

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>

№ 3, 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) 4,074
импакт-фактор (2016) 1,409

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

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

Информация о подписке:
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

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

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 18 3'2019

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

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 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) 4,074
Impact-factor (2016) 1,409

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

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

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

Subscription:
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

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

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.18 3'2019

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

Mamedov M. N. (Moscow)

Editorial board

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

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

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
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Сафарян А. С., Камышова Т. В., Небиеридзе Д. В., Саргсян В. Д.
Роль растительных станолов в первичной профилактике гиперхолестеринемии у пациентов с артериальной гипертензией

Осипова И. В., Стародубова Ю. Н., Антропова О. Н., Полякова И. Г., Борисова Л. В.
Предикторы развития артериальной гипертензии при ревматоидном артрите у женщин

Ишемическая болезнь сердца

Бузуртанова М. Б., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.
Клинико-анатомические особенности миокарда по данным инвазивных и неинвазивных методов исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом

Шахбиева З. Ю., Абдуллаев А. А., Исламова У. А., Абдуллаева А. А.
Результаты холтеровского мониторингирования у пациентов со стенокардией, проживающих в районе бывшего вооруженного конфликта, при лечении сочетанием триметазидина с фабомотизолом

Острый коронарный синдром

Бернс С. А., Захарова В. А., Шмидт Е. А., Лынев В. С., Зверев К. В.
Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Хроническая сердечная недостаточность

Камилова У. К., Расулова З. Д., Закирова Г. А., Тошев Б. Б.
Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Белякова И. С., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С.
Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа

Сахарный диабет

Мехдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н.
Взаимосвязь хронической болезни почек с гликемическим статусом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и лабораторными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Эпидемиология и профилактика

Голованова Е. Д., Титова Н. Е., Филиппова Ю. М., Баженова Д. С.
Заболеваемость долгожителей-ветеранов Смоленской области

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Safaryan A. S., Kamyshova T. V., Nebieridze D. V., Sargsyan V. D.
The role of plant stanols in the primary prevention of hypercholesterolemia in patients with arterial hypertension

Osipova I. V., Starodubova Yu. N., Antropova O. N., Polyakova I. G., Borisova L. V.
Predictors of hypertension in women with rheumatoid arthritis

Ischemic heart disease

Buzurtanova M. B., Didigova R. T., Ugurchieva Z. O., Mardanov B. U., Mamedov M. N.
Clinical and anatomical myocardium features according to invasive and non-invasive examination methods in patients with coronary artery disease in combination with diabetes mellitus

Shakhbieva Z. Yu., Abdullaev A. A., Islamova U. A., Abdullaeva A. A.
Results of Holter monitoring in patients with angina pectoris treated by combination of trimethazidine with fabomotisol in the area of former armed conflict

Acute coronary syndrome

Berns S. A., Zakharova V. A., Shmidt E. A., Lynev V. S., Zverev K. V.
Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes

Chronic heart failure

Kamilova U. K., Rasulova Z. D., Zakirova G. A., Toshev B. B.
Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction

Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Belyakova I. S., Polunina O. S., Tarasochkina D. S.
Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype

Diabetes mellitus

Mehdiyev S. Kh., Mustafaev I. I., Mamedov M. N.
Relationship of chronic kidney disease of the with glycemic status, cardiovascular diseases and laboratory indicators in patients with type 2 diabetes mellitus

Epidemiology and prevention

Golovanova E. D., Titova N. E., Filippova Yu. M., Bazhenova D. S.
The disease incidence of long-lived veterans of the Smolensk region

Разное

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Чистяков В. А.,
Разина А. В., Дударев И. В.

Ремоделирование артерий почек малого
диаметра в прогнозе прогрессирования
тубулоинтерстициального фиброза
при хроническом гломерулонефрите

Напалков Д. А., Соколова А. А., Кондратюк М. Р.,
Кудрявцева А. А., Крупенин П. М., Савков Г. Е.,
Савкова О. Д., Ягофарова С. Ю., Бучнева А. В.,
Кведжи Д. М.

Предикторы развития некардиогенных
синкопальных состояний в молодом возрасте

Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.

Прогнозирование риска развития больших
кардиоваскулярных событий у больных
хронической обструктивной болезнью легких
в сочетании с дисфункцией почек

Мнение по проблеме

Подзолков В. И., Тарзимова А. И.

Антиаритмическая терапия в лечении
фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра

Хрулёв А. Е., Никитина А. А., Хрулёва Н. С.

Специфические факторы риска развития
цереброваскулярных нарушений у пациентов
с хронической болезнью почек в додиализный
период

Обзор

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Подзолкова Н. М.

Менопаузальная гормональная терапия
и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое
или действительное?

Информация

Miscellaneous

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Chistyakov V. A.,
Razina A. V., Dudarev I. V.

Role of remodeling of small diameter kidney arteries
in the prognosis of progression of tubulointerstitial
fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis

Napalkov D. A., Sokolova A. A., Kondratyuk M. R.,
Kudryavtseva A. A., Krupenin P. M., Savkov G. E.,
Savkova O. D., Yagofarova S. Yu., Buchneva A. V.,
Kwedhi J. M.

Predictors of the development of non-cardiogenic
syncope conditions at a young age

Bolotova E. V., Yavlyanskaya V. V., Dudnikova A. V.

Predicting the risk of major cardiovascular events
developing in patients with chronic obstructive
pulmonary disease in combination with renal
dysfunction

Opinion on a problem

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

Antiarrhythmic therapy in the treatment of atrial
fibrillation: yesterday, today, tomorrow

Khrulev A. E., Nikitina A. A., Khruleva N. S.

Specific risk factors for cerebrovascular disorders
in patients with chronic kidney disease
in the pre-dialysis period

Review

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Podzolkova N. M.

Menopausal hormone therapy and heart disease
prevention: desired or valid?

Information

62

69

75

81

88

94

107

Роль растительных станолов в первичной профилактике гиперхолестеринемии у пациентов с артериальной гипертонией

Сафарян А. С., Камышова Т. В., Небиеридзе Д. В., Саргсян В. Д.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения растительных станолов у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и с нарушениями липидного обмена, без клинических проявлений атеросклероза.

Материал и методы. В исследование были включены 40 пациентов — мужчины в возрасте 50-55 лет с эссенциальной АГ 1 степени и с уровнем общего холестерина (ОХС) $>5,0$ ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $>3,0$ ммоль/л. В исследование включали пациентов низкого и среднего рисков; суммарный риск включенных пациентов по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) составил 1-4%. Из исследования исключали пациентов с ишемической болезнью сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза, симптоматической АГ, с активными заболеваниями печени, сахарным диабетом, вторичными дислипидопроteinемиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими постоянной терапии, бронхиальной астмой. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 20 человек. В основной группе пациентам в течение 3 мес. рекомендовали прием растительных станолов (2 табл./сут.) и здоровое питание, в контрольной группе использовали рекомендации по здоровому питанию. Пациентам с повышенным артериальным давлением (АД) назначали антигипертензивную терапию. Оценка липидных показателей: ОХС, ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, проводилась в начале исследования, а также через 3 мес. В начале исследования и через 3 мес. выполняли полноценный врачебный осмотр, регистрацию электрокардиограммы (только в начале исследования), измерение АД. Контроль безопасности препарата проводился определением печеночных ферментов — аспарагиновой, аланиновой трансаминаз, до и после завершения исследования.

Результаты. Пациенты двух групп по основным исходным характеристикам были сопоставимы (липидные показатели, уровень АД). В результате 3-месячного приема растительных станолов в основной группе установлено достоверное снижение ОХС и ХС ЛНП. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,8 \pm 0,32$ ммоль/л,

после лечения — $5,3 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6 \pm 0,26$ ммоль/л, после лечения — $3,3 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,001$). По другим липидным показателям (триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности) достоверных различий не получено. В результате отмечено существенное снижение суммарного риска от 4% до 3,1%. В контрольной группе динамики липидных показателей практически не отмечено. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,7 \pm 0,39$ ммоль/л, после лечения — $5,6 \pm 0,42$ ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6 \pm 0,21$ ммоль/л, после лечения — $3,6 \pm 0,21$ ммоль/л. Различия между основной и контрольной группами в снижении ОХС и ХС ЛНП оказались высоко достоверными ($p < 0,001$). Установлена отличная безопасность применения препарата. В ходе исследования не выявлена динамика печеночных ферментов. Уровень аспарагиновой трансаминазы до лечения в основной группе составил $28,4 \pm 6,54$, после лечения — $29,5 \pm 5,56$; для аланиновой трансаминазы значения составили $32,3 \pm 7,38$ и $33,9 \pm 5,65$ до и после завершения исследования, соответственно.

Заключение. Исследование свидетельствует о высокой эффективности и безопасности препарата. Установлены достоверные снижения двух важнейших показателей липидного обмена — ОХС и ХС ЛНП.

Ключевые слова: стеролы, станолы, холестерин, гиперхолестеринемия, первичная и вторичная профилактика атеросклероза, артериальная гипертония.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):5–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-5-10>

Поступила 28/02-2019

Рецензия получена 28/03-2019

Принята к публикации 03/04-2019



The role of plant stanols in the primary prevention of hypercholesterolemia in patients with arterial hypertension

Safaryan A. S., Kamysheva T. V., Nebieridze D. V., Sargsyan V. D.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the efficacy and safety of plant stanols in patients with arterial hypertension (AH) and disorders of lipid metabolism, without clinical manifestations of atherosclerosis.

Material and methods. The study included 40 patients — men at the age of 50-55 years, with AH (stage 1) and cholesterol above 5,0 mmol/l and LDL cholesterol above 3,0 mmol/l with low and medium risk

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ASafaryan@gnicpm.ru

Тел.: +7 (499) 553-67-90, +7 (903) 971-02-20

[Сафарян А. С.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Камышова Т. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-1241-7116, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Саргсян В. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-3793-7369].

(SCORE — 1-4%). Patients with coronary artery disease and other clinical manifestations of atherosclerosis, secondary hypertension, liver diseases, diabetes mellitus, secondary dyslipoproteinemia, cardiovascular diseases requiring constant therapy, bronchial asthma were excluded from the study. Patients were randomized into 2 groups of 20 people.

In the study group of patients within 3 months received plant stanols (2 tab./day), in the control group — only healthy diet. In addition, patients with high blood pressure received antihypertensive therapy. Assessment of lipid parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) was performed at baseline and after 3 months. At the beginning of the study, after 3 months of the study patients underwent a full medical examination. Safety control of plant stanols was carried out by determination of liver enzymes (aspartic transaminase (AST), alanine transaminase (ALT)), before and after the completion of the study.

Results. Patients of two groups were comparable in baseline characteristics (lipid parameters, blood pressure level). After 3 months of research beginning patients from study group have statistically significant decrease of total cholesterol and LDL cholesterol.

The average level of total cholesterol before treatment was $5,8 \pm 0,32$ mmol/l, and after treatment — $5,3 \pm 0,32$ mmol/l, $p < 0,001$. The average level of LDL cholesterol before treatment was $3,6 \pm 0,26$ mmol/l, and after treatment — $3,3 \pm 0,25$ mmol/l, $p < 0,001$. According to other lipid parameters (HDL cholesterol, triglycerides) significant differences are not obtained. As a result, there was a significant reduction in the total risk from 4% to 3,1%. As for the control group, the dynamics of lipid parameters were practically not observed. For example, the average

level of total cholesterol before treatment was $5,7 \pm 0,39$ mmol/l, and after treatment — $5,6 \pm 0,42$ mmol/l. The average level of LDL cholesterol before treatment was $3,6 \pm 0,21$ mmol/l, and after treatment — $3,6 \pm 0,21$ mmol/l.

The differences between the study and control groups in the reduction of total and LDL cholesterol were highly significant ($p < 0,001$). The study did not reveal the dynamics of liver enzymes. The level of AST before treatment in the study group was $28,4 \pm 6,54$, and after treatment — $29,5 \pm 5,56$. ALT levels were $32,3 \pm 7,38$ and $33,9 \pm 5,65$, before and after the study, respectively.

Conclusion. The study shows the high efficacy and safety of plant stanols. We found a significant decrease of the two most important parameters of lipid metabolism — total cholesterol and LDL cholesterol.

Key words: sterols, stanols, cholesterol, hypercholesterolemia, primary and secondary prevention of atherosclerosis, arterial hypertension.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):5–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-5-10>

Safaryan A. S. ORCID: 0000-0002-6104-8388, Kamyshova T. V. ORCID: 0000-0002-1241-7116, Nebieridze D. V. ORCID: 0000-0002-5265-3164, Sargsyan V. D. ORCID: 0000-0003-3793-7369.

Received: 28/02-2019 **Revision Received:** 28/03-2019 **Accepted:** 03/04-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланиновая трансаминаза, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, ГХС — гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

В настоящее время существенно расширились возможности применения липид-снижающей терапии. Ее рекомендуют не только пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза, но и пациентам без них, с высоким риском их развития.

Вместе с тем, возникают различные проблемы применения статинов, связанные как с врачом, так и с пациентом. Врачи, к примеру, либо не назначают статины, либо назначают их в недостаточных дозах пациентам с ишемической болезнью сердца из-за опасения развития побочных эффектов. Пациентам высокого риска, с одной стороны, врачи еще не привыкли назначать статины лицам без клинических проявлений атеросклероза, с другой стороны, такие пациенты не мотивированы на лечение из-за отсутствия у них клинических проявлений. В этой связи появляется возможность более широкого применения препаратов растительного происхождения, например, фитостеролов. В новых Европейских рекомендациях по атеросклерозу (2016г) [1] отмечена целесообразность применения фитостеролов, которые могут дополнительно на 7-10% снижать уровень липидных показателей.

Своевременное и активное лечение больных с факторами риска и клинически выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой системы относится к числу приоритетных задач современной медицины. Эта терапия с учетом многофакторности

происхождения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) состоит, как правило, из нескольких компонентов.

Коррекция нарушений липидного обмена стала одним из стратегических направлений. Гиперхолестеринемия (ГХС) — один из ключевых факторов прогрессирования атеросклероза, актуальных сегодня. Уровень холестерина (ХС) связан с риском развития ССЗ. Уменьшение содержания общего ХС (ОХС) в крови на 1% приводит к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений также на 1% [2]. Чем раньше начать лечение гиперлипидемии, тем больше вероятность предотвращения развития и прогрессирования ССЗ. Основными препаратами, используемыми при ГХС, являются статины, фибраты.

В последнее время все больше стали привлекать внимание растительные станолы. По структуре они аналогичны холестерину. Если их добавлять в пищу, то они способны снижать уровень ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Если статины и фибраты рекомендовано назначать пациентам с ГХС с умеренным, высоким и очень высоким риском, то фитостеролы можно назначать всем группам пациентов от низкого до очень высокого риска в качестве первичной профилактики в ранней и комплексной терапии. Очень часто при монотерапии статинами не удается достигнуть целевых уровней

ОХС, тогда к терапии можно добавить фитостеролы. На сегодняшний день в рекомендациях по атеросклерозу отмечена целесообразность применения фитостеролов, которые могут дополнительно на 7-10-14% (по разным литературным источникам) снижать уровень липидных показателей.

Растительные стерины и станола — это, так называемые фитостеролы, незначительные по содержанию, но очень важные элементы клеточной оболочки растений. В небольшом количестве они содержатся в некоторых растительных маслах, орехах, зернах, бобах, фруктах и овощах и осуществляют в них ту же функцию, что и ХС у животных организмов и человека [3].

Растительные стеролы и станола имеют свойство снижать всасывание молекул ХС клетками кишечника из его просвета. Однако этот эффект проявляется при потреблении 1,6-2,0 г стеролов и станолов в сут.

