 23:00 не следует проводить пациентам с нарушением цикла день/ночь (особенности работы, бессонница и т.д.).

Как и при диагностике других причин эндокринных АГ, важную роль в преаналитическом этапе играет методика проведения исследования. В частности, при супрессивном тесте с 1 мг дексаметазона прием препарата должен быть выполнен в 23:00, а определение уровня кортизола плазмы в 08:00 следующего дня. При определении свободного кортизола в суточной моче пациенту дается инструкция о необходимости полноценного 24-часового сбора мочи. Первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие в течение дня и ночи, включая утреннюю порцию второго дня. Посуда для сбора мочи должна находиться в холодильнике, но не подвергаться заморозке (температурный режим 2-4° С). По окончании сбора производят точный подсчет суточного объема мочи, обязательно фиксируют, и доставляют в лабораторию образец 100-150 мл.

В случае исследования кортизола плазмы в 24:00 забор крови производится в состоянии бодрствования в 24:00 и сразу отправляется в лабораторию для немедленного исследования. В случае если аналитический этап выполнить невозможно, то после забора образца, он должен отстояться в течение 20 мин., далее подвергается центрифугированию, после чего полученную надосадочную жидкость следует перелить в сухую пластиковую пробирку с плотно закрывающейся крышкой и поместить в холодильник (температурный режим 2-4° С) до момента проведения исследования.

При оценке кортизола слюны в 23:00 сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях в 23:00 перед сном в спокойной обстановке: хлопковый тампон (шваб) необходимо жевать в течение 1-2 мин. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 сут. [14].

**Интерпретация результатов тестов.** Диагноз СГ может считаться установленным при получении положительных результатов минимум двух из описанных выше тестов. Выбор тестов остается на усмотрение врача. При проведении супрессивного теста с 1 мг дексаметазона результат считается положительным при значении кортизола >50 нмоль/л (1,8 мкг/дл). Значение свободного кортизола в суточной моче, в 2-3 раза превышающее верхний предел референтного интервала для лаборатории, где проводится исследование, свидетельствует в пользу СГ. При определении кортизола плазмы в 24:00 патологическим считается значение >207 нмоль/л (7,5 мкг/дл), а при оценке кортизола слюны в 23:00 >9,4 нмоль/л при исследовании электрохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах [21].

**Показания к консультации эндокринолога.** После проведения скрининговых тестов при получении положительных результатов минимум двух тестов врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу для установления причины СГ и назначения лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения discordантных результатов, затрудняющих постановку диагноза.

## Синдром тиреотоксикоза

**Общая характеристика.** Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее распространенными причинами тиреотоксикоза являются: болезнь Грейвса (диффузно-токсический зоб), токсический многоузловой зоб, токсическая аденома (функциональная автономия) и деструктивные тиреоидиты.

**Распространенность.** Тиреотоксикоз существенно чаще встречается у женщин, чем у мужчин

(5:1). Распространенность тиреотоксикоза в общей популяции составляет ~1,3% и с возрастом увеличивается до 4-5% среди женщин. Данных о распространенности тиреотоксикоза у пациентов с АГ нет [22].

**Клиническая картина.** Поскольку тиреоидные гормоны имеют рецепторы во всех тканях, клиническая картина тиреотоксикоза может быть очень разнообразна. Вне зависимости от причины, вызвавшей синдром тиреотоксикоза, со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента могут наблюдаться стойкая тахикардия, повышенный сердечный выброс, увеличение ударного объема, сниженное периферическое сосудистое сопротивление и повышение систолического АД. Для тиреотоксикоза характерны снижение массы тела (несмотря на хороший аппетит), непереносимость жары, мышечная слабость, мелкоразмашистый тремор и гипергидроз.

Следует помнить, что отличительной чертой клинических проявлений тиреотоксикоза является их постоянный характер. При этом, клиническая картина менее выражена у пожилых по сравнению с молодыми пациентами. У части пациентов с болезнью Грейвса можно наблюдать симптомы офтальмопатии: спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, ощущение “песка” в глазах, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц, экзофтальм, которые могут доминировать в клинической картине, особенно в начале заболевания.

**Кому показан скрининг.** Целесообразно проводить диагностику всем пациентам с АГ и клиническим подозрением на тиреотоксикоз.

**Скрининговые тесты.** Первым этапом оценки функции щитовидной железы является определение уровня только тиреотропного гормона (ТТГ). Методом исследования ТТГ должен быть только иммуноферментный анализ (III поколение), а не радиоиммунный анализ [23].

**Интерпретация результатов.** Для оценки уровня ТТГ должен использоваться международный референсный интервал 0,4-4 мЕд/л, вне зависимости от указанного на бланке исследования. В случае, если ТТГ выходит за нижний предел референсного интервала, показано определение свободного Т4 и общего Т3 для уточнения варианта тиреотоксикоза. В случае манифестного тиреотоксикоза наблюдается снижение ТТГ и повышение свободного Т4 и/или общего Т3, а при субклиническом — снижение ТТГ и нормальный свободный Т4 и общий Т3.

Важно помнить, что при определении гормонов щитовидной железы можно получить ложноположительные результаты ввиду наличия у пациента состояний, при которых имеет место повышение белка, связывающего Т3 и Т4, таких как беремен-

ность, прием комбинированных оральных контрацептивов, эстрогенов, селективных модуляторов эстрогенов рецепторов, гепатитов или использование ряда лекарственных средств (5-флуорацил, ферфеназин, некоторые наркотики). Ложное повышение свободного Т3 и свободного Т4 может наблюдаться при приеме биотина 5–10 мг/сут. или гепаринотерапии.