Растительные станола обладают свойством снижать уровень ХС в плазме крови за счет снижения атерогенного ХС ЛНП. В докладе III Американской национальной образовательной программы по ХС — NCEP-АТР III (National Cholesterol Education Program (NCEP) — Adult Treatment Panel-III (АТР-III)), указывают на необходимость уделять больше внимания диетической терапии для снижения повышенного уровня ХС ЛНП.

Механизм влияния стеролов и станолов на содержание ХС в крови включает торможение всасывания ХС в кишечнике и увеличение его обратного выхода из энтероцитов. Не полностью выяснены механизмы снижения уровней ОХС, ХС ЛНП в плазме крови эфирами растительных станолов, вводимыми в организм человека с продуктами питания. Однако станола снижают абсорбцию энтероцитами кишечного ХС, имеющего как пищевое, так и билиарное происхождение. Этот процесс снижения абсорбции ХС зависит от ряда процессов: вытеснения станолами молекул ХС из смешанных мицелл в просвете кишечника, например, в тонком кишечнике ХС входит в состав мицелл с желчными кислотами; станола проникают в просвет кишечника и вытесняют молекулы ХС из мицелл. Кроме того, активируется функционирование целого ряда белков-транспортеров ХС в энтероцит и из энтероцита обратно в просвет кишечника; станола, проникшие в энтероциты, активируют белки-транспортеры ХС из энтероцита обратно в просвет кишечника и дальнейшее его выведение с содержимым кишечника из организма. Т.к. станола минимально абсорбируются, то они сохраняют свою эффективность по снижению абсорбции ХС в течение долгого времени [4]. В связи с этим, использование станолов для снижения уровня ХС в крови, учитывая и то, что, эффект поддерживается в течение длительного времени, является еще одним пер-

спективным методом в плане профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом.

При использовании станолов в дозе от 0,8 до 4,2 г/сут., снижение уровня ХС ЛНП варьировало от 3% до 25% [2]. Это оптимальная доза для достижения необходимого уровня ХС ЛНП, чтоб замедлить прогрессирование атеросклероза.

Эфиры растительных станолов безопасны. Они хорошо переносятся без побочных эффектов, это доказано многочисленными исследованиями. Одна из причин этого заключается в том, что растительные станола минимально абсорбируются в кишечнике: средняя абсорбция поступившего в кишечник ХС составляет 50%, абсорбция ситостерола ~0,5%, а ситостанола ~0,04%, т.е. меньше, чем ХС в 1250 раз [5-7]. Если использовать продукты, обогащенные стеролами и станолами, это внесет дополнительный вклад в немедикаментозное лечение ГХС [8].

Комбинация станолов со статинами. Статины ингибируют синтез ХС, приводя к снижению его количества в гепатоцитах. Это увеличивает количество и активность ЛНП-рецепторов на печеночной клетке, которые захватывают из кровотока ЛНП, содержащие наибольшую часть ХС плазмы крови. Тем самым уровень ХС ЛНП в плазме крови снижается. Станола действуют на абсорбцию ХС в кишечнике, снижая ее.

В 2000г было проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование [9], включившее 167 человек >20 лет, которые в связи с ГХС 90 сут. перед основным исследованием находились на стабильном лечении одним из статинов: аторвастатином, правастатином, симвастатином или ловастатином. Однако уровень ХС ЛНП у них оставался >3,4 ммоль/л. После чего группу из 167 человек рандомизировали на 2 части и в одной из них к терапии был добавлен станол в дозе 3 г/сут. в течение 8 нед., другая группа не получала станол. Уже через 2 нед. совместного применения статина и станол наступило дополнительное к эффекту статина снижение ХС ЛНП на 16%, а через 4 и 8 нед. дополнительное снижение ХС ЛНП достигло 17% [5].

Известно, что в среднем удвоение дозы статина ведет к увеличению эффекта по снижению ХС ЛНП на 6%, а добавление растительных станолов в дозе до 3 г/сут., как оказалось, ведет к снижению ХС ЛНП большему, чем двукратное удвоение дозы статина.

Агентство по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA — Food and Drug Administration) присвоило эфирам растительных станолов официальный статус безопасных веществ (GRAS). Более того, FDA выдвинуло предположение, что эфиры растительных стеролов/станолов могут снижать риск коронарной болезни сердца (Federal Register of

September 8, 2000 [65 FR 54686]). Научный Комитет Европейского Союза рекомендовал продукты, содержащие станола, для использования в здоровом питании. Рекомендуемое ежедневное потребление станолов составляет от 1 до 3 г/сут. [5].

При исследовании эффектов потребления с функциональными продуктами 3 г станолов в сут. группой больных сахарным диабетом 2 типа с ГХС, было обнаружено, что уровни ОХС и ХС ЛНП достоверно снижаются на 6% и 9,3%, соответственно. При этом уровни ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и апо В тоже снизились на 12% и 6%, соответственно, тогда как уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) увеличился на 11% [10]. Таким образом, станола у людей со специфическими дислипидемиями, связанными с инсулинорезистентностью тканей, прежде всего, при сахарном диабете 2 типа, не только снижают уровни ОХС и ХС ЛНП, как это имеет место при первичной ГХС, но и нормализуют другие атерогенные мишени: снижают уровень ЛОНП — предшественников ЛНП и основного их апо В наряду с повышением антиатерогенного показателя — ХС ЛВП.

В Амстердаме проводилось двойное слепое исследование по применению растительных станолов у 42 детей в возрасте 7–12 лет с семейной ГХС. Детям давали 500 мл низкокалорийного йогурта, обогащенного 2,0 г растительных станолов или 500 мл аналогичного йогурта + плацебо в течение 4-недельных курсов с 6-недельным перерывом. Изучалось влияние на уровень липидов в плазме и функцию эндотелия. Ежедневный прием 2,0 г станолов достоверно снижал ОХС на 7,5% и ХС ЛНП на 9,5% по сравнению с группой плацебо [2].

Получено большое количество результатов, после проведения крупных плацебо-контролируемых исследований об эффективности использования стеролов и станолов в плане снижения уровней ОХС и ХС ЛНП [11–14].

В России разработан препарат ситопрен (производитель ООО “Витамер”) — биологически активная добавка, полученная из натуральных компонентов хвои (пихтовый экстракт, обладающий высокой биологической активностью), содержащая фитостеролы — бета-ситостерин и полипренолы, химическая структура которого позволяет оказывать гиполипидемический эффект за счет снижения всасывания ХС в кишечнике и подавления синтеза эндогенного ХС. Пищевой компонент препарата, имеет свойства абсорбировать ХС-содержащие липопротеидные частицы и транспортировать их из кровотока в энтероциты, наряду с чем увеличивается обратный выход апо В содержащих липопротеинов из энтероцитов, переходя сначала в лимфу, а затем в кровоток, что способствует снижению уровня в плазме крови ХС и содержащих его ЛПН, т.е. снижает ГХС.

Авторами было проведено небольшое рандомизированное исследование, открытое, сравнительное в двух группах, целью которого было оценить эффективность и переносимость применения препарата у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени и ГХС, не получающих гиполипидемическую терапию.

Критериями включения в исследование были: наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании; мужской пол; возраст ≥ 50 –60 лет; эссенциальная АГ 1 степени; умеренная ГХС, пациенты, не получающие гиполипидемическую терапию.

Критериями исключения были: АГ ≥ 2 степени; вторичные формы АГ, ССЗ, связанные с атеросклерозом; вторичные дислипидемии, сахарный диабет 1 и 2 типов; тяжелые нарушения ритма; хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов (NYHA); прием лекарственных средств, способных повлиять на результаты исследования; известная повышенная чувствительность или противопоказания к назначению исследуемых препаратов; клинически значимые поражения печени, почек; серьезные сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами.

В исследование были включены 40 мужчин с умеренной АГ и ГХС, умеренным риском (суммарный риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) ≥ 1 и $< 5\%$), которые были разделены на 2 группы по 20 человек: основную и контрольную.

Исходно обе группы были сопоставимы по основным характеристикам и изучаемым показателям. Возраст больных колебался от 50 до 60 лет. Средний возраст в основной группе составил 55 лет, в контрольной группе — 54,9 лет. Суммарный риск по шкале SCORE составил в основной группе 4%, в контрольной группе — 3,9%.

В основной группе пациенты получали терапию растительными станолами в дозе 520 мг/сут. и диетические рекомендации по питанию, а в контрольной группе пациентам давали диетические рекомендации по питанию. Титрация дозы не предполагалась.

Продолжительность терапии составила 3 мес. Пациенты приходили на визит 2 раза: до лечения, когда им назначали терапию и после лечения, через 3 мес.

При необходимости, корректировали антигипертензивную терапию, для достижения целевого уровня артериального давления (АД).

Для всех пациентов, включенных в исследование, учитывались следующие показатели: возраст, пол, наличие факторов риска развития ССЗ, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Проводили физикальное обследование, измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха, трех-

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра
и печеночных ферментов в основной и контрольной группах

Параметры	Контрольная группа (n=20) до лечения	Основная группа (n=20) до лечения	Контрольная группа (n=20) после лечения	Основная группа (n=20) после лечения	p
ОХС	5,7±0,39	5,8±0,32	5,6±0,42	5,3±0,32	0,001
ХС ЛВП	1,1±0,15	1,0±0,15	1,1±0,11	1,0±0,25	нд
ХС ЛНП	3,6±0,21	3,6±0,26	3,6±0,21	3,3±0,25	0,01
ТГ	2,0±0,35	1,8±0,32	2,1±0,31	1,9±0,31	0,01
АСТ	27,7±5,28	28,4±6,54	28,5±4,59	29,5±5,56	нд
АЛТ	32,8±5,91	32,3±7,38	32,8±4,00	33,9±5,65	нд

Примечание: нд — недостаточно.

кратно, с интервалом в 1-2 мин и расчетом среднего. Регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях на первом визите. Из биохимических показателей контролировали уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, триглицериды (ТГ), глюкозы, аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ).

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 40 пациентов. Исследование полностью завершили все 40 человек.

Пациенты двух групп по основным исходным характеристикам (липидные показатели, уровень АД) были сопоставимы.

На фоне назначенной антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня АД. Показатели систолического АД снизились от 140,1 до 128,2 мм рт.ст. ($p<0,001$) в контрольной группе и от 139 до 127 мм рт.ст. ($p<0,001$) в основной группе. Показатели диастолического АД снизились от 91,8 до 83,9 мм рт.ст. ($p<0,001$) в контрольной группе и от 91,4 до 82,6 мм рт.ст. в основной группе.

Уровни глюкозы и печеночных ферментов АСТ, АЛТ в обеих группах достоверно не изменились.

На фоне лечения препаратом в основной группе показатели ОХС и ХС ЛНП достоверно снизились (таблица 1), в то время как в контрольной группе достоверного снижения этих показателей не наблюдалось.

В результате 3-месячного приема препарата в основной группе установлено достоверное снижение ОХС и ХС ЛНП.

Так, средний уровень ОХС до лечения составил $5,8\pm0,32$ ммоль/л, а после лечения $5,3\pm0,32$ ммоль/л ($p<0,001$).

Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6\pm0,26$ ммоль/л, а после лечения — $3,3\pm0,25$ ммоль/л ($p<0,001$). По другим липидным показателям (ТГ и ХС ЛВП) достоверных различий не получено. В результате отмечено существенное снижение суммарного риска по шкале SCORE от 4% до 3,1%.

В контрольной группе динамики липидных показателей практически не отмечено. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,7\pm0,39$ ммоль/л, а после лечения — $5,6\pm0,42$ ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6\pm0,21$ ммоль/л, а после лечения — $3,6\pm0,21$ ммоль/л.

Различия между основной и контрольной группами в снижении ОХС и ХС ЛНП оказались высоко достоверными ($p<0,001$). Установлена отличная безопасность применения препарата. В ходе исследования не выявлена динамика печеночных ферментов. Так, уровень АСТ, до лечения в основной группе составил $28,4\pm6,54$, а после лечения — $29,5\pm5,56$. Соответствующие значения для АЛТ составили $32,3\pm7,38$ и $33,9\pm5,65$ до и после завершения исследования, соответственно.

Несмотря на то, что согласно литературе средние суточные дозы станолов, которые снижали уровень ОХС и ХС ЛНП, составляли от 0,8 до 4,2 г/сут., в исследовании пациенты получали 0,52 г/сут. препарата и на этом фоне показатели ОХС снизились на 7%, а показатели ХС ЛНП на 8%. В контрольной группе снижение ОХС составило 2%, а показатели ХС ЛНП не изменились.

Исходя из вышесказанного, препарат улучшил липидные показатели по сравнению с контрольной группой. Открываются широкие перспективы применения растительных станолов у различных групп пациентов; его применение возможно как при первичной, так и при вторичной профилактике ССЗ. Врачам проще будет убедить пациентов среднего и высокого риска (первичная профилактика) принимать растительные станолы, чем статины. Пациентам же с клиническими проявлениями атеросклероза, требующим высоких доз статинов, можно будет снижать их дозы при назначении в комбинации с растительными станолами за счет дополнительного снижения липидных показателей. К тому же, он оказался достаточно безопасным, т.к. не отмечалось побочных эффектов, пациенты легко переносили прием препарата, в биохимическом анализе крови не отмечалось динамики в содержании ферментов АЛТ и АСТ.

Медикаментозная терапия статинами, ее эффективность усиливается за счет дополнительного лечебного воздействия изменения образа жизни, включая диету. Для снижения ХС ЛНП необходимо уменьшить употребление насыщенных жиров <7% от общей калорийности пищи, а также употреблять растительные станола и стеролы и продукты их содержащие. Есть четкие рекомендации по изменению привычек питания и образа жизни, которые приводят к снижению ХС в сыворотке крови, приведенные в Американской национальной образовательной программе по ХС. Там же приводятся данные о связи здорового питания с уменьшением развития риска сердечно-сосудистых осложнений [15]. Получены данные о положительном действии стерина на стенку артерий. Показано, что использование в пищу растительных станолов и стеролов улучшает эндотелиальную функцию [16].

Литература/References

1. ESC_EAS_Guidelines_for_the_Management_of_Dyslipidaemias_RUS_2016. Russian Journal of Cardiology. 2017;5:1-145. (In Russ.) Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;5:1-145. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
2. Doshchitsyn VL. The use of esters of plant apparatus for the prevention and treatment of atherosclerosis (Berlin, October 2006). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(1):122-4. (In Russ.) Дошицын В.Л. Использование эфиров растительных станолов для профилактики и лечения атеросклероза (по материалам международного симпозиума "Сердце и разум". Берлин, октябрь 2006г). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):122-4.
3. Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc. 1978;73:39-47.
4. Miettinen TA, Puska P, Gylling P, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med. 1995;333:1308-12. doi:10.1056/NEJM199511163332002.
5. Perova NV. To reduce blood cholesterol and the risk of cardiovascular diseases in different groups of people. Journal Difficult Patient. 2006;11:33-7. (In Russ.) Перова Н.В. Использование станолов, входящих в состав функциональных продуктов Бенеколь, для снижения уровня холестерина в крови и риска сердечно-сосудистых заболеваний у различных групп людей. Трудный пациент. 2006;11:33-7.
6. Ostlund RE. Phytosterols in human nutrition. Annu Rev Nutr. 2002;22:533-49. doi:10.1146/annurev.nutr.22.020702.075220.
7. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels Review. Mayo Clin Proc. 2003;78:965-78. doi.org/10.4065/78.8.965.
8. Perova NV. Possibilities and effects of the use of esters of plant stanols in the non-drug prevention of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(6):108-15. (In Russ.) Перова Н.В. Возможности и эффекты применения эфиров растительных станолов в немедикаментозной

Заключение

Многочисленные данные, полученные в международных исследованиях, дают основание полагать, что для профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом, как первичной, так и вторичной, могут быть использованы продукты, обогащенные стеролами и станолами. А появление препаратов, содержащих стеролы и станола, может являться дополнительным звеном, облегчающим лечение и профилактику ГХС. Плюсом является и то, что в данном случае можно иметь более точное представление о том, насколько снижается ХС в конкретной дозе и регулировать количество применяемого препарата.

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

- профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(6):108-15.
9. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol. 2000;86:46-52. doi:10.1016/S0002-9149(00)00976-0.
10. Hellikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, et al. Comparison of the effects of plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low-fat diet. Eur J Clin Nutr. 2000;54:715-25. doi:10.1038/sj.ejcn.1601083.
11. Francisco J, Sanchez-Muniz, Kevin C, et al. Serum lipid and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype / J. Nutr. 2009;139:13-9. doi:10.3945/jn.108.090969.
12. Silbernagel G, Rentier W, Landl E, et al. The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. Lipid RES. 2009;50:334-41. doi:10.1194/jlr.P800013-JLR200.
13. Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDLcholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. Eur. J. Nutr. 2008;47:32-9. doi:10.1007/s00394-007-0693-4.
14. Hucieva MA, Perova NV. Randomized study of "functional" foods enriched with plant sterols and stanols: efficiency in the correction of dyslipidemias Atherosclerosis. 2014;10(2):5-14. (In Russ.) Хучиева М.А., Перова Н.В. Рандомизированные исследования "функциональных" продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами: эффективность в коррекции дислипидемий Атеросклероз. 2014;10(2):5-14.
15. Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. Am J Cardiol. 2001;88(2):23-7. doi:10.1016/S0002-9149(01)01931-2.
16. De Jong A, Plat J, Hoeks AP, Mensink RP. WO1- OR-3 effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on endothelial function and arterial stiffness in patients on statin treatment. Atherosclerosis. 2007;8:1. doi:10.1017/S0007114508116300.

Предикторы развития артериальной гипертензии при ревматоидном артрите у женщин

Осипова И. В.¹, Стародубова Ю. Н.^{1,2}, Антропова О. Н.¹, Полякова И. Г.¹, Борисова Л. В.¹
¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. Барнаул; ²КГБУЗ
 Городская больница № 4. Барнаул, Россия

Цель. Определить совокупность значимых факторов риска (ФР) формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследовании участвовали 2 группы пациентов с РА: 1-я группа с АГ (n=162), 2-я — без АГ (n=61). Клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациенток, определение болезнью-опосредованных ФР сердечно-сосудистых заболеваний при РА проводились по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (АРР, 2017) и Российского кардиологического общества (РКО, 2017). Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВСПС) проводилось по модифицированной методике R. J. Henkin. Внутренние среды организма анализировали с помощью биоимпедансметра, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (K/DOQI, 2002). При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica 10.0. Для выявления связи между ФР и развитием АГ применяли логит-регрессионный анализ.

Результаты. Предикторами развития АГ при РА являются: возраст >55 лет (p=0,001), ранняя менопауза (p=0,001), повышение общего холестерина (p=0,001), прием преднизолона >10 мг/сут. (p=0,001), ранний семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (p=0,01), снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,01), высокий ПВСПС (p=0,01), нерациональное питание (p=0,01), патология беременности (p=0,01), высокая активность воспалительного процесса (p=0,01), психосоциальные факторы (стресс, тревога, депрессия) (p=0,01), ожирение (p=0,01), длительность РА

>10 лет (p=0,01). При РА и АГ солечувствительных пациенток в 2 раза больше, чем с РА и без АГ (87% и 48%, соответственно). При снижении натрийуреза наблюдалось увеличение содержания жидкости в организме, что предполагает наличие объем-зависимой АГ.

Заключение. В результате исследования показали значимость определения комплекса предикторов: кардиометаболических, гендерных, психосоциальных, болезнью-опосредованных, почечных. Отмечена важность исследования ПВСПС при РА. Знание предикторов АГ позволит создать индивидуально обоснованные рекомендации по коррекции модифицированных ФР и назначению патогенетической терапии у женщин с РА. Проведенное исследование позволит оптимизировать процесс диспансерного наблюдения за этой категорией пациенток и снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, солечувствительность, ревматоидный артрит, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):11–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-11-17>

Поступила 04/09-2018

Рецензия получена 20/11-2018

Принята к публикации 23/11-2018



Predictors of hypertension in women with rheumatoid arthritis

Osipova I. V.¹, Starodubova Yu. N.^{1,2}, Antropova O. N.¹, Polyakova I. G.¹, Borisova L. V.¹
¹Altai State Medical University. Barnaul; ²City Hospital № 4. Barnaul, Russia

Aim. To determine the set of significant risk factors for arterial hypertension (AH) in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included two groups of patients with RA: group 1 — women with AH (n=162), group 2 women without AH (n=61). Clinical, laboratory, instrumental examination of patients and determination of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) in RA were provided according to Association of Rheumatologists of Russia (ARR 2017) and the Russian Society of Cardiology (RSC, 2017) guidelines. Salt taste sensitivity threshold (STST) was studied with R. J. Henkin's modified method. The analysis of the internal body fluids was made with bioimpedance analysis. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated with MDRD equation (K/DOQI, 2002). Statistical data were obtained with "Statistica 10" software. Logit regression analysis was used to identify the correlation between RF and AH.

Results. The predictors of AH in RA were: age over 55 years (p=0,001), early menopause (p=0,001), increased total blood cholesterol (p=0,001), prednisolone intake more than 10 mg/day (p=0,001), early family history of CVD (p=0,01), decreased GFR less than 60 ml/min/1,73 m² (p=0,01), high STST (p=0,01), unbalanced nutrition (p=0,01), pregnancy pathology (p=0,01), high activity of the inflammatory process (p=0,01), psychosocial factors (stress, anxiety, depression) (p=0,01), obesity (p=0,01), duration of RA more than 10 years (p=0,01). There were 2 times more salt-sensitive patients among women with RA and AH than those with RA and without AH (87 and 48%, respectively). Increased fluid in the body was observed with decreased natriuresis; it implied the presence of volume-dependent hypertension (VDH).

Conclusion. The study demonstrated the significance of determining the set of predictors such as cardiometabolic, gender, psychosocial,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 940-77-31

e-mail: ulastar@bk.ru

[Осипова И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, главный специалист по медицинской профилактике Алтайского края, ORCID: 0000-0001-9998-5409, Стародубова Ю. Н. — аспирант кафедры, городской ревматолог, ORCID: 0000-0002-9992-4953, Антропова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Полякова И. Г. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5575-2451, Борисова Л. В. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-1862-6258].

disease-mediated, renal ones. The importance of STST in RA is evident. The information about AH predictors allows to create individual recommendations to correct modifiable RF and prescribe therapy for women with RA. The conducted research will enable to optimize the follow-up process of the patients and reduce the mortality from cardiovascular complications.

Key words: hypertension, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, salt sensitivity, rheumatoid arthritis, risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):11-17
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-11-17

Osipova I. V. ORCID: 0000-0001-9998-5409, Starodubova Yu. N. ORCID: 0000-0002-9992-4953, Antropova O. N. ORCID: 0000-0002-6233-7202, Polyakova I. G. ORCID: 0000-0001-5575-2451, Borisova L. V. ORCID: 0000-0003-1862-6258.

Received: 04/09-2018 **Revision Received:** 20/11-2018 **Accepted:** 23/11-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГКС — глюкокортикостероиды, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности поваренной соли, ПС — поваренная соль, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, DAS28 — Disease Activity Score Calculator for RA (индекс активности ревматоидного артрита), HADS — The hospital Anxiety and Depression Scale (шкала тревоги и депрессии), T/HADSD — уровень тревоги/депрессии.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Распространенность АГ в России составляет 39,3% среди населения в целом; у респондентов без сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 33,6, средний возраст больных — 57,9 лет. АГ самая часто встречающаяся коморбидная патология при ревматоидном артрите (РА) и варьирует от 18% до 70,5% [1]. По данным НИИР РАМН, у больных РА АГ встречается в 37% случаев, что в 1,5 раза чаще, чем у лиц без ревматических заболеваний (23%) [2]. По другим данным, АГ у женщин с РА в возрасте 40-75 лет встречается чаще (46,77%), чем у мужчин с РА — 34,95%, при этом у мужчин и женщин до 40 лет АГ не зависит от наличия РА [3]. Большинство исследований указывают на мультифакторальный генез АГ при РА, обусловленный традиционными факторами риска (ФР), системным воспалением, фармакотерапией. Сложность интерпретации ФР, относящихся к стилю жизни, зачастую недооценивается и оставляет их в стороне от повседневных схем лечения. С позиции профилактики поражения органов-мишеней важнейшим ФР АГ является повышенное потребление поваренной соли (ПС), что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и поражению почек. Роль почек в патогенезе АГ показана в работах Guyton AC, et al. (2005), который впервые предположил, что феномен прессорного натрийуреза является физиологическим защитным механизмом, регулирующим системное артериальное давление (АД) на уровне, необходимом для поддержания нормального баланса натрия в организме [4]. При повышенном потреблении натрия хлорида требуются более высокие повышение АД для поддержания адекватной экскреции натрия. Солечувствительность при АГ связана с нарушением баланса систем, стимулирующих натрийурез — система натрийуретических факторов, кининовая система почек, и тормозящих его — ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатoadреналовая системы, анти-

диуретический гормон, вазопрессин, адренокортикотропный гормон, что способствует дальнейшему повышению АД и более быстрому прогрессированию заболевания [5]. Рядом авторов опубликованы результаты исследования по влиянию повышенного потребления ПС на развитие иммуно-воспалительного процесса при РА через активацию интерлейкина-17 [6, 7]. Взаимосвязь солечувствительности и иммунного воспаления при РА в настоящее время изучена недостаточно, результаты неоднозначны, что требует дальнейшего исследования.

Потребление ПС при разных нозологических формах остается мало изученной. Практически не известны особенности порога вкусовой чувствительности ПС (ПВЧПС) у женщин с РА, что и явилось новизной настоящего исследования. Изучение этой проблемы позволит оптимизировать мероприятия по немедикаментозной коррекции АГ с позиции персонализированного подхода и разработки профилактических мероприятий с учетом модификации имеющихся ФР.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Городского ревматологического кабинета КГБУЗ ГБ № 4 г. Барнаула в период 2015-2017 гг. В исследование включены женщины с РА (n=223) в возрасте 18-75 лет. Средний возраст 55,3±6,8 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию АГ: 1 группа с АГ (n=162), средний возраст 55,4±3,6, 2-я — без АГ (n=61), средний возраст 50,1±4,7 лет. Таким образом, АГ встречалась у пациенток часто (72%), что не противоречит результатам исследования, проводимого ранее [8]. Все пациентки в качестве симптоматической терапии РА, ситуационно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, что не имело статистически значимых различий. В 1-ой группе глюкокортикостероиды принимали женщины чаще, и доза была выше на ~5 мг/сут., чем во 2-ой — 28%; 14,9±2,5 мг/сут. и 16%; 10,1±0,6 мг/сут., соответственно (p<0,05). Базисное противовоспалительное лечение включало прием метотрексата в дозе 10-15 мг/нед.: 1-я — 78% (n=126), 2-я — 76% (n=46) пациенток (p>0,05). В качестве моно- или комбинированной терапии принимали: лефлуномид, сульфасала-

зин, гидроксихлорохин: в 1 — 22% (n=38), во 2 — 24% (n=15) группах пациенток (p>0,05). Среди обследуемых больных принимающих генно-инженерные биологические препараты не было.

Антигипертензивная терапия включала комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензина II с диуретиками, антагонистами кальция и бета-адреноблокаторами у всех пациенток с АГ.

Диагноз АГ подтвержден на основании рекомендаций, разработанных Европейским обществом гипертензии и Европейским кардиологическим обществом (ESH/ESC 2013г).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз РА на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010г (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism — Американская коллегия ревматологов/Европейская антиревматическая лига), женский пол, наличие информированного согласия. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беременность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 44 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$).

Оценка ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводилась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) по кардиоваскулярной профилактике (2017) [9].

Клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациенток, определение болезней-опосредованных ФР ССЗ при РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (АРР, 2017). Активности РА оценивали с использованием индекса активности ревматоидного артрита — DAS28 (Disease Activity Score Calculator for RA) (шкала 2,6-3,2; средняя 3,2-5,1; высокая >5,1), включающего 4 параметра: число воспаленных суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (мм) и показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Антропометрические измерения включали: определение роста, массы тела, индекса массы тела по Кетле ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$). При окружности талии $\geq 88 \text{ см}$, диагностировано абдоминальное ожирение (АО). Психосоциальные ФР изучались с использованием стандартизированных опросников: шкала самооценки уровня психосоциального стресса Ридера (в баллах: 1,0-2 — высокий; 2,01-3 — средний; 3,01-4 — низкий) [12]; шкала HADS тревоги и депрессии (<8 баллов — норма, 8-10 баллов — субклиническая тревога и депрессия, ≥ 11 баллов — клинически значимая тревога, депрессия) [9].

ПВЧПС изучали по модифицированной методике R. J. Henkin. Для тестирования применяли набор тест-полосок на основе 3-х разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях 0,04%; 0,16% и 1,28%. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус указанного раствора [10, 11]. При среднем и высоком ПВЧПС пациентки считались солечувствительными.

Уровень потребления ПС оценивали по утренней экскреции натрия в моче [12]. В качестве контроля уровня потребления ПС пациентками в утренней порции мочи определялся уровень натрия и креатинина.

Анализ внутренних сред организма (процентное соотношение воды, мышечной и жировой ткани) производился с помощью биоимпедансметра с программным обеспечением ABC — 01 “Медасс”. Методика стандартизирована в центре “Здоровья” КГБУЗ ГБ № 4 г. Барнаула.

Изучение функционального состояния почек включало общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение СКФ по формуле MDRD (K/DOQI, 2002). Снижение СКФ <60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ расценивали как ХБП.

Структурные изменения оценивались по данным ультразвукового исследования на аппарате Samsung WS80A, “Корея”.

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя пакет программ Statistica 10.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего значения признака (M) и среднего квадратичного отклонения (m). Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Сравнение независимых групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Между количественными признаками взаимосвязь изучалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, т.к. большинство количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Для выявления связи между ФР и развитием АГ применялся логит-регрессионный анализ.

Результаты

При определении частоты распространения изучаемых ФР в группах (таблица 1), было отмечено, что у пациенток 1 группы чаще встречаются: нерациональное питание, АО, снижение физической активности, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, повышение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), курение, ранняя менопауза ($p < 0,05$). При сочетании АГ и РА более высокие показатели АО ($p = 0,04$), уровня тревоги ($p = 0,04$), стресса ($p = 0,04$), депрессии ($p = 0,001$), уровня ОХС ($p = 0,01$) и ХС ЛНП ($p = 0,02$), на 3 года раньше начало менопаузы ($p = 0,02$), возраст пациенток > на ~5 лет ($p = 0,04$).

Выявлено (таблица 2), что в 1 группе показатели воспалительной активности: СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28, встречаются чаще и уровень их выше $p < 0,05$. В 1 группе пациентки принимали преднизолон в ~2 раза чаще (28% и 16%), и доза была выше на 5 мг по сравнению со 2 группой — $14,9 \pm 2,5$ и $10,1 \pm 0,6 \text{ мг}$, соответственно ($p < 0,05$).