**Показания к консультации эндокринолога.** При получении сниженного уровня ТТГ и повышенных значений свободного Т4 и общего Т3 врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу с целью установления причины тиреотоксикоза и назначения специфического лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения дискордантных результатов.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время огромную роль в диагностике вторичных причин АГ занимает врач-терапевт. Именно, он первым встречает паци-

ента с повышенными цифрами АД и, соответственно, может своевременно заподозрить САГ и провести скрининговые тесты уже на амбулаторном этапе. Конечно, когда речь идет о пожилых пациентах со множественными ограничивающими жизнь сопутствующими заболеваниями, то диагностика вторичных причин АГ не всегда выглядит клинически оправданной. Однако выявление САГ, и в частности вследствие эндокринной патологии, у лиц младшего и среднего возрастов может стать ключевым фактором для улучшения и продления их жизни. А учитывая количество таких больных, согласно современным данным о распространенности вторичных АГ, действия врача-терапевта могут позволить своевременно нормализовать АД, но и избежать тяжелых инвалидизирующих осложнений у трудоспособного населения.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193-202. doi:10.1291/hyres.27193.
- Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, et al. Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e47. doi:10.1097/01.hjh.0000467473.21331.70.
- Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):73-80. doi:10.1093/ajh/hpu083.
- Young WF, Jr, Calhoun DA, Lenders JW, et al. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews.* 2017;38(2):103-22. doi:10.1210/er.2017-00054.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: the role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta.* 2017;465:131-43. doi:10.1016/j.cca.2016.12.014.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665-75. doi:10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2010;18(1):97-111. doi:10.1677/ERC-10-0211.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-40. doi:10.1210/er.2002-0031.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24(4):539-53. doi:10.1097/01.ju.0000152353.64525.a9.
- Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL et al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007;30(11):1031-62. doi: 10.2165/00002018-200730110-00004.
- Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):703-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498.
- Volkova NI, Porksheyana MI. Diseases of the adrenal glands in adults: diagnostics. Rostov-on-Don: Proffpress, 2015. P. 33. (In Russ.) Волкова Н.И., Поркшеяна М.И. Заболевания надпочечников у взрослых: диагностика. Ростов-на-Дону: Профпресс, 2015. С. 33. ISBN 978-5-222-30010-7.
- Dedov I, Melnichenko GA, editors. *Endocrinology. National guide. Short edition.* M.: Geotar-Media, 2013. P. 752. (In Russ.) Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 752. ISBN 978-5-9704-2471-1.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *JACC.* 2006;48(11):2293-300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22(11):2217-26. doi:10.14341/probl201056341-46.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. doi:10.1210/jc.2015-4061.
- Volkova NI, Porksheyana MI. Clinic and diagnostics of hypercortisolism without specific clinical signs: monograph. Rostov-on-Don: Proffpress, 2017. P. 138. (In Russ.) Волкова Н.И., Поркшеяна М.И. Клиника и диагностика гиперкортицизма без специфических клинических признаков: монография. Ростов-на-Дону: Профпресс, 2017. С. 138. ISBN 978-5-905468-89-6.
- Sacerdote A, Weiss K, Tran T, et al. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7(3):212-8. doi:10.1007/s11906-005-0013-4.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40. doi:10.1210/jc.2008-0125.
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(6):513-20. doi:10.1007/s11906-003-0060-7.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456-520. doi:10.1089/thy.2010.0417.

## Первичная ангиопластика и фармакоинвазивный подход в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

Глезер М. Г.<sup>1</sup>, Асташкин Е. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Москва, Россия

Лекция посвящена выбору тактики и правилам реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом ST на электрокардиограмме. Поскольку время реперфузии является критически важным для выживаемости пациентов и сохранения жизнеспособного миокарда, необходима правильная организация оказания помощи и четкое следование рекомендациям при медикаментозных и немедикаментозных вмешательствах. В лекции обоснованы тактика фармакоинвазивного вмешательства, выбор тромболитического агента, представлена информация о показаниях и противопоказаниях к тромболитической терапии, режим дозирования тромболитических средств, других антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, необходимых при реперфузии. Знание современных рекомендаций должно способствовать сокращению времени ише-

мии и случаев необоснованного отказа от эффективных вмешательств.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, фармакоинвазивный подход, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):94–103  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-94-103>

Поступила 11/02-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 25/02-2019



### Primary angioplasty and pharmaco-invasive strategies in the treatment of ST-elevated myocardial infarction

Glezer M. G.<sup>1</sup>, Astashkin E. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

The lecture is devoted to the choice of tactics and the rules of reperfusion therapy for ST-elevated myocardial infarction. Since the time of reperfusion is crucial for the survival of these patients and the preservation of a viable myocardium, proper organization of care and strict adherence to the guidelines for drug-induced and non-drug interventions is necessary. The lecture substantiates the tactics of pharmaco-invasive intervention, the choice of thrombolytic agent, provides data on indications and contraindications for thrombolytic therapy, dosing regimen of thrombolytic drugs, other antiplatelet and anticoagulant drugs required for reperfusion. Knowledge of current guidelines should help reduce ischemia time and cases of unjustified refusal to effective interventions.

**Key words:** myocardial infarction, ST-segment elevation, pharmaco-invasive approach, thrombolytic therapy, tenecteplase.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):94–103  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-94-103>

Glezer M. G. ORCID 0000-0002-0995-1924, Astashkin E. I. ORCID 0000-0002-3559-9071.

**Received:** 11/02-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 25/02-2019

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ<sup>↑</sup>ST — ИМ с подъемом сегмента ST, ОР — относительный риск, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС<sup>↓</sup>ST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКС<sup>↑</sup>ST — ОКС с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, EARLY-MYO — Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction, STREAM — Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction.

Изучение и современное понимание патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) явилось обоснованием к разработке во многом различающихся подходов к лечению ОКС с подъемом и без

подъема сегмента ST (ОКС<sup>↑</sup>ST и ОКС<sup>↓</sup>ST) на электрокардиограмме (ЭКГ).

При оказании помощи больным медицинским работникам следует руководствоваться Приказом

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 287ast@mail.ru

Тел.: +7 (985) 763-04-20

[Глезер М. Г.\* — д. м. н., профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Асташкин Е. И. — д. б. н., профессор кафедры общей патологии и патофизиологии, ORCID: 0000-0002-3559-9071].

Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС<sup>↑</sup>ST [1-3]. Подъем сегмента ST, связанный с ишемией, свидетельствует о наличии трансмурального поражения — на всю толщину стенки, и возникает обычно при полной окклюзии одной из магистральных коронарных артерий.

В прогнозе пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМ<sup>↑</sup>ST) на ЭКГ решающее значение имеет общее время ишемии миокарда, которое складывается из нескольких этапов (таблица 1). Поскольку скорейшее восстановление кровотока является определяющим в исходах пациентов с ОКС<sup>↑</sup>ST, то мероприятия по организации оказания помощи, главным образом, должны быть направлены на уменьшение общего времени ишемии и времени до реперфузии. Если рассмотреть этапы, из которых складывается общее время ишемии, то нужно понимать, что практически невозможно повлиять на этап I — так называемый бессимптомный период. Однако, начиная со второго этапа, правильная организация и действия являются залогом сокращения времени ишемии. При этом важно увеличивать информированность населения о симптомах заболевания (боль, сжатие, дискомфорт за грудиной) и их эквивалентах (одышка, удушье, аритмия, гипотония), их серьезности и необходимости в скорейшем обращении за медицинской помощью.