Нарушение функционального состояния почек (таблица 3) имело место у 57% пациенток 1 группы (n=92), 2 у 34% (n=21). В 1 группе среднее значение

Таблица 1

Значимые отличия ФР в группах

Фактор	Группа 1 (n=162)	Группа 2 (n=61)	p
АО см, М±m	90,1±2,5	88,1±1,1	0,04
АО, % (абс.)	85 (137)	70 (44)	0,05
Шкала Ридера, баллы: высокий/средний М±m	1,5±0,2/2,6±0,1	1,2±0,1/2,1±0,1	0,05/0,05
HADS Т, баллы: субклинически/клинически выраженная М±m	8,7±0,2/15,1±0,2	8,0±0,3/12,1±0,1	0,04/0,04
HADS Д, баллы: субклинически/клинически выраженная М±m	8,5±0,1/12,1±0,3	7,9±0,2/11,0±0,1	0,04/0,04
Нерациональное питание, % (абс.)	92 (149)	74 (46)	0,02
Снижение физической активности, % (абс.)	90 (146)	75 (47)	0,01
Семейный анамнез ранних ССЗ, % (абс.)	75 (122)	58 (36)	0,001
Курение, % (абс.)	5 (8)	2 (1)	0,06
Возраст лет, М±m	55,4±3,6	50,1±4,7	0,04
ОХС, % (абс.)	69 (112)	39 (24)	0,001
ОХС ммоль/л, М±m	6,9±1,5	5,3±1,2	0,01
ХС ЛНП, % (абс.)	52 (84)	44 (27)	0,02
ХС ЛНП ммоль/л, М±m	4,0±1,1	2,9±0,7	0,02
Ранняя менопауза, % (абс.)	59 (96)	31 (19)	0,001
Ранняя менопауза (<45 лет), М±m	41,±1,1	44,3±1,5	0,02

Таблица 2

Сравнительная характеристика болезней-опосредованных ФР в группах

Фактор	Группа 1 (n=162)		Группа 2 (n=61)		p	
	% (абс.)	М±m	% (абс.)	М±m	%	М±m
СРБ, мг/л	75 (122)	36,0±6,1	65 (40)	20,1±4,3	0,01*	0,001*
ФГ, мг/л	66 (107)	6,3±1,9	63 (39)	5,9±1,2	0,5	0,06
СОЭ, мм/ч	82 (132)	55,2±9,1	72 (45)	42,1±5,3	0,04*	0,03*
РФ, мг/л	70 (113)	98,4±5,3	50 (31)	51,1±2,7	0,001*	0,001*
АЦЦП, ед./мл	55 (89)	4,9±1,2	45 (28)	3,4±1,5	0,01*	0,04*
DAS28, баллы						
— низкая	3 (5)	2,5±1,7	19 (12)	2,6±1,5	0,1	0,5
— умеренная	19 (30)	4,3±1,6	15 (9)	3,1±1,7	0,05*	0,05*
— высокая	78 (127)	6,7±0,4	66 (41)	5,2±0,5	0,02*	0,03*
Прием преднизолона, мг	28 (46)	14,9±2,5	16 (10)	10,1±0,6	0,001*	0,04*
Длительность РА, год	63 (102)	10,2±0,8	38 (23)	6,9±0,0	0,0001*	0,01*

Примечание: * — p — достоверные результаты. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 3

СКФ в группах (K/DOQI, 2002)

СКФ, мл/мин 1,73 м ²	Группа 1 (n=162)		Группа 2 (n=61)		p	
	% (абс.)	М±m	% (абс.)	М±m	%	М±m
>90	43 (70)	96,0±0,1	66 (40)	98,1±0,1	0,1	0,6
60-90	39 (63)	65,2±0,2	29 (18)	85,5±0,3	0,01*	0,01*
45-59	18 (29)	49,1±0,2	5 (3)	57,1±0,6	0,01*	0,04*

Примечание: * — p — достоверные результаты.

СКФ < на 10 мл/мин 1,73 м², чем у пациенток 2 группы с ХБП (p<0,05).

При анализе ПВЧПС выявлено, что у женщин (рисунок 1) с АГ высокий и средний уровни встречались почти в 2 раза чаще — 1 группа — 87%, 2 — 48%, соответственно (p<0,05). Низкий ПВЧПВ в 1 группе у 12%, 2 — 52%, что не имело статистической значимости.

Выделение натрия с мочой у женщин с АГ и РА (рисунок 2): <100 ммоль/л — 23%, 100-200 ммоль/л —

42%, >200 ммоль/л — 35%; без АГ: <100 ммоль/л — 11%, 100-200 ммоль/л — 30%, >200 ммоль/л — 59% пациенток. Снижение выделения натрия в 1 группе <100 ммоль/л сопровождалось задержкой жидкости (по данным биоимпедансометрии) на 9,2 кг больше, чем во 2, при натрийурезе 100-200 ммоль/л на 1,5 кг больше (p<0,05), при натрийурезе >200 ммоль/л значимых различий не было в содержании жидкости в организме. По данным корреляционного анализа (рисунок 3), была выявлена обратная зависи-

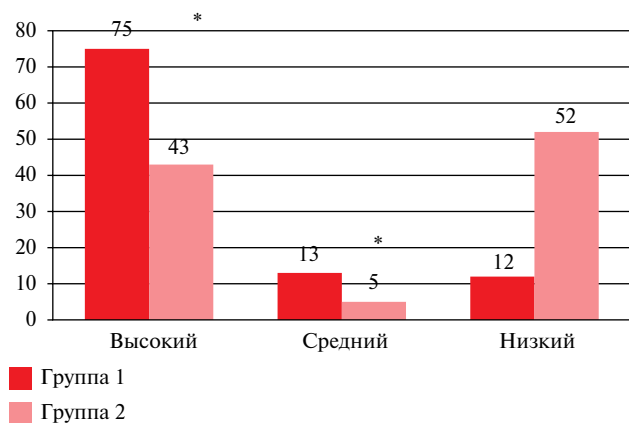


Рис. 1 Уровни солечувствительности в группах (%).
Примечание: * — p — достоверные результаты.

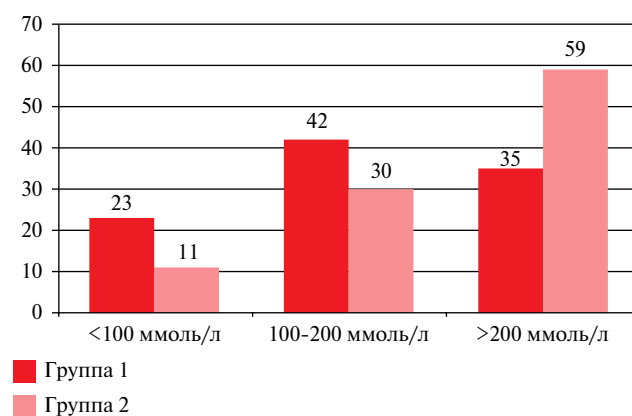


Рис. 2 Натрийурез в группах (%).

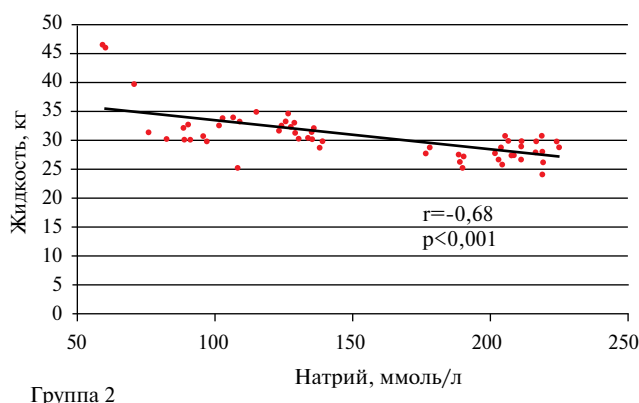
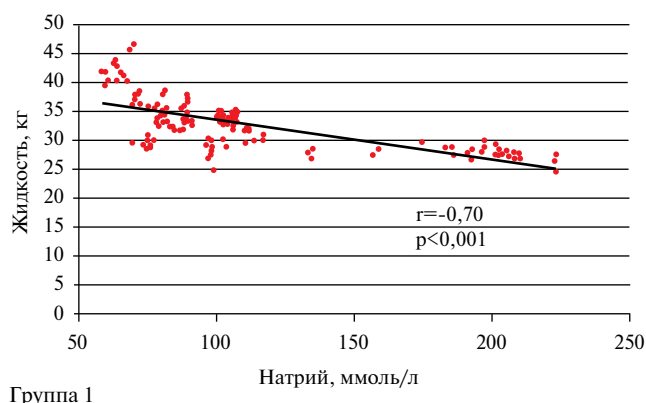


Рис. 3 Взаимосвязь между натрийурезом и содержанием жидкости в организме в группах.

Таблица 4

Предикторы снижения СКФ 45-60 мл/мин 1,73 м² при РА

ФР	Градация фактора	ОР	95% ДИ	p
ОХС	>6,0 ммоль/л	2,19	2,20-8,31	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	да/нет	2,11	0,49-8,21	0,01
Возраст	>55 лет	2,09	0,86-4,12	0,001
ДАД	>90 мм рт.ст.	2,05	1,53-7,68	0,01
Высокий ПВЧПС	да/нет	2,03	1,36-9,51	0,01
DAS28	>5,0 балла	1,98	0,87-7,53	0,001
САД	>144 мм рт.ст.	1,91	0,99-8,96	0,001
Прием преднизолона	>10 мг/сут.	1,86	1,79-9,16	0,001

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

мость между натрийурезом и содержанием жидкости в организме в группах ($p < 0,001$). На основании полученных данных можно предположить развитие объем-зависимой АГ при РА и необходимости назначения патогенетической терапии.

В дальнейшем, для определения значимой совокупности предикторов развития ХБП (таблица 4) и АГ (таблица 5) при РА использовался метод логистической регрессии.

Развитию ХБП при РА у женщин способствуют следующие ФР (таблица 4): повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, возраст >55 лет, повы-

шение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), высокий ПВЧПС, высокая активность РА по DAS28, прием преднизолона в дозе >10 мг/сут.

Определена наиболее значимая взаимосвязь между АГ и такими ФР (таблица 5) как: возраст >55 лет, ранняя менопауза, повышение ОХС, семейный анамнез ранних ССЗ, снижение СКФ, высокий ПВЧПС, нерациональное питание. Меньшая значимость определена при: патологии беременности, ожирении, активности РА, наличии психосоциальных факторов (тревоги, стресса, депрессии), длительности РА >10 лет.

Таблица 5

Предикторы развития АГ при РА

ФР	Градация фактора	ОР	95% ДИ	p
Возраст	>55 лет	3,01	1,82-8,31	0,001
Ранняя менопауза	<45 лет	2,56	0,9-47,0	0,001
ОХС	>5,0 ммоль/л	2,39	2,73-8,99	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	да/нет	2,31	0,72-8,65	0,01
СКФ	<60 мл/мин 1,73 м ²	2,27	1,43-7,15	0,01
Высокий ПВЧПС	да/нет	2,24	1,54-9,32	0,01
Нерациональное питание	да/нет	2,10	1,8-41,6	0,001
Преэклампсия и/или эклампсия в анамнезе	да/нет	1,73	0,93-40,4	0,01
DAS28	>3,2 балла	1,36	0,93-8,83	0,01
Шкала Ридера	>2,01 балла	1,34	1,1-12,3	0,01
Прием преднизолона	>10 мг/сут.	1,33	1,47-11,36	0,001
HADS Д	>8 баллов	1,01	1,15-35,8	0,02
СРБ	>1,0 мг/л	1,01	1,23-26,3	0,01
АО	>88 см	0,96	1,05-9,43	0,01
Длительность РА	>10 лет	0,91	1,56-9,92	0,01

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

На основании таблиц 3 и 4, можно сделать вывод о наличии общих предикторов развития АГ и ХБП при РА: возраст, повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, высокий ПВЧПС, аутоиммунное воспаление, прием преднизолона.

Обсуждение

Низкая продолжительность жизни при РА в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) по сравнению с общей популяцией, остается актуальной проблемой. Изучение иммунопатогенеза ССЗ, поиск новых предикторов, представляет значимый интерес с позиции профилактической медицины. В представленном исследовании доказан вклад в развитие АГ не только кардиометаболических ФР, но и воспалительных, гендерных, почечных. На развитие АГ в первую очередь влияют факторы, связанные с РА, в настоящем исследовании к ним относятся: маркеры воспалительной активности, длительность РА >10 лет и активность по DAS28, прием преднизолона. В ранее выполненных работах также показана роль болезнь-опосредованных ФР в развитии АГ при РА [1]. Особое влияние уделяется приему глюкокортикостероидов (ГКС), в популяционном исследовании — реестр CORRONA (реестр регистров ревматологии Северной Америки), длительное (>6 мес.) использование ГКС в дозе $\geq 7,5$ мг/сут., что приводит к более частому развитию АГ и 5-кратному увеличению риска ССО, приему преднизолона >10 мг/сут.

Важно отметить полученные общие предикторы развития АГ и ХБП при РА, к ним относятся: повышение ОХС, ранний семейный анамнез ССЗ, возраст >55 лет, высокий ПВЧПС, воспалительная активность, прием преднизолона >10 мг/сут., что

еще раз подтверждает общность патогенеза этих заболеваний. Рядом исследователей РА рассматривается как самостоятельный ФР развития АГ и снижения СКФ [13].

Новизной работы явилось исследование роли солечувствительности и ее вклад в развитие АГ и патологии почек при РА у женщин. В исследовании высокий и средний ПВЧПС встречались в 2 раза чаще при РА и АГ (87% и 48% в группах). У солечувствительных пациенток при повышении потребления ПС не происходит адекватного повышения натрийуреза, что вынужденно ведет к росту САД и ДАД для повышения почечной перфузии. У здоровых людей для выведения избыточного количества натрия из организма требуется краткосрочное повышение уровня АД. При АГ для выведения того же количества натрия требуется большее и более длительное повышение АД, и поэтому формируется снижение натрийуреза, что создает порочный круг и вызывает повышение АД. В норме общая жидкость составляет 32-49 кг, т.е. 45-60% от общей массы тела. Показатели жидких сред организма в исследовании не превышали референтных значений ни в одной из групп. Однако при АГ у солечувствительных пациенток отмечали снижение натрийуреза и большее содержание жидкости в организме — при натрийурезе <100 ммоль/л наличие жидкости в организме составило $61,2 \pm 1,03$ кг, у пациенток без АГ — $52,0 \pm 0,98$ кг ($p < 0,05$), что позволяет предположить объем-зависимую АГ при РА и соответственно диктует подбор патогенетической терапии. С изменением механизмов регуляции выведения натрия из организма также связан дефицит натрийуретического пептида, приводящий к снижению выработки альдо-

стерона, снижению СКФ, задержке реабсорбции натрия с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови. Некоторые авторы приходят к выводу, что в механизмах формирования АГ при высоком ПВЧПС значимая роль принадлежит патологии регуляторных механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14].

По данным исследования INTERSALT (International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure), установлено, что 50-60% больных АГ являются солечувствительными, потребления ПС на каждые 1,0 ммоль/л в течение года, по данным исследования приводит к росту САД на 0,003 мм рт.ст. и ДАД на 0,0014 мм рт.ст., что за 30 лет обернется повышением САД/ДАД на 9,0/4,5 мм рт.ст. Сочетание солечувствительности и АГ характеризуется тяжелым течением, с высоким риском развития гипертонической нефропатии и ССО. В этом исследовании пациентки без АГ (34%) уже изначально имеют снижение СКФ <90 мл/мин 1,73 м², что вероятно патогенетически связано с системным воспалением, а у пациенток с АГ случаи поражения почек увеличиваются до 57%.