Не менее важным является возможность быстрого звонка в службу скорой медицинской помощи (СМП) или службу 112, а также эффективность и результативность беседы обращающегося за помощью с диспетчером СМП (внедрение в работу диспетчеров определенного алгоритма расспроса обращающегося, чтобы заподозрить наличие ОКС, быстрое направление на вызов бригады с соответствующей квалификацией и оснащенностью).

Следующим этапом является время необходимое для прибытия бригады СМП до места вызова и быстрая начальная оценка состояния пациента. В соответствии с современными рекомендациями в течение 10 мин должна быть зарегистрирована и оценена ЭКГ. Это время считают как время первого медицинского контакта. При выявлении подъемов сегмента ST на ЭКГ должно быть быстро принято решение о месте госпитализации пациента, и наиболее правильным решением будет транспортировать больного в центр, имеющий возможность проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Определенным ограничением для транспортировки первой же бригадой СМП в инвазивный центр может быть тяжесть состояния больного (отек легких или кардиогенный шок), которая тре-

бует реанимационной поддержки в условиях стационара. В этом случае больного госпитализируют в ближайший стационар, и решение вопроса о переводе в инвазивный стационар будет принято после стабилизации состояния больного. Если принято решение госпитализировать пациента в инвазивный центр, следует оценить возможность прибытия в течение 90 мин.

При невозможности достичь инвазивного центра в течение рекомендованного времени, должно быть принято решение о выполнении тромболитической терапии (ТЛТ) и последующей транспортировке пациента в инвазивный центр для ЧКВ. Во время транспортировки следует информировать сосудистый центр о госпитализации такого больного, что может сократить время до начала вмешательства в центре, т.к. после госпитализации тоже требуется некоторое время до открытия артерии, связанное с подготовкой операционной, подготовкой больного, со временем налаживания сосудистого доступа, введения катетера и самого вмешательства, направленного на восстановление кровотока. Важную роль отводят правильности организации сосудистого центра — расположение места приема пациента должно быть недалеко от ангиографической лаборатории, блока реанимации и интенсивной терапии.

Оптимально провести стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (первичное ЧКВ) в течение 60-90 мин после первого медицинского контакта. Особенно важно это для пациентов, обратившихся в ранние сроки заболевания (в первые 2 ч

Таблица 1

## Этапы и компоненты общего времени ишемии

Этапы	Компоненты
I.	Бессимптомный период от начала окклюзии коронарной артерии до возникновения симптомов
II.	Время от начала симптомов до приезда в стационар
	— Понимание пациентов серьезности симптомов до звонка в СМП или службу 112
	— Звонок в СМП или службу 112
	— Приезд СМП на место вызова
	— Начальная оценка пациента
	— Регистрация и оценка ЭКГ
	— Установление диагноза ОКС <sup>↑</sup> ST (время первого медицинского контакта)
	— Транспортировка в стационар
III.	Время от момента госпитализации до открытия инфаркт-зависимой артерии
	— Активация катетеризационной лаборатории
	— Подготовка больного
	— Сосудистый доступ, проведение катетера
	— Баллонная ангиопластика и установка стента
IV.	Фармакоинвазивная стратегия
	— Приготовление и введение тромболитика
	— Транспортировка в центр для инвазивного лечения

от начала симптомов) при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда. Вмешательство, выполненное в кратчайшие сроки, улучшает исходы у пациентов по сравнению с более поздним вмешательством. В регистре FAST AMI (French registry on acute ST-elevation myocardial infarction) было показано, что при ЧКВ, произведенном в сроки до 180 мин от начала симптомов, летальность в течение 1 года составила 3,8%, в сроки от 180 до 360 мин — 5,6% и >360 мин — 6,9% [4].

Первичное ЧКВ следует предпочесть ТЛТ, если от первого контакта с медицинским работником до ЧКВ пройдет не >120 мин, а в ранние сроки ИМ↑ST — не >90 мин. Действительно, создание “инфарктной сети” в г. Москве привело к тому, что 98% пациентов доставляются в инвазивные стационары для проведения первичного ЧКВ, и практически не используется ТЛТ; летальность при ИМ снизилась до 6% [5]. Однако в большинстве территорий страны удаленность от инвазивного центра подчас делает невозможным транспортировку больных в центр, оказывающий инвазивную помощь, в указанные сроки. Например, Московская область имеет расстояние с севера на юг 310 км, с запада на восток — 340 км. Так что, даже при наличии 12 сосудистых центров, осуществляющих инвазивную помощь в режиме 24/7/365 и большого числа федеральных, а также частных инвазивных центров, участвующих в программе обязательного медицинского страхования по оказанию помощи больным с ОКС, время прибытия из ряда территорий может превышать рекомендованное время для проведения первичного ЧКВ.

В этих случаях оптимальным является применение фармакоинвазивного подхода.

Суть этого подхода заключается в том, что сначала пациентам проводят ТЛТ, а затем лечение продолжают в инвазивном центре. Это значительно увеличивает вероятность получения больным оптимального лечения. Как показывает опыт некоторых регионов РФ, использование фармакоинвазивного подхода дает положительный результат, снижая летальность от ИМ [6-8].

Однако по данным мониторинга, проводимого МЗ РФ, ТЛТ на догоспитальном этапе проводится далеко не всегда. Частота применения тромболитических препаратов колеблется в разных регионах в широких пределах (от 4% до 55%), составляя в среднем 27% (доклад профессора Чазовой И. Е. на заседании профильной комиссии МЗ РФ ноябрь 2017).

Это может быть связано с несколькими причинами:

- Непонимание важности скорейшего восстановления кровотока;
- Недостаточное владение техникой выполнения ТЛТ;

- Страх возникновения осложнений;
- Предпочтение промежуточной госпитализации для проведения ТЛТ в неинвазивной, но близко расположенной медицинской организации;
- Отсутствие тромболитического препарата у бригад СМП.

В связи с этим целесообразно проводить повторное обучение сотрудников СМП правилам проведения ТЛТ, подчеркивая необходимость дальнейшей госпитализации в инвазивный центр.

## Основные современные позиции по выполнению ТЛТ при лечении пациентов с ИМ↑ST

### Показания к ТЛТ

Боли ишемического характера, продолжающиеся >30 мин в сочетании с:

- подъемом сегмента ST >1 мм (0,1 мВ) в ≥2 стандартных отведениях (например, II, III, aVF) или >2 мм (0,2 мВ) в двух последовательных грудных отведениях;
- депрессией сегмента ST и увеличение амплитуды зубцов R в отведениях V1-V3 (признаки ИМ нижней стенки левого желудочка). При этом рекомендуют регистрацию дополнительных отведений V7-V9, где подъем сегмента ST ≥0,5 мм, является диагностически значимым. У пациентов с ИМ нижнего отдела рекомендуется регистрировать правые прекардиальные отведения (V3R и V4R), для выявления сопутствующего ИМ правого желудочка;
- впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса.

### Сроки выполнения ТЛТ

ТЛТ показана до 12 ч от начала симптомов [9, 10], хотя максимальная эффективность ТЛТ проявляется в сроки <6 ч после появления боли. Анализ 45 тыс. случаев ИМ↑ST, проведенный Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group, показал, что ТЛТ, осуществленная от 0 до 6 ч от начала симптомов, сохраняет 30 жизней на 1 тыс. леченных, от 7 до 12 ч — 20 на 1 тыс. леченных и от 13 до 18 часов — 10 на 1 тыс. леченных [11]. Аналогично при анализе 22 рандомизированных исследований (n=50 246) было показано, что ТЛТ в срок от 0 до 1 ч спасает 65 жизней на 1 тыс. леченных, в срок 1-2 ч — 37 жизней, 2-3 ч — 26 жизней, 3-6 ч — 29 жизней, в сроки 6-12 ч — 18 жизней [12].

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола, возраста больного, сопутствующего сахарного диабета, артериального давления (АД), если систолическое АД <180 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений и перенесенных ранее ИМ.

Если начало ТЛТ приходится на первые 2 ч от начала симптомов успех более выражен у пациентов высокого риска, включая лиц пожилого возраста [12, 13].

Таблица 2

## Фибринолитические препараты, используемые дозировки и антикоагулянтное сопровождение

Препарат	Дозы	Сопровождение антикоагулянтами
Стрептокиназа	1500000 Ед в/в капельно в течение 60 мин	Можно вводить без гепарина Можно сочетать с гепарином Лучше сочетать с эноксапарином или фундапариноксом
Проурокиназа (Пуrolаза)	2000000 Ед болюс, затем 4000000 Ед 30-60 мин	Можно без гепарина Можно сочетать с гепарином инфузия 48 ч
Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизин)	1. вводится двумя болюсами 10 мг (2 флакона) и через 30 мин — 5 мг (1 флакон). 2. 10 мг (2 флакона) вводится болюсно, 5 мг (1 флакон) дополнительно разводится в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводится инфузионно в течение 30 мин	
Алтеплаза (Актилизе)	При массе тела >65 кг вводят 15 мг в/в струйно, затем 50 мг капельно 30 мин и затем 35 мг капельно 60 мин	Гепарин болюс 4000 Ед Далее инфузия 48 ч 1000 Ед/ч Лучше с эноксапарином 8 сут. или до выписки из стационара или успешного ЧКВ
Тенектеплаза (Метализе)	0, 5 мг/кг в/в струйно >90 кг 10 мл 80-89 кг 9 мл 70-79 кг 8 мл 60-69 кг 7 мл <60 кг 6 мл	Гепарин болюс 4000 Ед Далее инфузия 48 ч 1000 Ед/ч Лучше с эноксапарином 8 сут. или до выписки из стационара или успешного ЧКВ

Примечание: в/в — внутривенно.

Однако ТЛТ может быть проведена и в сроки >12 ч при сохранении болей в груди, хотя ее эффективность снижается.

Если принято решение о фармакоинвазивной стратегии, то в соответствии с Рекомендациями Европейского кардиологического общества 2017г [3] введение тромболитического препарата должно быть начато в течение 10 мин от первого медицинского контакта. Это является новым, очень важным дополнением в новых рекомендациях, направленным на уменьшение времени ишемии и попытку ускорения восстановления коронарного кровотока.

#### Противопоказания для ТЛТ

С целью обеспечения безопасности ТЛТ необходимо тщательно оценить наличие противопоказаний к проведению ТЛТ:

##### Абсолютные противопоказания

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес.;
- повреждения центральной нервной системы, или ее новообразования, или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3-х нед.);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего мес.);
- геморрагический диатез;
- расслоение аорты;

- пункция некомпенсируемых сосудов (биопсия печени, спинно-мозговая пункция) в течение предыдущих 24 ч.

##### Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес.;
- наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации — систолическое АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- травматичная или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация;
- введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, >5 сут. назад или известная аллергия на нее;
- беременность и 1-я нед. после родов;
- обострение язвенной болезни;
- прием пероральных антикоагулянтов (для этих пациентов лучше использовать тактику первичного ЧКВ независимо от ожидаемого времени до ЧКВ-опосредованной реперфузии. Введение парентеральных антикоагулянтов проводится также как у пациентов, не получающих антикоагулянты вне зависимости от времени приема последней дозы перорального антикоагулянта).

#### Препараты, используемые для ТЛТ и их дозирование (таблица 2)

Фибринолитики (тромболитики) вызывают разрушение образовавшихся нитей фибрина; они

способствуют, в основном, рассасыванию свежих, еще не подвергшихся организации, тромбов. В настоящее время используют в основном фибринолитики непрямого действия. Они неактивны при непосредственном действии на нити фибрина, но при введении в организм активируют эндогенную фибринолитическую систему крови (превращают профибринолизин в фибринолизин).

Препараты для ТЛТ делят на неспецифические к фибрину и фибринспецифические.

Стрептокиназа — не прямой активатор плазминогена, получаемый из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка, относится к так называемым нефибринспецифическим тромболитикам. Она снижает уровень фибриногена в общем кровотоке, а также плазминогена, V и VIII факторов свертывания крови. Стрептокиназа восстанавливает кровоток в ~50% случаев. К недостаткам стрептокиназы относится иммуногенность (выработка антител в ответ на чужеродный белок) и невозможность и даже опасность повторного использования позже 5 сут. от первого введения.

Фибринспецифические препараты, к которым относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) и ее производное (тенектеплаза), а также модифицированная (рекомбинантная) проурокиназа, обладают большим сродством к фибрину тромба. Благодаря этому частота восстановления кровотока возрастает до 70%. Эти препараты не антигенны, что позволяет повторно вводить их в любое время, как только в этом появляется необходимость. Механизм их действия связан с влиянием на активаторы фибринолиза.

Сравнивая между собой такие препараты, как алтеплаза и ее генно-инженерное производное тенектеплаза, следует отметить, что тенектеплаза обладает наиболее высокой фибриноспецифичностью, связываясь с фибриновым компонентом тромба, избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. Тенектеплаза обладает наиболее высокой устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I, она в ~80 раз больше, чем у алтеплазы. Тенектеплаза имеет более длительный период полуэлиминации. Начальное время полуэлиминации тенектеплазы ( $T_{1/2\alpha}$ ) составляет  $24 \pm 5,5$  мин, что существенно больше, чем у алтеплазы (4-5 мин). Период полуэлиминации в  $\beta$ -фазе для тенектеплазы составляет  $129 \pm 87$  мин и для алтеплазы ~40 мин.