По мнению [15] (2011), метаболические изменения (инсулинорезистентность, ожирение, гиперхолестеринемия), менопауза, наследственность, хронический стресс, курение могут приводить к развитию солечувствительности. В исследовании у пациенток присутствовали эти ФР.

Проведенное исследование показало значимость определения предикторов развития АГ

с целью проведения своевременных профилактических мероприятий по немедикаментозной коррекции модифицируемых ФР, в особенности образа жизни и пищевых привычек пациенток с РА. При медикаментозной коррекции, важно учитывать патогенез АГ и побочные эффекты дозозависимого влияния приема ГКС на развитие ССО при РА.

Заключение

РА является заболеванием с высоким риском ССО и летальности. Первое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости при РА занимает АГ. В настоящее время ФР развития АГ известны, однако у пациенток при РА имеются некоторые особенности. Результаты исследования показали значимость определения комплекса предикторов: кардиометаболических, гендерных, психосоциальных, болезнь-опосредованных, почечных. Показана важность исследования ПВЧПС при РА. Знание предикторов АГ позволит создать индивидуально обоснованные рекомендации по коррекции модифицированных ФР с учетом ПВЧПС (<5 г/сут.) и назначению патогенетической терапии у женщин с РА. Проведенное исследование позволит оптимизировать процесс диспансерного наблюдения за данной категорией пациенток и снизить смертность от ССО.

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

Литература/References

- Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2011;3:52-68. (In Russ.) Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;3:52-68.
- Meune C, Touze E, Trinquart L. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology. 2009;48(10):1309-13. doi:10.1093/rheumatology/kep252.
- Arshin EV. Epidemiology of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2005;43(5):24-5. (In Russ.) Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):24-5.
- Kuzmin OB, Pugayeva MO. Renal mechanisms of essential hypertension. Nephrology. 2005;9(2):23-8. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. Нефрология. 2005;9(2):23-8.
- Babkin AP, Gladikh VV. The role of salt in the development of hypertension. International medical Journal. 2009;3:42-3. (In Russ.) Бабкин А.П., Гладких В.В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии. Международный медицинский журнал. 2009;3:42-3.
- Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Integration Between Dietary Sodium and Smoking Increases the Risk for Rheumatoid Arthritis. Rheumatology. 2015;3(3):487-93. doi:10.1093/rheumatology/keu330.
- Fogarty F, Lewis S, McKeever T. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study. Fm J Clin Nutr. 2009;89(6):1901-4. doi:10.3945/ajcn.2008.27006.
- Starodubova YuN, Osipova IV. Characteristics of dyslipidemia and the duration of rheumatoid arthritis in women. Atherosclerosis. 2017;13(3):34-9. (In Russ.) Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин. Атеросклероз. 2017;13(3):34-9.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortex insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum concentration. J Clin Invest. 1963;42(5):727-35.
- Kulikov VP, Tregub PP, Osipova IV, et al. Express method for the salt sensitivity threshold determination. Arterialnaya gipertenziya. 2015;21(5):487-92. (In Russ.) Куликов В.П., Трегуб П.П., Осипова И.В. и др. Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):487-92.
- Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health. International Journal of Epidemiology. 2009;38(3):791-813. doi:10.1093/ije/dyp139.
- Nikitina NM, Romanova TA, Afanasyev IA, et al. Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):547-52. (In Russ.) Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А. и др. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):547-52.
- Orlova NV, Chukaeva II, Alyautdinova IA. Role of cholecystitis in development of arterial hypertension. Medical alphabet. 2017;1(4):31-5. (In Russ.) Орлова Н.В., Чукаева И.И., Аляутдинова И.А. Изучение роли солечувствительности в развитии артериальной гипертензии. Медицинский алфавит. 2017;1(4):31-5.
- Poteshkina NG. Salt intake, arterial hypertension, and cardiovascular risk. Russ J Cardiol. 2011;3(3):87-95. (In Russ.) Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2011;3(3):87-95. doi:10.15829/1560-4071-2011-3-87-95.

Клинико-анатомические особенности миокарда по данным инвазивных и неинвазивных методов исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом

Бузуртанова М.Б.¹, Дидигова Р.Т.¹, Угурчиева З.О.¹, Марданов Б.У.¹, Мамедов М.Н.²

¹Ингушский государственный университет. Магас; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить клинико-анатомические особенности миокарда по результатам инвазивных и неинвазивных методов обследований у мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД).

Материал и методы. В одномоментное клиническое исследование включены 77 мужчин и 68 женщин со стенокардией напряжения II-III функциональных классов, наблюдающихся в Республиканской клинической больнице в Назрани. В зависимости от наличия СД 2 типа и пола пациенты были распределены на 4 группы: I группа — мужчины с ИБС+СД (n=34), II группа — женщины с ИБС+СД (n=36), III группа — мужчины с ИБС без СД (n=43), IV группа — женщины с ИБС без СД (n=32). Всем пациентам были выполнены электрокардиография (ЭКГ) в покое, эхокардиография (ЭхоКГ) и коронарография.

Результаты. Гипертрофия левого желудочка по ЭКГ признакам наиболее часто диагностируется у мужчин с ИБС+СД (38%), аналогичная, но менее выраженная тенденция отмечается у мужчин без СД (23%). Среди женщин эти показатели составляют <20%. По ЭхоКГ гипертрофия левого желудочка выявлена в два раза больше по сравнению с ЭКГ результатами. Нарушение локальной сократимости и гипокинез миокарда по данным ЭхоКГ обнаружены как у мужчин, так и у женщин с СД — 29% и 22%, соответственно. Среди больных без СД эти показатели оказались на <40%. В целом частота рубцовых изменений по ЭКГ во всех группах имеет аналогичную тенденцию. По данным коронарографии стенозы передней межжелудочковой ветви являются наиболее частым сосудистым поражением. У мужчин с ИБС+СД его отмечали в 62% случаев, у мужчин без СД его частота составляла 30%. Среди женщин с ИБС+СД стенозы передней межжелудочковой ветви выявляются в 28%, без СД ~20% случаев. Стенозы огибающей ветви выявляются не более чем в 20% случаев у мужчин и женщин с ИБС+СД, а в группах без СД его частота составляет

10%. Стенозы правой коронарной артерии диагностируются у каждого четвертого пациента вне зависимости от гликемического статуса. Большинство пациентов имеют сужение коронарных сосудов до 60%, абсолютное число подобных сужений в группах мужчин с ИБС+СД или без СД составляет ~70 случаев. Среди женщин этот показатель не >50 случаев. Сужения одной и более коронарных артерий >80% чаще встречаются среди мужчин с ИБС без СД, среди мужчин и женщин с ИБС+СД абсолютное число подобных сужений составляет 21-25 случаев. Наибольшее число стенозов ≥2 коронарных артерий отмечено у мужчин с ИБС+СД (~30 случаев), в группе мужчин с ИБС без СД стенозы ≥2 сосудов встречаются в ~20 случаях. Среди женщин стенозы ≥2 сосудов выявляются в два раза реже по сравнению с мужчинами. При этом в группе женщин с ИБС+СД частота множественных стенозов на 15% превышает аналогичные показатели группы женщин с ИБС без СД.

Заключение. Таким образом, с помощью неинвазивных и инвазивных методов исследований был обнаружен ряд взаимодополняющих изменений миокарда и коронарных артерий у больных ИБС. Наличие СД усугубляет эту картину, как среди мужчин, так и среди женщин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, коронарография, эхокардиография, электрокардиограмма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):18–23
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-18-23>

Поступила 19/02-2019

Рецензия получена 13/03-2019

Принята к публикации 18/03-2019



Clinical and anatomical myocardium features according to invasive and non-invasive examination methods in patients with coronary artery disease in combination with diabetes mellitus

Buzurtanova M. B.¹, Didigova R. T.¹, Ugurchieva Z. O.¹, Mardanov B. U.¹, Mamedov M. N.²

¹Ingush State University. Magas; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the clinical and anatomical myocardium features according to invasive and non-invasive examination methods in men and women with coronary artery disease (CAD) in combination with diabetes mellitus (DM).

Material and methods. A single-step clinical study included 77 men and 68 women with angina of the II-III functional classes, observed in the Republican clinical hospital in Nazran. Depending on the presence of type 2 DM and gender, patients were divided into 4 groups: Group

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

Тел.: +7 (926) 228-33-09

[Бузуртанова М. Б. — ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-3453-1411, Дидигова Р. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-2441-0146, Угурчиева З. О. — ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-5465-4526, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049].

I — men with CAD+DM (n=34), Group II — women with CAD+DM (n=36), Group III — men with CAD without DM (n=43), group IV — women with CAD without DM (n=32). All patients underwent electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG) and coronary angiography.

Results. Hypertrophy of the left ventricle on ECG was most often diagnosed in men with CAD+DM (38%). Similar, but less pronounced tendency is observed in men without DM (23%). Among women, these parameters were <20%. Left ventricular hypertrophy on EchoCG was determined two times more than the ECG results. Defect of local contractility and myocardial hypokinesis according to EchoCG data was found in both men and women with DM — 29% and 22%, respectively. Among patients without DM, these parameters were 40% less. In general, the frequency of cicatricial ECG changes in all groups had a similar trend. According to coronary angiography, anterior interventricular stenosis was the most frequent vascular lesion. Among men with CAD+DM, it was noted in 62% of cases, in men without DM — in 30%. Among women with CAD+DM, anterior interventricular branch stenosis is detected in 28% of cases, without ~20%. Stenosis of the circumflex branch is detected in no more than 20% of cases in men and women with CAD+DM, and in the groups without DM — in 10%. Stenosis of the right coronary artery is detected in every fourth patient, regardless of the glycemic status. The majority of patients (60%) have constriction of the coronary vessels, the absolute number of such constrictions in the groups of men with CAD and with or without DM was ~70 cases. Among women, this figure was less than 50 cases. Constriction of one or more coronary arteries >80% more often occurred among men with CAD

without DM, among men and women with CAD+DM, the absolute number of such constrictions was 21-25 cases. The greatest number of stenoses ≥2 coronary arteries was observed in men with CAD+DM (~30 cases), in the group of men with CAD without DM constriction >2 vessels are found in ~20 cases. Among women, stenosis ≥2 vessels are detected twice as less as compared with men. At the same time, in the group of women with CAD+DM, the frequency of multiple stenoses was 15% higher than those of women with CAD without DM.

Conclusion. Thus, using non-invasive and invasive examination methods in CAD patients, a number of complementary changes in the myocardium and coronary arteries were found. The presence of DM worsens these changes, both among men and women.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, coronary angiography, echocardiography, electrocardiogram.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):18–23
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-18-23>

Buzurtanova M.B. ORCID: 0000-0002-3453-1411, Didigova R.T. ORCID: 0000-0003-2441-0146, Ugurchieva Z.O. ORCID: 0000-0001-5465-4526, Mardanov B.U. ORCID: 0000-0002-8820-9436, Mamedov M.N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

Received: 19/02-2019 **Revision Received:** 13/03-2019 **Accepted:** 18/03-2019

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБС+СД — ИБС в сочетании с СД-2, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая КА, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из актуальных заболеваний современности. Его распространенность составляет от 4% в Западной Европе до 10% в Юго-Восточной Азии [1]. Отмечается также значительное омоложение СД 2 типа (СД-2). Макрососудистые осложнения являются основными причинами развития осложнений и смертности больных СД-2. Определяют три вида поражения миокарда при СД: атеросклеротическое поражение миокарда, диабетическая (метаболическая) кардиопатия и автономная нейропатия [2]. В реальной практике в зависимости от продолжительности заболевания и гликемического статуса у пациента может быть сочетание двух видов поражений миокарда, что ухудшает прогноз. Было установлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди пациентов с СД характеризуется рецидивирующей ишемией миокарда, дисфункцией левого желудочка, электрической нестабильностью и повторным инфарктом миокарда (ИМ). Более того, при наличии автономной нейропатии частота бессимптомной ишемии миокарда у больных СД достигает 10-20% vs 1-4% у пациентов без СД. Бессимптомное или атипичное течение ИМ задерживает госпитализацию и установление диагноза и, соответственно, ограничивает возможности адекватного лечения [3].

Согласно утверждениям Американской Ассоциации сердца, у больных СД риск развития ИМ оказался в два раза выше, чем у лиц с нормальным гликемическим статусом, при этом первые характеризовались также более низкой выживаемостью. С другой стороны, отмечается рост случаев нарушения углеводного обмена среди пациентов с ИМ [4]. Подтверждением сказанному могут служить результаты исследования Euroaspire IV (**E**uropean survey of cardiovascular disease **p**revention and **d**iabetes) с включением пациентов, перенесших острый коронарный синдром и/или операции реваскуляризации миокарда, где продемонстрировано достоверное увеличение числа больных с ожирением и СД по сравнению с участниками предыдущих двух исследований (Euroaspire II, III и IV). При этом доказано влияние нарушений углеводного обмена на течение и прогноз ИМ. Было показано, что увеличение концентрации глюкозы крови на 1 ммоль/л, при исходных значениях >9 ммоль/л, способствует увеличению риска смерти на 10%, а показатели 30-суточной летальности среди больных СД и без СД составили 16,8% и 5,2%, соответственно [5].

По данным ряда клинических исследований ранняя коронарная ангиография (КАГ) у больных СД не менее эффективный метод диагностики, чем у пациентов без СД, и не сопровождается увеличением риска побочных эффектов [6, 7].

В целом, для оценки состояния миокарда и диагностики коронарных заболеваний широко применяются неинвазивные методы исследования [8]. При показаниях пациентам проводят инвазивные методы исследования для определения дальнейшей тактики лечения и вмешательства. Актуальным является одновременное изучение информативности инвазивных и неинвазивных методов обследования с учетом гендерных особенностей у больных ИБС в сочетании с СД-2 (ИБС+СД).

Цель исследования — изучение клинико-анатомических особенностей картины миокарда по данным инвазивных и неинвазивных методов обследования у мужчин и женщин с ИБС+СД.

Материал и методы

В одномоментное клиническое исследование были включены 77 мужчин и 68 женщин со стенокардией напряжения функциональных классов (ФК) II-III, наблюдающейся в Республиканской клинической больнице в Назрани (Ингушская Республика). Пациенты были отобраны по критериям включения из базы этих больницы.

В зависимости от пола и наличия СД-2 пациенты были распределены на 4 группы: I группа (n=34) — мужчины с ИБС+СД, II группа (n=36) — женщины с ИБС+СД, III группа (n=43) — мужчины с ИБС без СД, IV группа (n=32) — женщины с ИБС без СД.

Критериями исключения были:

- Хроническая сердечная недостаточность 2-4 стадий;
- Хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- Жизнеугрожающие нарушения ритма;
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- Тяжелое клапанное поражение;
- СД I типа и декомпенсированный СД-2;
- Онкологические заболевания;
- Заболевания крови.

Все пациенты прошли анкетирование по опроснику, разработанному в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава (Москва), включающему вопросы по социально-демографическим параметрам, биологическим и поведенческим факторам риска, сопутствующим заболеваниям.

Пациенты прошли клинический осмотр, ряд биохимических: гликемический статус, параметры липидного спектра, показатели почечной и печеночной функций, и инструментальных исследований: измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений в покое, антропометрических параметров, включая окружности талии, массы тела и роста с расчетом индекса массы тела.