Согласно всем рекомендациям предпочтительно использовать для ТЛТ фибринспецифические препараты, в связи с чем алтеплаза и тенектеплаза включены во все современные рекомендации по лечению ОКС $\uparrow$ ST [1-3, 14, 15]. Недостаточный опыт применения проурокиназы (Пуролазы)

и рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизина) пока не позволили экспертам включить их в свои рекомендации.

Возможность введения тенектеплазы однократным болюсом позволяет широко использовать препарат именно на догоспитальном этапе оказания помощи. Это очень важный момент, т.к. догоспитальное проведение ТЛТ обеспечивает в 2,5 раза более низкую смертность в сравнении с госпитальной ТЛТ [16].

Дозирование тенектеплазы зависит от массы тела, которую подчас трудно точно установить на догоспитальном этапе у пациента с ИМ. Однако превышение или уменьшение дозы на 1-2 интервала не увеличивает ни частоту смертей, ни частоту внутримозговых кровоизлияний [17].

Одним из важных дополнений в рекомендациях европейского кардиологического общества [3] является изменение режима дозирования тенектеплазы у пожилых людей — у больных  $\geq 75$  лет следует рассмотреть использование половинной дозы тенектеплазы. Основанием для этого послужили результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) [18], в котором было отмечено, что при использовании полной дозы тенектеплазы геморрагические инсульты были у 3 (7,1%) из 42 пожилых пациентов, 2 из которых оказались фатальными. При введении тенектеплазы в половинной дозе не было геморрагических инсультов у 93 пожилых людей, при этом эффективность, оцененная по разрешению подъема ST, была одинаковой — 63,2% vs 56,0%, так же, как и доля пациентов, потребовавших спасительной ЧКВ — 42,9% vs 44,1%, а первичная комбинированная точка (30-суточная смерть по любой причине, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность и реинфаркты) была даже ниже (24,7%), чем при полной дозе тенектеплазы (31,0%).

У женщин при фармакоинвазивной стратегии смертность и большие неблагоприятные события были вдвое выше, чем у мужчин 9,3% vs 4,9% ( $p=0,07$ ) и 12,9% vs 7,9% ( $p=0,09$ ), однако это связано не столько с полом пациентов, сколько с большим числом факторов риска у женщин, таких как возраст, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, предшествующий инсульт, гипотиреозидизм и др. [19].

#### Критерии эффективности ТЛТ

Эффект оценивают по ЭКГ через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ. ТЛТ считается эффективной при снижении подъема сегмента ST на ЭКГ на  $\geq 50\%$  в отведении, где исходно он был максимально повышен. Такое снижение с высокой степенью вероятности свидетельствует о реперфузии. К косвенным признакам реперфузии относят также появление



# МЕТАЛИЗЕ® ДАЙ ЖИЗНИ ШАНС<sup>1</sup>



В любом месте и в любых условиях<sup>1</sup>

## Метализе® (тенектеплаза)

✓ Единственный тромболитик с однократным введением согласно международным рекомендациям<sup>2-6</sup>

✓ Высокоспецифичный<sup>7,8</sup> фибринолитик, удобный для применения в условиях оказания экстренной и неотложной медицинской помощи<sup>9</sup>



1. Danchin N. et al. Impact of Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction on 1-Year Outcome. *Circulation*. 2004;110:1909-1915. 2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140. 3. NICE. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. *Clinical guideline* 167. Methods, evidence and recommendations. July 2013. 4. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* 8th ed. *Chest*. 2008;133:708S-775S. 5. NICE. Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. *NICE technology appraisal guidance* 52. October 2002. 6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017; Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. 7. Cannon C.P. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators*. *Circulation*. 1998;98:2805-2814. 8. Gibson C.M. et al. Weight-Adjusted Dosing in TNK-Tissue Plasminogen Activator and its Relation to Angiographic Outcomes in the Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B Trial. *Am J Cardiol*. 1999;84:976-980. 9. Диагностика и лечение больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: клин. рек. ФГБУ РКНПК и Общество специалистов по неотложной кардиологии по поручению МЗ РФ. *Кардиологический вестник*. 2014;4:5-60. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Метализе (Metalyse), рег. уд. П № 016055/01.

**Сокращенная информация по медицинскому применению лекарственного препарата Метализе®**  
Регистрационный номер: П N016055/01. МНН: тенектеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Показания: тромболитическая терапия (ПТТ) острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременная терапия пероральными антикоагулянтами, например варфарин натрия (MNO >1,3); заболевания ЦНС в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции почек, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерии или наличие артериальной/венозной порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев. С осторожностью: при назначении МЕТАЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения в следующих случаях: систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; недавно перенесенное кровотечение из желудочно-кишечного или мочеполового тракта (в течение последних 10 дней); недавно выполненная внутримышечная инъекция (в течение последних 2 дней); пожилой возраст (старше 75 лет); низкая масса тела <60 кг; цереброваскулярные заболевания; одновременная терапия антикоагулянтами (применение МЕТАЛИЗЕ может рассматриваться в том случае, если соответствующие значения тестов

антикоагулянтной активности препаратов не превышают верхнюю границу нормы референсного диапазона). Способ применения и дозы: терапия должна быть начата как можно ранее после выявления симптомов. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Объем раствора для введения *необходимой дозы* представлен в инструкции по медицинскому применению. Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Установленный ранее катетер для внутривенного введения только 0,9% раствора натрия хлорида может быть использован для введения МЕТАЛИЗЕ. После введения МЕТАЛИЗЕ катетер необходимо промыть перед дальнейшим его использованием для введения других лекарственных средств. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (в том числе с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Вспомогательная терапия: вспомогательная антиромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим российским и международным рекомендациям. МЕТАЛИЗЕ не совместим с раствором декстрозы. Побочное действие: наиболее часто встречающимся побочным эффектом, связанным с применением МЕТАЛИЗЕ, является кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации, инвалидности или смерти. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: назначение МЕТАЛИЗЕ должен проводить специалист, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. Это не исключает возможность применения МЕТАЛИЗЕ на догоспитальном этапе. Как и другие тромболитические средства, введение МЕТАЛИЗЕ рекомендуется проводить в условиях, когда имеется в наличии стандартное реанимационное оборудование и лекарственные средства. Приготовленный раствор остается стабильным в течение 24 часов при температуре 2-8 °С и в течение 8 часов при температуре 30 °С. Условия хранения: при температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Срок годности: лиофилизат – 2 года, растворитель – 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной информацией, представленной в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3  
Тел. +7 (495) 544 5044  
Регистрационный номер: П N016055/01 от 16.10.2009 г.



## Критерии тяжести кровотечений

Критерии группы TIMI	
Большие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрочерепные кровотечения</li> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 5</math> г/дл или Ht на <math>\geq 15\%</math></li> <li>• Тампонада сердца</li> <li>• Смерть от кровотечения</li> </ul>
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 3</math> г/дл или Ht на <math>\geq 10\%</math>.</li> <li>• Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на <math>\geq 4</math> г/дл или Ht на <math>\geq 2\%</math></li> </ul>
Минимальные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%.</li> </ul>
Критерии группы GUSTO	
Тяжелые или угрожающие жизни кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрочерепные кровотечения.</li> <li>• Кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства.</li> </ul>
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики.</li> </ul>
Легкие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечения, не удовлетворяющие критериям тяжелых и умеренно тяжелых</li> </ul>

Примечание: Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит. GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

нарушений ритма: желудочковая экстрасистолия, ускоренный идиовентрикулярный ритм, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, и динамика биохимических маркеров некроза миокарда.

Своевременное начало ТЛТ может прервать развивающийся ИМ (абортное течение ИМ). При этом сохраняется вольтаж зубцов R на ЭКГ, изменения маркеров некроза будут минимальными и по данным эхокардиографии не формируются значимые нарушения локальной сократимости миокарда.

В Канадском регистре абортное течение ИМ отмечено у 16% пациентов с более высокой частотой при тромболитисе, чем при первичном ЧКВ — 17,0% vs 14,7% ( $p=0,15$ ). Достоверные различия ( $p$  для тенденции  $<0,001$ ) получены в первые 4 ч от начала симптомов, особенно при тромболитисе в течение первого часа от начала симптомов (до 31%). Важно, что и госпитальные исходы (смерть/шок/застойная сердечная недостаточность) были значимо лучше при абортном ИМ — 5,6% vs 13,6% ( $p<0,001$ ); отношение шансов составило 0,22; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,08–0,57 [20].

Позднее близкие данные были опубликованы по результатам многоцентрового исследования STREAM. Показано, что абортный ИМ (снижение ST на  $>50\%$  через 90 мин) чаще отмечают при фармакоинвазивной стратегии (11,1%), чем при первичном ЧКВ (6,9%,  $p<0,01$ ). Отчасти это объясняют тем, что при фармакоинвазивной стратегии время до реперфузии значимо меньше, чем при первичном ЧКВ — 100 мин vs 178 мин ( $p<0,001$ ). Важно, что при этом у пациентов с абортным ИМ при фармакоинвазивной стратегии реже отмечалась комбинированная первичная точка смерть + шок +

застойная сердечная недостаточность + повторные ИМ, чем в группе неабортного течения — 5,1% vs 12% ( $p=0,038$ ) [21]. Полагают, что при фармакоинвазивной стратегии формируется больше ИМ с малым размером, чем при первичном ЧКВ [22]. У пациентов, подвергшихся первичному ЧКВ, различий в исходах при абортном и неабортном течении ИМ выявлено не было [21]. Конечно, коронароангиография является наиболее точным прямым методом диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления — оценка степени коронарного кровотока по критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Наличие кровотока TIMI  $\geq 2$  служит предиктором развития абортного ИМ при последующем проведении ЧКВ.

Может сложиться ситуация, когда у пациента происходит быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии, что свидетельствует о спонтанном тромболитисе. В этом случае ТЛТ проводить не следует, и необходимо лишь проведение коронароангиографии и ЧКВ.

**Возможные осложнения ТЛТ**

Наиболее частым осложнением ТЛТ являются кровотечения. Критерии тяжести кровотечений представлены в таблице 3.

Для остановки кровотечений можно использовать механическое сдавливание места кровотечения при наружных кровотечениях. При тяжелых внутренних кровотечениях используют введение свежезамороженной плазмы, протаминсульфата, тромбocитарной массы, криопреципитата.

Мета-анализ 10 рандомизированных исследований ( $n=2777$  пациентов с первичной ЧКВ и  $n=2784$  — с ТЛТ) еще раз подтверждает предпочтительность первичного ЧКВ, т.к. частота смертей, реинфарктов и инсультов, так же, как и частота вну-

тримозговых кровотечений при первичной ЧКВ была значительно меньше — 0,17; 95% ДИ: 0,06-0,50 ( $p=0,001$ ). Однако не было выявлено различий между ТЛТ и первичной ЧКВ в общем числе геморрагических осложнений и во внутримозговых кровотечениях в течение 30 сут. [23].

Таким образом, когда временной промежуток не позволяет произвести первичное ЧКВ, фармакоинвазивный подход является вполне приемлемой альтернативой. По данным мета-анализа трех исследований, в которые были включены данные о 17325 пациентах с ОКС, выбор тенектеплазы по сравнению с алтеплазой может значительно уменьшать риск больших кровотечений — относительный риск (ОР) = 0,79; 95% ДИ: 0,69-0,90 ( $p=0,0002$ ), хотя и не обеспечивает дополнительного снижения частоты внутримозговых геморрагических инсультов и 30-суточной смертности [24].

#### **Тактика ведения больных с ОКС после применения ТЛТ**

В соответствии с фармакоинвазивной стратегией пациенты после ТЛТ должны быть обязательно госпитализированы в инвазивный центр для проведения коронарной ангиографии и, при необходимости, стентирования. Дальнейшая тактика зависит от результатов ТЛТ.

В случае неэффективной ТЛТ инвазивное вмешательство должно быть произведено незамедлительно — “спасительное” ЧКВ.

При успешно проведенной ТЛТ инвазивное вмешательство можно проводить в сроки от 2 до 24 ч после ТЛТ. Это обосновано результатами мета-анализа 16 исследований ( $n=10034$ ), которые показали, что выполнение ЧКВ в сроки  $<2$  ч после ТЛТ приводило к более высокой краткосрочной смертности — 5,8% vs 4,5%, ОР 1,29, 95% ДИ: 1,00-1,65, и частоте реинфарктов — 4,1% vs 2,7%, ОР 1,46, 95% ДИ: 1,05-2,03, по сравнению с первичным ЧКВ. Однако различий не было при проведении раннего инвазивного вмешательства в срок от 2 до 24 ч после ТЛТ. Частота больших кровотечений при фармакоинвазивной стратегии была выше и при немедленном — 6,3% vs 4,4%, ОР 1,43, 95% ДИ: 1,11-1,85, и при раннем вмешательстве — 6,4% vs 4,4%, ОР 1,46, 95% ДИ: 1,03-2,06, по сравнению с первичным ЧКВ [25].