С целью изучения клинико-анатомических особенностей миокарда всем пациентам были выполнены инвазивные и неинвазивные исследования: электрокардиография (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях (Schiller AT-10 plus, Швейцария), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и В-режимах (Acuson-128Хр фирмы Siemens, Германия) и КАГ, которую проводили на аппарате GE Innova 4100, производства США. Выпол-

нена полипозиционная, селективная КАГ левой коронарной артерии (ЛКА) в пяти стандартных позициях и полипозиционная, селективная КАГ правой коронарной артерии (ПКА) в трех стандартных позициях.

Для диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при ЭКГ использовались критерии Соколова-Лайона ($SV1+RV5 > 3,5 \text{ mV}$, $RaVL > 1,1 \text{ mV}$) и вольтажный индекс Корнеля ($> 244 \text{ mVxмсек}$), а ЭхоКГ признаки ГЛЖ определялись при наличии индекса массы миокарда левого желудочка у мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$, а у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$.

ИБС и перенесенный ИМ диагностировали с помощью клинических и объективных методов исследования, а также с применением ЭКГ, ЭхоКГ критериев. ЭКГ исследование проводилось в 12-ти стандартных отведениях в покое. Наличие патологического зубца Q или QS, элевация сегмента ST и отрицательный зубец T (при подтверждении кардиоспецифических ферментов) рассматривались как ЭКГ признаки ИМ, а отрицательный зубец T и горизонтальное или косонисходящая депрессия сегмента ST, как ЭКГ критерии ИБС [9].

С помощью КАГ оценивали следующие параметры: стенозы по сегментам, по локализации, по степени сужения, и частоту множественного сосудистого поражения по абсолютным показателям.

Перед началом исследования от всех пациентов было получено информированное согласие.

Статистическая обработка. Ввод данных производился в системе ACCESS MS OFFICE, редактирование и статистическая обработка будет осуществляться во Владимирском государственном университете в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System). Числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки были получены с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Применялись стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

В одномоментном клиническом исследовании были проанализированы результаты инвазивных и неинвазивных инструментальных исследований с целью определения клинико-анатомических особенностей миокарда у больных ИБС+СД и без СД с учетом гендерного фактора. С этой целью пациенты были распределены в 4 подгруппы: мужчины и женщины с наличием или отсутствием СД. Основные социально-демографические показатели в анализируемых группах пациентов представлены в таблице 1.

На момент обследования определенная часть пациентов с ИБС имели в анамнезе реваскуляризацию коронарных артерий (КА) с установлением стентов: мужчины с ИБС+СД в 35% (n=12) случаев, с ИБС без СД в 30% (n=13) случаев, среди женщин с аналогичной патологией в 25% (n=9) и 21,8% (n=7) случаев, соответственно. Таким образом, по частоте чрескожного вмешательства группы пациентов с ИБС вне зависимости от наличия СД практически не отличаются.

Таблица 1

Социально-демографические и клинические показатели пациентов с ИБС

Группы	ИБС+СД, мужчины (n=34)	ИБС+СД, женщины (n=36)	ИБС без СД, мужчины (n=43)	ИБС без СД, женщины (n=32)
Возраст, лет	57,3±0,8	59,2±1,1	58,9±1,3	61,1±2,1
Семейный статус, n	женаты — 29 вдовец — 4 разведен — 1	замужем — 35 вдова — 1	женаты — 37 вдовец — 6	замужем — 29 вдова — 3
Статус работы, n (%)	не работает 12 (35,3%)	не работает 4 (11,1%)	не работает 10 (23,2%)	не работает 4 (12,5%)
Курение, n (%)	6 (17,6%)	-	15 (34,9%)*	-
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1±0,6	28,8±0,7	27,2±1,03	27,6±1,05
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (65%)	23 (64%)	29 (67%)	20 (62,5%)
ФК стенокардии напряжения, n	2 — 12 3 — 8 4 — 14*	2 — 17 3 — 10 4 — 9	2 — 23* 3 — 12 4 — 8	2 — 18 3 — 8 4 — 6
Средняя продолжительность ИБС, лет	6,8±0,6	5,3±0,6	5,4±0,5	4,5±0,4
Средняя продолжительность СД, лет	8,1±0,9	7,2±0,7	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия между группами мужчин с ИБС.

Таблица 2

Показатели ЭКГ и ЭхоКГ у больных ИБС+СД и без СД

Группы	ИБС+СД, мужчины (n=34)	ИБС+СД, женщины (n=36)	ИБС без СД, мужчины (n=43)	ИБС без СД, женщины (n=32)
Изменения на ЭКГ метаболического характера, n (%)	7 (21%)* ^{&}	9 (25%)* ^{***}	2 (7%)	3 (9%)
ГЛЖ по ЭКГ, n (%)	13 (38%)*	6 (17%)	10 (23%)	4 (12,5%)
Рубцовые изменения по ЭКГ, n (%)	9 (26%)	7 (19%)	8 (18,6%)	5 (15,6%)
ГЛЖ по ЭхоКГ, n (%)	18 (53%)	19 (53%)	17 (39,5%)	8 (25%)* ^{**}
Гипокинез по ЭхоКГ, n (%)	6 (29%)	8 (22%)	8 (18,6%)	4 (12,5%)
Стентирование КА, n (%)	12 (35%)	9 (25%)	13 (30%)	7 (21,8%)
АКШ, n (%)	1 (3%)	0	0	0

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, [&] — $p < 0,05$ — достоверность различия по сравнению с мужчинами с ИБС без СД, * — $p < 0,05$ — достоверность различия по сравнению с женщинами с ИБС+СД, ** — $p < 0,01$ — достоверность различия по сравнению с женщинами с ИБС+СД, *** — $p < 0,001$ — достоверность различия по сравнению с женщинами с ИБС без СД.

Согласно результатам ЭКГ в покое изменения метаболического характера у мужчин с ИБС+СД выявляются в 21%, у женщин с подобной патологией в 25%, тогда как у больных ИБС без СД обоих полов метаболические изменения отмечаются в 2-3 раза реже (таблица 2). Вероятно, что эти изменения связаны с наличием кардиопатии, обусловленной метаболическими изменениями при СД. Одним из анализируемых показателей с помощью неинвазивных методов исследования является ГЛЖ. Известно, что ГЛЖ — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и наряду с этим является одним из главных факторов, способствующих развитию дисфункции и сердечной недостаточности у больных СД [9]. Наибольшая частота ГЛЖ по ЭКГ признакам среди 4 групп оказалась у мужчин с ИБС+СД — 38%. Это на 50% больше по сравнению с мужчинами с ИБС без СД. Среди женщин этот показатель не превышает 20%. Определение ГЛЖ по данным ЭхоКГ заметно отличается по сравнению с ЭКГ признаками, согласно которым у мужчин и женщин с СД она определяется у каждого

второго. У мужчин с ИБС без СД в 40% случаев диагностируется ГЛЖ, а среди женщин в 25%. Следовательно, при обследовании пациентов с ИБС необходимо расширенное обследование. В целом, частота рубцовых изменений по ЭКГ и сокращение локальной сократимости (гипокинез) сегментов миокарда по ЭхоКГ сопоставимы. У каждого четвертого мужчины с ИБС+СД определяется гипокинез/рубцовые изменения, среди женщин — у каждой пятой. Среди мужчин и женщин с ИБС без СД эти показатели выражены незначительно меньше: 18,6% и 12,5%, соответственно.

КАГ сохраняет статус золотого стандарта для оценки состояния коронарных артерий у больных ИБС для дальнейшего решения тактики лечения. Пациенты с СД не являются исключением. В нескольких клинических исследованиях было показано, что у таких пациентов часто наблюдается диффузный коронарный атеросклероз, снижение коронарного резерва и мультифокальное поражение сосудов [10-12]. Согласно Европейским рекомендациям при остром коронарном синдроме методом выбора

Таблица 3

Стенозы КА по локализации у больных ИБС+СД и без него

Группы	ИБС+СД, мужчины (n=34)	ИБС+СД, женщины (n=36)	ИБС без СД мужчины (n=43)	ИБС без СД, женщины (n=32)
ПМЖВ, n (%)	21 (62%)* ^а	10 (28%)	13 (30%)	6 (19%)
ОВ, n (%)	7 (20%)	6 (17%)	4 (10%)	3 (10%)
ПКА, n (%)	8 (23,5%)	12 (33,3%)	10 (23,2%)	6 (18,7%)
Пациенты без гемодинамически значимого стеноза КА, n (%)			16 (37%)	17 (53%)

Примечание: * — $p < 0,01$ — достоверность различия по сравнению с женщинами с ИБС+СД, ^а — $p < 0,01$ — достоверность различия по сравнению с мужчинами без СД.

реваскуляризации у лиц с СД и острым ИМ является чрескожное вмешательство на КА. При стентировании у лиц с СД следует использовать стенты с лекарственным покрытием. Коронарное шунтирование имеет преимущество перед чрескожным вмешательством на КА. Это обусловлено мультифокальным сосудистым поражением, характерным для больных СД [13, 14]. С этой целью в настоящее исследование были включены пациенты, которым с диагностической целью возможной дальнейшей реваскуляризации проводилась КАГ. Для анализа были учтены следующие параметры:

- частота стенозов по сегментам,
- частота стенозов по локализации,
- частота стенозов по степени сужения.

Согласно полученным данным стенозы передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА являются наиболее часто встречающимся сосудистым поражением. У мужчин с ИБС+СД оно отмечается в 62% случаев, у мужчин без СД его частота составляет 30%. Среди женщин с ИБС+СД стенозы ПМЖВ диагностируют в 28%, а без СД ~20% случаев (таблица 3). Стенозы огибающей ветви (ОВ) ЛКА выявляются не более чем в 20% случаев у мужчин и женщин с ИБС+СД, а в группах без СД ее частота составляет 10%. Стенозы ПКА обнаруживают у каждого четвертого пациента вне зависимости от гликемического статуса. Исключение составляют женщины с наличием ИБС+СД.

При анализе частоты стенозов по проксимальным и дистальным сегментам наибольшая частота стенозов обоих сегментов обнаружена у мужчин с ИБС+СД — 56 случаев, тогда как у мужчин с ИБС без СД этот показатель составляет 30 случаев. Среди женщин с ИБС вне зависимости от гликемического статуса проксимальные и дистальные стенозы не превышают 20 случаев.

Степень сужения изучалась по двум градациям: сужение сосудов $< 60\%$ и $> 80\%$. Большинство пациентов во всех 4 группах имеют сужение КА до 60%, абсолютное число подобных сужений в группах мужчин с ИБС вне зависимости от наличия СД составляет ~70 случаев. Среди женщин этот показатель не превышает 50 случаев, нет раз-

личия в группах с наличием или отсутствием СД. Сужение ≥ 1 КА $> 80\%$ чаще встречается у мужчин с ИБС без СД, среди мужчин и женщин с ИБС+СД абсолютное число подобных сужений составляет 21-25 случаев. Наибольшее число стенозов ≥ 2 КА выявлено у мужчин с ИБС+СД, в группе мужчин с ИБС без СД стенозы ≥ 2 сосудов встречаются в ~30 случаях. Среди женщин стенозы ≥ 2 сосудов выявляются в 2 раза реже по сравнению с мужчинами. При этом в группе женщин с ИБС+СД частота множественных стенозов на 15% превышает аналогичные показатели группы женщин с ИБС без СД.

Заключение

ГЛЖ по ЭКГ признакам наиболее часто встречается у мужчин с ИБС+СД, аналогичная, но менее выраженная, тенденция отмечается у мужчин без СД. Среди женщин эти показатели составляют $< 20\%$. По ЭхоКГ ГЛЖ выявлена в 2 раза чаще по сравнению с ЭКГ результатами.

Нарушение локальной сократимости и гипокинез миокарда по данным ЭхоКГ обнаружено как у мужчин, так и женщин с СД: 29% и 22%, соответственно. Среди больных без СД эти показатели оказались на 40% меньше. В целом, частота рубцовых изменений по ЭКГ во всех группах имеет аналогичную тенденцию.

По результатам КАГ стеноз ПМЖВ является наиболее часто встречающимся сосудистым поражением. У мужчин с ИБС+СД он отмечается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами без СД. Среди женщин с ИБС+СД стеноз ПМЖВ обнаруживают в 28%, а без СД ~20% случаев. Стеноз ОВ выявляется не более чем в 20% случаев у мужчин и женщин с ИБС+СД, а в группах без СД его частота составляет 10%. Стеноз ПКА диагностируют у каждого четвертого пациента вне зависимости от гликемического статуса. Большинство пациентов имеют сужение КА до 60%, абсолютное число подобных сужений в группах мужчин с ИБС больше по сравнению с женщинами. Наибольшее число стенозов ≥ 2 КА выявлено у мужчин с ИБС+СД, среди женщин стенозы ≥ 2 сосудов отмечают в 2 раза реже

по сравнению с мужчинами. При этом в группе женщин с ИБС+СД частота множественных стенозов на 15% превышает аналогичные показатели группы женщин с ИБС без СД.

Таким образом, с помощью неинвазивных и инвазивных методов обследований был обнаружен ряд взаимодополняющих изменений мио-

карда и КА у больных ИБС. Наличие СД усугубляет эту картину, как среди мужчин, так и среди женщин.

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

Литература/References

1. Wong ND, Patao C, Malik S, et al. Preventable coronary heart disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS risk engine). *Am J Cardiol.* 2014 Apr 15;113(8):1356-61. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.042. Epub 2014 Jan 31.
2. Srinivasan MP, Kamath PK, Bhat NM, et al. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Oct 31;14:146. doi:10.1186/s12933-015-0307-z.
3. Bova AA, Rudoy AS, Chernysh OV. Management of a patient with ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Military medicine.* 2016;2(39):103-8. (In Russ.) Бова А.А., Рудой А.С., Черныш О.В. Ведение пациента с ИБС и сахарным диабетом. *Военная медицина.* 2016;2(39):103-8.
4. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87. doi:10.1177/1479164114525548.
5. Zafir B, Jaffe R, Rubinshtein R, Karkabi B, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Long-Term Mortality in Patients Presenting for Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2017;119(8):1141-5. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.004. Epub 2017 Jan 25.
6. Sumin AN, Korok EV, Gayfulin RA, et al. Gender features of the prevalence and clinical manifestations of multifocal atherosclerosis. *Clinical medicine.* 2014;92(1):34-40. (In Russ.) Сумин А.Н., Корок Е.В., Гайфулин Р.А. и др. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза. *Клиническая медицина.* 2014;92(1):34-40.
7. Deedwania PC. Management of Patients With Stable Angina and Type 2 Diabetes. *Rev Cardiovasc Med.* 2015;16(2):105-13.
8. Zagatina AV, Zhuravskaya N. T. Noninvasive study of coronary blood flow parameters in patients with type 2 diabetes during exercise tests. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(4):35-9. (In Russ.) Загати́на А.В., Журавская Н.Т. Неинвазивное исследование параметров коронарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во время тестов с физической нагрузкой. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):35-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-35-39.
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296.
10. Kakorin SV, Yaryny EV, Kulikov AV. The immediate and long-term results of stenting in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Interventional Cardioangiography.* 2013;35:48-52. (In Russ.) Какорин С.В., Ярных Е.В., Куликов А.В. Ближайшие и отдаленные результаты стентирования у больных сахарным диабетом 2 типа. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013;35:48-52.
11. Keren MA, Yarbekov RR. Current status and prospects of revascularization in boron diabetics. *Bulletin of the Center. A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases.* 2015;16(1):4-13. (In Russ.) Керен М.А., Ярбеков Р.Р. Современное состояние и перспективы развития реваскуляризации у больных сахарным диабетом. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2015;16(1):4-13.
12. Sokolova LK, Sokolov MYu. A patient with diabetes and ischemic heart disease. A candidate for stenting or for shunting? *Diabetes Obesity Metabolic syndrome.* 2014;3:59-63. (In Russ.) Соколова Л.К., Соколов М.Ю. Пациент с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. Кандидат на стентирование или на шунтирование? *Диабет Ожирения Метаболический синдром.* 2014;3:59-63.
13. Skorodumova EA, Kostenko VA, Siverina AV, et al. Clinical and immunoinflammatory aspects of the course of myocardial infarction associated with diabetes mellitus at the hospital stage. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2015;3(3):287-90. (In Russ.) Скородумова Е.А., Костенко В.А., Сиверина А.В., Федоров А.Н. Клинические и иммуновоспалительные аспекты течения инфаркта миокарда, ассоциированного с сахарным диабетом, на госпитальной этапе. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2015;11(3):287-90.
14. Kowall B, Lehmann N, Mahabadi AA, et al. Progression of coronary artery calcification is stronger in poorly than in well controlled diabetes: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Diabetes Complications.* 2017;31(1):234-40. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.08.011. Epub 2016 Aug 19.

Результаты холтеровского мониторингирования у пациентов со стенокардией, проживающих в районе бывшего вооруженного конфликта, при лечении сочетанием триметазидина с фабомотизолом

Шахбиева З. Ю.¹, Абдуллаев А. А.², Исламова У. А.², Абдуллаева А. А.²

¹ГБУ «Клиническая больница № 3 г. Грозный» Минздрава Чеченской Республики. Грозный; ²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Махачкала, Россия

Цель. Оценить эффективность добавления триметазидина с фабомотизолом к стандартному лечению пациентов со стабильной стенокардией в улучшении показателей холтеровского мониторингирования в бывшем районе вооруженного конфликта.

Материал и методы. 112 пациентов с типичной стабильной стенокардией II-III функциональных классов, проживающих в бывшем районе вооруженного конфликта, рандомизированы в две группы. В течение 6 мес. в контрольной 1 группе (n=54) использовано стандартное лечение: изосорбида динитрат 40 мг/сут., метопролола тартрат 50-100 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., симvastatin 40 мг/сут. В испытываемой 2 группе (n=58) пациенты дополнительно в сочетании со стандартным лечением принимали триметазидин 70 мг/сут. с фабомотизолом 30 мг/сут. Исходно и через 6 мес. им проведено холтеровское мониторингирование.

Результаты. У пациентов 1 группы в результате стандартного лечения статистически значимо уменьшилось число эпизодов безболевой ишемии миокарда ($p < 0,05$). Длительность эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда, депрессия сегмента ST > 1 мм, а также число пациентов с наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами уменьшилось статистически незначимо ($p > 0,05$). Число эпизодов болевой ишемии миокарда практически не изменилось. Во 2 группе статистически значимо снизилось число эпизодов безболевой, длительность болевой и безболевой ишемии мио-

карда, уменьшились депрессии сегмента ST и частота регистрации желудочковой экстрасистолии ($p < 0,05$). В то же время частота регистрации наджелудочковой экстрасистолии была статистически незначима ($p > 0,05$).

Заключение. Использование сочетания триметазидина с фабомотизолом на фоне стандартного лечения уменьшает частоту эпизодов, длительность безболевой и болевой ишемии миокарда, депрессии сегмента ST, частоту регистрации наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии у пациентов со стенокардией по сравнению со стандартным лечением. В то же время частота регистрации наджелудочковой экстрасистолии была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Ключевые слова: стенокардия, эпизоды ишемии, триметазидин, фабомотизол, электрокардиограмма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):24–29
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-24-29>

Поступила 29/01-2019

Рецензия получена 11/02-2019

Принята к публикации 19/03-2019



Results of Holter monitoring in patients with angina pectoris treated by combination of trimethazidine with fabomotisol in the area of former armed conflict

Shakhbieva Z. Yu.¹, Abdullaev A. A.², Islamova U. A.², Abdullaeva A. A.²

¹City Clinical Hospital № 3, Grozny; ²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Aim. To assess the effectiveness of trimetazidine and fabomotisol adding to standard treatment in patients with stable angina in the area of former armed conflict in point of improving of Holter monitoring parameters.

Material and methods. One hundred and twelve patients with stable angina of the II-III functional classes (FC) living in the area of former armed conflict were randomly divided into two groups. For 6 months 54 patients (control group) received standard treatment (isosorbide dinitrate 40 mg/day, metoprolol tartrate 50-100 mg/day, acetylsalicylic acid 100 mg/day, simvastatin 40 mg/day). Fifty eight patients (study group) in addition to a standard treatment, took trimetazidine 70 mg/day and fabomotisol 30 mg/day. Initially and after 6 months they underwent Holter monitoring.

Results. In patients of the control group the number of episodes of silent myocardial ischemia was statistically significantly reduced ($p < 0,05$). The duration of episodes of silent and manifest myocardial ischemia, ST segment depression > 1 mm, and the number of patients with supraventricular and ventricular extrasystoles decreased not statistically significant ($p > 0,05$). The number of episodes of manifest myocardial ischemia did not change. In the study group, the number of silent ischemia episodes, the duration of silent and manifest myocardial ischemia significantly decreased. ST segment depression and the frequency of ventricular extrasystoles were also decreased ($p < 0,05$). At the same time, the changes in number of supraventricular extrasystoles was not statistically significant ($p > 0,05$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aligadzhia@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 499-76-15

[Шахбиева З. Ю. — ¹зав. терапевтическим отделением, ²заочный аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и ОВР, ORCID: 0000-0001-8357-9369, Абдуллаев А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-5287-5827, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-1280-1505, Абдуллаева А. А. — студентка 4-го курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3483-3380].

Conclusion. Using a combination of trimetazidine with fabomotisol in comparison with standard treatment in patients with angina reduces the frequency of angina episodes, the duration of myocardial ischemia, ST segment depression, the frequency of supraventricular and ventricular extrasystoles.

Key words: angina, ischemia episodes, trimetazidine, fabomotisol, electrocardiogram.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):24–29
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-24-29>

Shakhbieva Z. Yu. ORCID: 0000-0001-8357-9369, Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0001-5287-5827, Islamova U. A. ORCID: 0000-0002-1280-1505, Abdullaeva A. A. ORCID: 0000-0002-3483-3380.

Received: 29/01-2019 **Revision Received:** 11/02-2019 **Accepted:** 19/03-2019

АД — артериальное давление, ББИМ — безболевая ишемия миокарда, БИМ — болевая ишемия миокарда, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ФК — функциональный класс, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭС — экстремальные ситуации, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Введение

Эмоциональное напряжение, возникающее под воздействием негативных факторов окружающей среды, является одной из причин развития заболеваний сердца и сосудов: ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий, гипертонической болезни. Стресс приводит к ишемии миокарда благодаря увеличению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, рикошетной ваготонии и возрастанию агрегации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и усилению воспаления. Различные психические факторы — депрессия, тревога и стресс также могут быть связаны с повышением риска развития ИБС и ее неблагоприятным течением.

Уникальной моделью для изучения последствий воздействия экстремальных факторов внешней среды на организм человека является боевой стресс у жителей Чеченской Республики, жизнедеятельность которых сопряжена с большим количеством экстремальных ситуаций (ЭС). Резко возросшее количество жертв ЭС, противоправных действий (террор, грабежи, разбои, изнасилования), серьезных конфликтов в обществе и микросоциуме привело к увеличению распространенности посттравматических стрессовых расстройств в обществе и микросоциуме среди населения, повысило интерес исследователей к этой проблеме. В то же время предлагаемые методы лечения психических расстройств недостаточно эффективно влияют на ИБС, и нуждаются в более активном изучении [1, 2].

Наиболее часто встречающимся клиническим проявлением ИБС является стенокардия — болевой клинический эквивалент ишемии миокарда. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008) и European Society of Cardiology (ESC, 2013), она считается типичной при наличии трех признаков: характерного качества и продолжительности загрудинный дискомфорт; провоцирование стенокардии физическим или эмоциональным стрессом; ее исчезновение в течение нескольких мин в покое или после приема нитроглицерина. Лечение пациентов со стенокардией должно быть

обосновано необходимостью улучшения их прогноза жизни и предупреждения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти. Для этого используются бета-адреноблокаторы (β-АБ), антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Важной задачей является уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии применением короткодействующих нитратов. Для контроля частоты сердечных сокращений и приступов стенокардии препаратами 1-й линии выступают β-АБ и блокаторы кальциевых каналов. К препаратам 2-й линии, которые могут быть добавлены к препаратам 1-й линии, относят длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин или триметазидин [3–5]. В оценке эффективности проводимого лечения у пациентов со стенокардией необходимо учитывать результаты холтеровского мониторирования (ХМ), регистрирующие болевые (БИМ) и безболевые эпизоды ишемии миокарда (ББИМ), нарушения ритма и проводимости сердца [6, 7].

Патогенетически обоснованным и недостаточно изученным является использование в лечебном комплексе для пациентов со стенокардией, проживающих в районе бывшего вооруженного конфликта, сочетания миокардиального цитопротектора триметазидина с фабомотизолом. Вопросы влияния ЭС на организм, а также лечения и профилактики возникающих при этом заболеваний или обострения уже существующих сердечно-сосудистых заболеваний у жителей районов вооруженного конфликта и их реабилитации в доступной литературе пока освещены недостаточно. Следовательно, необходим постоянный поиск рациональных и безопасных комбинаций лекарственных средств для вторичной профилактики ИБС и ее осложнений для этого контингента пациентов.

Цель представленного исследования — определить эффективность сочетания триметазидина с фабомотизолом у пациентов со стабильной стенокардией в улучшении показателей ХМ, проживающих в районе бывшего вооруженного конфликта.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В рандомизированное, проспективное исследование, проводимое в параллельных группах, вошли результаты полугодового динамического наблюдения 112 пациентов со стенокардией в Побединской участковой больнице ГБУ “Грозненская ЦРБ”. Тяжесть ее, I-IV функциональный класс (ФК), определяли согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (1974) по провоцированию стенокардии различным уровнем физической нагрузки.

Критерии включения в исследование: пациенты обо-его пола из региона бывшего вооруженного конфликта в Чеченской республике в возрасте 40-60 лет с диагнозом типичной стенокардии II-III ФК (мирные жители и участники конфликта); постоянное проживание в районе вооруженного конфликта в течение последних 10 лет; изначально высокая готовность следовать предписаниям врача, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии не включения в исследование: участие пациента в любом другом исследовании; пациенты с други-

ми формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, блокады ножек пучка Гиса) и с артериальной гипертензией 3 степени; пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования: хроническая обструктивная болезнь легких, органическое поражение центральной нервной системы, болезни с хронической болезнью почек или печеночной недостаточностью и др.

Критерии исключения из исследования: решение пациента прекратить свое участие в исследовании; появление в процессе исследования критериев не включения и побочных действий лекарственных препаратов; несоблюдение протокола исследования (режима приема лекарственных препаратов).

Пациенты со стенокардией II-III ФК были рандомизированы в две группы (таблица 1), сопоставимые по ФК стенокардии, полу, возрасту, курению, уровню артериального давления (АД), индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, частоте нарушений ритма сердца и гиперхолестеринемии ($p>0,05$). Стенокардию напряжения” диагностировали при наличии трех признаков согласно вышеприведенным Рекомендациям ВНОК и ESC: характерного качества и продолжительности загрудинный дискомфорт; провоцирование его физическим или эмоциональным стрессом и исчезновение в течение нескольких мин в покое или после приема нитроглицерина (таблица 1).

Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, отвечающему за рандомизацию, пациенты были распределены в группы в соотношении 1:1. На начальном этапе в исследование были включены 120 пациентов со стабильной стенокардией. В дальнейшем из анализа были исключены 8 (6,7%) человек в связи с несоблюдением протокола исследования. Следовательно, в повторном обследовании через 6 мес. приняли участие 54 пациента первой и 58 второй групп наблюдения (рисунок 1).

В 1 группе ($n=54$) применялось стандартное лечение, включавшее пролонгированный изосорбида динитрат (20 мг/сут. в течение 10-20 сут.), метопролола тартрат (50-100 мг/сут.), ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут.), симvastатин (40 мг/сут.) и по показаниям — другие средства. Во 2 группе ($n=58$) пациентам в сочетании со стандартным лечением назначали триметазидин (70 мг/сут.) и фабомотизол (30 мг/сут.). У части пациентов при АД $>140/90$ мм рт.ст. или частоты сердечных сокращений в покое >70 уд./мин метопролол тартрат титровали до дозы 100 мг/сут.

Во время начального и последнего визитов пациентов проверяли их клиническое состояние, оценивали не-

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика исследованных групп

Показатель	1 группа ($n=54$)	2 группа ($n=58$)
Мужчины, %	69	74
Возраст, лет ($M\pm m$)	$57,2\pm 6,3$	$58,8\pm 7,1$
Курение, %	49,4	54,2
Артериальная гипертензия (всего), %	42,1	46,7
– 1-я степень	17,5	14,9
– 2-я степень	23,3	24,5
Сахарный диабет, %	16,8	14,1
Гиперхолестеринемия, %	47,3	51,9
Стенокардия, %:		
– II ФК	72,7	75,6
– III ФК	27,3	24,4
Аритмии (всего), %	33,0	22,5
Экстрасистолия, %	27,7	21,4
ИМТ, %		
– 25-30 кг/м ²	35,9	38,7
– >30 кг/м ²	4,8	6,2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

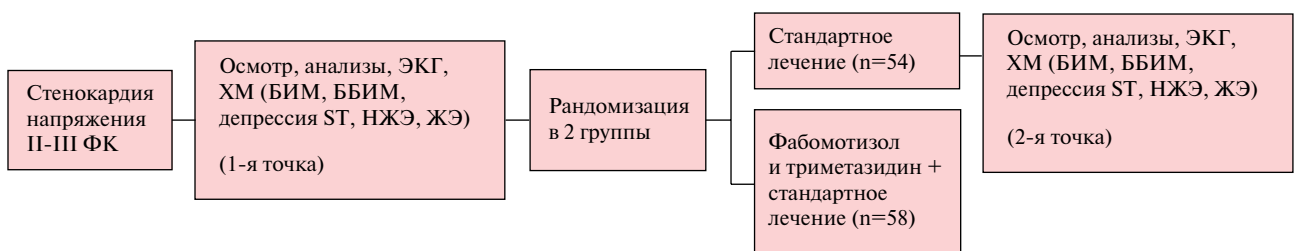


Рис. 1 Дизайн исследования.

желательные явления и проводили контроль приверженности их назначенному лечению. Помимо оценки результатов врачебного осмотра и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и креатинин крови) при каждом визите всем пациентам выполняли ХМ с помощью компьютерной программы Инкарт (Кардиотехника, Санкт-Петербург). Пациенты вели дневник самоконтроля; у каждого из них оценивали число и общую продолжительность эпизодов БИМ и ББИМ по традиционным критериям, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений электрокардиограммы (ЭКГ) и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали 7 показателей.