Оценка результатов фармакоинвазивной стратегии показала положительные результаты в разных исследованиях. Например, введение фармакоинвазивной стратегии в практику в Израиле показало, что смертность у пациентов с ОКС в течение 30 сут. составила 4,7%, а смертность в течение 1 года — 6,7%. Эти результаты сопоставимы с результатами, получаемыми в исследованиях с первичным ЧКВ [26]. В исследовании STREAM ( $n=1892$ ) фармакоинвазивная стратегия обеспечивала практически одинаковые результаты в сравнении с пер-

вичным ЧКВ у пациентов с симптомами, начавшимися в течение предшествующих 3 ч. Комбинированная первичная конечная точка (смерть, реинфаркты, застойная сердечная недостаточность и шок в течение 30 сут.) составила 12,4% для фармакоинвазивного подхода и 14,3% при первичной ЧКВ (ОР составил 0,86; с 95% ДИ: 0,68-1,09). Смерть по любой причине была одинаковой — 4,6% vs 4,4%, но большей была частота внутримозговых кровотечений — 1,0% vs 0,2% [10]. Согласно данным University of Ottawa Heart Institute (Канада) первичное ЧКВ и фармакоинвазивная стратегия, которая была определена для территорий, расположенных на расстоянии  $>90$  км от инвазивного центра, показали одинаковую частоту смертности, реинфарктов и инсультов, хотя была тенденция к более высокой частоте кровотечений при фармакоинвазивной стратегии. Важно, что медиана времени от “двери до иглы” была 31 мин при фармакоинвазивной стратегии и 95 мин от “двери до баллона” для первичной ЧКВ [27]. Таким образом, фармакоинвазивная стратегия существенно уменьшала время ишемии. По данным регистра KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) фармакоинвазивная стратегия ( $n=708$ ) по сравнению с первичным ЧКВ ( $n=8878$ ) обеспечивала более короткое время до реперфузии (165 vs 241 мин;  $p<0,001$ ) и более высокую частоту достижения кровотока TIMI 3 (50,4% vs 13,7%;  $p<0,001$ ). При этом исходы у больных через 12 мес. были одинаковыми: так смерти наблюдались в 4,4% vs 4,1% случаях, главные неблагоприятные события, такие как смерть + реинфаркт + реваскуляризация инфаркт-связанного сосуда, аортокоронарное шунтирование — 7,5% vs 7,8%, соответственно. Нежелательные эффекты через 12 мес. также были одинаковыми при времени задержки в  $\sim 100$  мин [28]. Аналогично в рандомизированном исследовании EARLY-MYO (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction) ( $n=344$ , 7 центров) фармакоинвазивная стратегия с половинной дозой алтеплазы не отличалась по эффективности от первичного ЧКВ по разрешению сегмента ST  $\geq 70\%$  — 50,9% vs 45,5% ( $p=0,377$ ). ИМ —  $23,3 \pm 11,3\%$  vs  $25,8 \pm 13,7\%$  ( $p=0,011$ ) и фракции выброса левого желудочка —  $52,2 \pm 11,0\%$  vs  $51,4 \pm 12,0\%$  ( $p=0,562$ ). Не было отмечено существенных различий в 30-суточных показателях общей смертности — 0,6% vs 1,2% ( $p=1,0$ ), повторного ИМ — 0,6% vs 0,6% ( $p=1,0$ ), сердечной недостаточности — 13,5% vs 16,2% ( $p=0,545$ ), больших кровотечений — 0,6% vs 0% ( $p=0,497$ ) или внутримозгового кровоизлияния — 0% vs 0%, лишь незначительные кровотечения наблюдались чаще в группе фармакоинвазивной стратегии — 26,9% vs 11,0% ( $p<0,001$ ) [29].

При выборе тактики лечения и оценке результатов следует, конечно, учитывать и многие другие факторы, например, возраст пациентов. В National Registry of Myocardial Infarction database [30], было показано, что первичная ЧКВ дает лучшие результаты, если время восстановления кровотока при ЧКВ не превышает 114 мин. Однако преимущества первичного ЧКВ теряются, если задержка превышает 40 мин для пациентов <65 лет с передним ИМ. В то же время у людей >65 лет с другой, чем передняя локализация ИМ, даже задержка в выполнении ЧКВ в 179 мин дает одинаковые результаты первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода.

В заключении следует привести результаты мета-анализа по сопоставлению результатов первичного ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии, в который было включено 17 исследований (6 рандомизированных клинических исследований и 11 наблюдательных), содержащих данные о 13037 пациентах. При использовании фармакоинвазивного подхода при времени от симптомов до введения стента >200 мин краткосрочная смертность и частота развития кардиогенного шока были меньше, а частота реинфарктов выше, чем при первичном ЧКВ [31].

Вне зависимости от тактики восстановления коронарного кровотока все пациенты с ОКСТ↑

должны получать двойную дезагрегантную терапию с первого дня и в течение 12 мес. после индексного события. При фармакоинвазивной стратегии клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y<sub>12</sub> у пациентов, но через 48 ч после тромболитической терапии рекомендуется рассмотреть возможность переключения на прасугрел/тикагрелор у пациентов, перенесших ЧКВ [3]. Следует отметить, что в недавно закончившемся исследовании TREAT (TicagRElor in pAtients with ST elevation myocardial infarction treated with Thrombolysis) [32] частота больших кровотечений не различалась между группами, получавших клопидогрел и тикагрелор.

Таким образом к настоящему времени разработаны довольно четкие рекомендации по ведению пациентов с ОКСТ↑, которые дают широкий выбор подходов в зависимости от многих параметров, например, от близости инвазивных центров, от сроков обращения, состояния гемодинамики, от некоторых клинических характеристик пациентов. Целесообразно внедрение необходимых системных изменений для выполнения этих рекомендаций и получения лучших результатов лечения.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Clinical recommendations Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(8), Приложение 1. (In Russ.) Клинические рекомендации Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(8), Приложение 1.
2. Emergency. Clinical recommendations. Ed. S. F. Bagnenko. M.: GEOTAR-Media, 2015. 872 p. (in Russ.) Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации/под ред. С. Ф. Бажненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 872 с. ISBN 978-5-9704-3447-5.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). Circulation. 2008;118(3):268-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762765.
5. Vasil'eva EYu, Plavunov NF, Kalinskaya AI, et al. Organization of "heart attack network" in Moscow and the results of its work for a five-year period. Endovaskulyarnaya hirurgiya. 2018;5(2):288-94. (In Russ.) Васильева Е. Ю., Плавунов Н. Ф., Калинин А. И. и др. Организация "инфарктной сети" в Москве и результаты ее работы за пятилетний период. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(2):288-94.
6. Barbarash OL, Kashaalav VV. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute coronary syndrome in Russia. Kardiologiya. 2014;54(9):79-85. (In Russ.) Барбараш О. Л., Кашталов В. В. Место фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. Кардиология. 2014;54(9):79-85.
7. Artamonova GV, Heraskov VYu, Kryuchkov DV, et al. The approach to organizing care for patients with myocardial infarction is the "Kemerovo model". Kompl probl serdечно-sosudistyh zabol. 2013;1:55-9. (In Russ.) Артамонова Г. В., Херасков В. Ю., Крючков Д. В. и др. Подход к организации помощи больным с инфарктом миокарда — «кемеровская модель». Компл пробл сердечно-сосудистых забол. 2013;1:55-9.
8. Bokeriya LA, Klyuchnikov IV, Chigogidze NA, et al. The effect of time after thrombolytic therapy on the results of coronary artery stenting in patients with myocardial infarction. Byul NCSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2013;6:46-50. (In Russ.) Бокерия Л. А., Ключников И. В., Чигогидзе Н. А. и др. Влияние срока после тромболитической терапии на результаты стентирования коронарных артерий у больных с инфарктом миокарда. Бюл НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013;6:46-50.
9. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Circulation. 2011;124(23):2512-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
11. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343(8893):311-22. doi:10.1016/S0140-6736(94)91161-4.
12. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996 Sep 21;348(9030):771-5. doi:10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
13. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet. 2000;356(9247):2028-30. doi:10.1016/S0140-6736(00)03397-3.
14. Carville S, Harker M, Henderson R, Gray H. Guideline Development Gro Acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 Jul 10;347:f4006. doi:10.1136/bmj.f4006.
15. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2013;61(4):e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
16. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al.; USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nation-wide USIC 2000 Registry. Circulation. 2004;110:1909-15. doi:10.1161/01.CIR.0000143144.82338.36.

17. Murphy SA, Gibson CM, Van de Werf F, et al. Comparison of errors in estimating weight and in dosing of single-bolus tenecteplase with tissue plasminogen activator (TIMI 10B and ASSENT I). *Am J Cardiol.* 2002;90(1):51-4. doi:10.1016/S0002-9149(02)02387-1.
18. Armstrong PW, Zheng Y, Westerhout CM, et al. STREAM investigators. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Am Heart J.* 2015;169(6):890-8.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.011.
19. Lanaro E, Caixeta A, Soares JA, et al. Influence of gender on the risk of death and adverse events in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):510-6. doi:10.1007/s11239-014-1072-7.
20. Bainey KR, Ferguson C, Ibrahim QI, et al. Vital Heart Response Registry Investigators. Impact of reperfusion strategy on aborted myocardial infarction: insights from a large Canadian ST-Elevation Myocardial Infarction Clinical Registry. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1570-5. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.021.
21. Dianati Maleki N, Van de Werf F, Goldstein P, et al. Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Heart.* 2014;100(19):1543-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-306023.
22. Shavadia J, Zheng Y, Dianati Maleki N, et al. Infarct Size, Shock, and Heart Failure: Does Reperfusion Strategy Matter in Early Presenting Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e002049. doi:10.1161/JAHA.115.002049.
23. Bundhun PK, Janoo G, Chen MH. Bleeding events associated with fibrinolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(23):e3877. doi:10.1097/MD.0000000000003877.
24. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci.* 2016;12(6):1181-7. doi:10.5114/aoms.2016.58929.
25. Liu F, Guo Q, Xie G, et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141855. doi:10.1371/journal.pone.0141855.
26. Jaffe R, Halon DA, Karkabi B, et al. Thrombolysis Followed by Early Revascularization: An Effective Reperfusion Strategy in Real World Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction *Cardiology.* 2007;107:329-36. doi:10.1159/000099070.
27. Rashid MK, Guron N, Bernick J, et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):2014-20. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.004.
28. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9). pii:e003508. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003508.
29. Pu J, Ding S, Ge H, et al. EARLY-MYO Investigators. Efficacy and Safety of a Pharmaco-Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation.* 2017;136(16):1462-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582.
30. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638353.
31. Siddiqi TJ, Usman MS, Khan MS, et al. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):542-7. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.057.
32. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *Am Heart J.* 2018;202:89-96. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.017.

## Руда Михаил Яковлевич (13 февраля 1940 — 10 февраля 2019)

Ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Михаил Яковлевич родился 13 февраля 1940г в Москве, в семье врача. В 1963г окончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (переименованном впоследствии в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России) первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением и, в течение многих лет, фактически до последних дней жизни — руководителем отдела неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. Руда М. Я. является автором, организатором и исполнителем целого ряда важнейших исследований и достижений в области неотложной кардиологии: будучи еще совсем молодым специалистом, участвовал в создании первого в мире кардиомонитора, который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST ЭКГ. Вместе с академиком РАН Чазовым Е. И. он стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда. Руда М. Я. принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новых подходов к лечению инфаркта миокарда, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. Руда М. Я. является одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с инфарктом миокарда в 1975г, что было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.

Руда М. Я. одним из первых в СССР и РФ исследовал и внедрял в клиническую практику новые технологии для лечения тяжелых осложненных инфаркта миокарда — отека легких и кардиогенного шока, проводил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных вну-



трисердечных блокад при инфаркте миокарда. Им были предложены, и доказаны преимущества введения тромболитиков на догоспитальном этапе; исследованы, а также внедрены в клиническую практику такие отечественные препараты, как проурокиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов Пв/IIIa тромбоцитов монафрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан Руда М. Я. в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

Руда М. Я. автор более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатские диссертации.

На протяжении последних лет значительное внимание Руда М. Я. уделял работе Общества специалистов по неотложной кардиологии, являясь Председателем правления и Почетным Президентом Общества, Главным редактором журнала “Неотложная кардиология”. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич относится к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, являясь профессионалом высочайшего уровня, обладал глубиной и всесторонней эрудицией — его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, для всех нас.

Память о Михаиле Яковлевиче навсегда останется в сердцах его друзей, коллег и близких.

Редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” скорбит вместе с коллегами М. Я. Руды и выражает искренние соболезнования родным и близким по поводу его кончины.





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2  
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