Приверженность пациентов проводимому лечению стимулировалась четким определением цели и задач исследования авторитетным участковым терапевтом, подписанием пациентом информированного согласия, доступностью и удобством применения лекарственных средств с отсутствием нежелательных явлений, периодическим контролем за проводимым лечением с помощью телефонных звонков.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTIKA 7.0 StatSoft. Для представления данных использовали средние значения и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). При проверке нормальности, значимости различий между формой распределения и моделью нормального по критерию Колмогорова-Смирнова, p -значение было $>0,05$, в результате распределение считали нормальным. Результаты, полученные в двух зависимых группах, по одному признаку сравнивали параметрическим методом с применением парного t -критерия Стьюдента для зависимых совокупностей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов 1 группы со стенокардией в результате стандартного полугодового лечения имело место снижение числа эпизодов ББИМ ($p < 0,05$) (таблица 2). Наблюдалась депрессия сегмента ST, снижение регистрации суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол ($p > 0,05$), что может быть обусловлено стабилизацией патологического процесса в сердце, возможной для части пациентов контрольной группы. При этом практически не изменилось число эпизодов БИМ.

У пациентов с полугодовым лечением триметазидином (таблица 3) в сочетании с фабомотизолом на фоне стандартного лечения (2 группа) снизилось число эпизодов ББИМ, длительность БИМ и ББИМ, уменьшились депрессия сегмента ST и частота регистрации желудочковой экстрасистол (ЖЭ) ($p < 0,05$). В то же время частота регистрации наджелудочковой экстрасистол (НЖЭ) была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Обсуждение

В 1994-1996 гг имели место вооруженные конфликты между российскими федеральными вой-

Таблица 2

ХМ у пациентов 1 группы ($n=54$)
со стенокардией ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.
Эпизоды ББИМ, п	$3,8 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,9^*$
Эпизоды БИМ, п	$2,3 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,3$
Длительность эпизодов ББИМ, мин	$7,8 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,3$
Длительность эпизодов БИМ, мин	$8,6 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,8$
Депрессия сегмента ST >1 мм	$1,9 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5$
НЖЭ $>30/ч$, п (%)	20 (37)	13 (22)
ЖЭ $>30/ч$, п (%)	41 (76)	35 (60)

Примечание: * — отличия от исходных показателей ($p < 0,05$).

Таблица 3

ХМ у пациентов 2 группы ($n=58$)
со стенокардией ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.
Эпизоды ББИМ, п	$3,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,5^*$
Эпизоды БИМ, п	$2,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$
Длительность ББИМ, мин	$7,8 \pm 0,9$	$5,0 \pm 1,1^*$
Длительность БИМ, мин	$9,5 \pm 1,8$	$6,7 \pm 1,7^*$
Депрессия сегмента ST >1 мм	$3,0 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,3^*$
НЖЭ $>30/ч$, п (%)	37 (68)	24 (41)
ЖЭ $>30/ч$, п (%)	46 (85)	30 (52)*

Примечание: * — отличия от исходных показателей ($p < 0,05$).

сками и незаконными формированиями на территории Чеченской Республики, в 1999-2009 гг проводилась контртеррористическая операция на Северном Кавказе. На протяжении всего этого периода и позднее жители региона испытывали воздействие разнообразных ЭС, приводящих к посттравматическим стрессовым расстройствам. В этих условиях следовало ожидать обострения хронических заболеваний и развития разных форм ИБС. Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось определение эффективности включения триметазидина и фабомотизола в комплексное лечение пациентов со стенокардией в профилактике прогрессирования стенокардии. Ранними признаками прогрессирования стенокардии являются эпизоды БИМ и ББИМ и их длительность, которые регистрировали при ХМ ЭКГ.

Триметазидин способствует улучшению резерва коронарного кровотока и уменьшению выраженности болевого синдрома при стенокардии. Он улучшает энергетический статус миокардиоцитов, увеличивает синтез аденозинтрифосфата на 33%, улучшает функционирование трансмембранных ионных каналов кардиомиоцитов. При этом уменьшается ишемический дисбаланс между потреблением и доставкой энергии. Существенно, что препарат не оказывает каких-либо гемодинамических эффектов, что обосновывает возможность его использования у пациентов со стенокардией с низким уровнем АД. Более того, триметазидин представляет ценный

препарат для мужчин со стенокардией, имеющих эректильную дисфункцию, которые принимают ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и вследствие этого не должны получать нитраты [8]. Предотвращение боли происходит при использовании триметазидина на самых первых этапах ишемии — на уровне нарушения метаболизма, что не позволяет развиваться и более поздним изменениям: нарушениям сократимости миокарда, ишемическим изменениям на ЭКГ, боли [9].

Включение триметазидина в стандартное лечение пациентов со стенокардией в постинфарктном периоде привело к уменьшению частоты регистрации эпизодов БИМ и ББИМ, нарушений ритма сердца, что способствовало предупреждению электрической нестабильности сердца [7]. Аналогичные результаты с уменьшением частоты регистрации наджелудочковой экстрасистолии получены и в этом исследовании при использовании его в сочетании с фабомотизолом. В одном из недавних мета-анализов, включавшем 18 плацебо-контролируемых исследований, триметазидин, применявшийся в дополнение к исходному стандартному лечению, приводил к отчетливому уменьшению количества приступов стенокардии, а также существенному улучшению переносимости физической нагрузки с увеличением на 54 сек периода времени до возникновения эпизода БИМ [10].

Фабомотизол, который был назначен пациентам 2 группы вместе с триметазидином, необходим для профилактики развития и устранения тревожно-депрессивного синдрома, который имел место по клиническим проявлениям у половины из них. В центральной нервной системе при патологической тревоге резко снижается чувствительность рецепторного аппарата к наиболее мощному тормозному медиатору — гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Фабомотизол способствует стабилизации ГАМК-рецепторов, восстановлению их чувствительности к собственным медиаторам торможения и естественного механизма защиты нервной системы от стресса. Он лишен побочных эффектов бензодиазепинов, снижающих физическое состояние и работоспособность пациентов. У 20 больных гипертонической болезнью и у 20 больных ИБС со стенокардией фабомотизол в дозе 30 мг/сут. в сочетании со стандартным лечением через 2 мес. улучшил их

качество жизни по пяти шкалам. При этом стабильно сохранялось хорошее самочувствие больных, снижалась интенсивность болевых ощущений, улучшились общий фон настроения и жизненный тонус, повысилась социальная активность, была устранена тревожно-депрессивная симптоматика [8]. Фабомотизол является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения тревоги у больных с сердечно-сосудистой патологией, и позволяет оптимизировать терапию артериальной гипертензии, ИБС и аритмий у пациентов со стрессом и тревогой [10, 11].

Прием триметазидина и фабомотизола пациенты переносили хорошо. Побочные эффекты имели место у 7 пациентов (диспептические явления у троих, астения у двоих и легкие головокружения у двоих), носили транзиторный характер, и не потребовали отмены лечения.

Следует отметить, что другие авторы при лечении пациентов со стабильной стенокардией триметазидином нежелательные явления также не регистрировали [12].

Ограничения: малое число наблюдений и отсутствие данных о тревожности и депрессии не позволяют исследовать разные корреляционные связи; комплексное лечение затрудняет определить эффективность каждого компонента комбинации в отдельности.

Заключение

У пациентов 1 группы со стенокардией при полугодовом стандартном лечении статистически значимо уменьшается число эпизодов ББИМ ($p < 0,05$), в то же время длительность эпизодов ББИМ и БИМ, депрессия сегмента ST, регистрация экстрасистолии уменьшились статистически незначимо ($p > 0,05$). Число эпизодов БИМ практически не изменилось. Во 2 группе при добавлении к стандартному лечению триметазидина и фабомотизола статистически значимо снизились число эпизодов ББИМ, длительность БИМ и ББИМ, уменьшились депрессия сегмента ST и частота регистрации ЖЭ ($p < 0,05$). В то же время частота регистрации НЖЭ была статистически незначимой ($p > 0,05$).

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

Литература/References

1. Belyalov FI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. Therapeutic archive. 2017;89(8):104-9. (In Russ.) Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(8):104-9. doi:10.17116/terarkh2017898104-109.
2. Posttraumatic stress disorder. International (Russia-Armenia-Belarus-Ukraine) collective monograph edited by Soldatkin V.A.; GBOU VPO RostGMU of Russian Ministry of health. Rostov-on-Don: Publishing house of RostGMU 2015:624 p. (In Russ.) Посттравматическое стрессовое расстройство. Международная (Россия-Армения-Беларусь-Украина) коллективная монография под редакцией д.м.н. Солдаткина В.А.; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. 2015:624 с. ISBN 978-5-7453-0511-5.
3. VNOK. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendations (2nd revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6). Attachment 4. (In Russ.) ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6). Прил. 4.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
5. Oganov RG, Maslennikova GYa. Features of drug therapy of angina pectoris in men. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(2):61-4. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Особенности лекарственной терапии стенокардии у мужчин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):61-4. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-61-4.
6. Russian national recommendations on the application of the Holter monitoring method in clinical practice. Russ J Cardiol. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Национальные российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
7. Islamova UA, Gafurova RM, Abdullaev AA, et al. Holter ECG monitoring and treatment effectiveness control in patients after myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2010;6:23-7. (In Russ.) Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А. и др. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в контроле эффективности лечения пациентов в постинфарктном периоде. Российский кардиологический журнал. 2010;6:23-7. doi:10.15829/1560-4071-2010-6-23-7.
8. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology. 2011;120(2): 59-72. doi:10.1159/000332369.
9. Zhidkikh BD. The effectiveness of Afobazole in the treatment of cardiac patients. Vrach. 2014;8:32-7. (In Russ.) Жидких Б.Д. Эффективность Афобазола в лечении кардиологических больных. Врач. 2014;8:32-7.
10. Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2014;114:187-92. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.022.
11. Medvedev VE. Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases (experience with afobazole). Archive of Internal Medicine. 2013;3(11):70-6. (In Russ.) Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола). Архив внутренней медицины. 2013;3(11):70-6. doi:10.20514/2226-6704-2013-03-70-76.
12. Sizova ZM, Vladimirov SK. Modern possibilities of myocardial citoprotection in the treatment of patients with ischemic heart disease. Medical advice. 2016;13:38-43. (In Russ.) Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопротекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. Медицинский совет. 2016;13:38-43. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-38-43.

Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Бернс С. А.^{1,3}, Захарова В. А.^{1,2}, Шмидт Е. А.³, Лынев В. С.², Зверев К. В.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения г. Москвы». Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Изучение ассоциации положительного теста на содержание сердечного белка, связывающего жирные кислоты, с развитием неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование были включены 153 больных с ОКС↓ST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии в период с марта 2014 г. по январь 2017 г. Всем пациентам, помимо стандартного обследования, был выполнен качественный анализ на содержание сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) в цельной венозной крови.

Результаты. Кривые Каплана–Мейера продемонстрировали значимую вероятность наступления комбинированной конечной точки у пациентов с положительным сБСЖК, определенным в индексную госпитализацию ОКС↓ST, как у пациентов с наличием, так и с отсутствием СД-2. В представленном исследовании сБСЖК также выступает в роли маркера развития неблагоприятных исходов в течение года после ОКС↓ST. Однако наиболее значимый факт установлен

относительно высокой частоты (100%) положительных реакций теста у пациентов с сопутствующим СД-2, у которых зарегистрированы неблагоприятные исходы.

Заключение. Положительный тест на сБСЖК при поступлении в стационар может рассматриваться как предиктор неблагоприятного отдаленного прогноза у больных с ОКС↓ST, что наиболее значимо проявилось в подгруппе пациентов с СД-2.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, белок, связывающий жирные кислоты, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-30-34>

Поступила 21/10-2018

Рецензия получена 23/11-2018

Принята к публикации 26/11-2018



Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes

Berns S. A.^{1,3}, Zakharova V. A.^{1,2}, Shmidt E. A.³, Lynev V. S.², Zverev K. V.²

¹A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²M. E. Zhadkevich City Clinical Hospital. Moscow; ³Research Institute for complex problems of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the association between a positive results of Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP) test with the development of adverse outcomes during the year of observation in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) depending on the type 2 diabetes mellitus (DM-2) presence.

Material and methods. The study included 153 patients with NSTEMI-ACS hospitalized in the department of emergency cardiology in the period from March 2014 to January 2017. In addition to the standard examination, all patients underwent a qualitative analysis on the h-FABP in venous blood.

Results. Kaplan–Meier estimator demonstrated a significant probability of a combined end point in patients with positive h-FABP, both with and without DM-2. H-FABP also acts as a marker for the development of

adverse outcomes during the year after NSTEMI-ACS. Patients with adverse outcomes and type 2 diabetes mellitus had the highest frequency (100%) of positive test reactions.

Conclusion. H-FABP positive test when admitted to hospital may be considered as a predictor of adverse long-term outcomes in patients with NSTEMI-ACS. That statistics is most significant for patients with DM-2.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery disease, fatty acid binding protein, prognosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-30-34>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 582-08-77

e-mail: valeriya6@yandex.ru

[Бернс С. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ³в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Захарова В. А.* — аспирант кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ²врач кардиолог, ORCID 0000-0003-4414-5538, Шмидт Е. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Лынев В. С. — заведующий поликлиническим отделением, ORCID: 0000-0002-5417-2014, Зверев К. В. — заместитель главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-7068-6269].

Berns S.A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Zakharova V.A. ORCID: 0000-0003-4414-5538, Shmidt E.A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Lynev V.S. ORCID: 0000-0002-5417-2014, Zverev K.V. ORCID: 0000-0002-7068-6269.

Received: 21/10-2018 Revision Received: 23/11-2018 Accepted: 26/11-2018

ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ[↓]ST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТ — комбинированная конечная точка, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС[↑]ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС[↓]ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, сБСЖК — сердечный белок, связывающий жирные кислоты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — фактор риска, BNP — мозговой натрийуретический пептид, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, hsTnI — высокочувствительный тропонин I, hsTnT — высокочувствительный тропонин T.

Введение

По данным Росстата (2016) среди общих причин смерти в РФ летальность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет ~57% [1]. Ишемическая болезнь сердца является самой распространенной формой сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее частой причиной смертности. Стоит отметить, что большое количество исследований и отчеты национальных служб здравоохранения последних лет однозначно свидетельствуют о том, что на фоне снижения количества пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) число пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС[↓]ST) растет [2].

По данным федерального регистра сахарного диабета (СД) в РФ на окончание 2016г состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения), при этом из них: 92% (4 млн) — с СД 2-го типа (СД-2) [3]. Наиболее опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [4].

Верификация факторов, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, является весьма важной задачей. Имеется достаточное количество исследований, подтверждающих роль таких факторов риска (ФР) неблагоприятного прогноза, как: возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), СД, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и т.д. [5, 6]. В последнее время в литературе появляется все больше информации о возможности использования в прогнозировании отдаленных рисков сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) — раннего маркера некроза миокарда, чья концентрация в крови повышается до диагностически значимых цифр уже в первые два часа с момента развития симптоматики. В 2011г эксперты Европейского общества кардиологов отметили, что определение сБСЖК может улучшить диагностику ОКС[↓]ST на ранних сроках [7]. Также в литературе содержатся данные, что уровень в крови сБСЖК у мужчин в первые сут. ИМ значительно выше, чем у лиц мужского пола в первые сут. нестабильной стенокардии (НС). Данный показатель значимо коррелирует с наличием ИМ, в т.ч. Q-позитивным, с другими биомаркерами ОКС — тропонином I и MB фракцией креатинфосфо-

киназы, а также с некоторыми воспалительными биомаркерами [8]. Однако следует отметить, что исследований в отношении прогностического значения сБСЖК у пациентов с ОКС с наличием коморбидной патологии в настоящее время явно недостаточно.

Цель — изучение ассоциации положительного теста на содержание сБСЖК с развитием неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у пациентов с ОКС[↓]ST в зависимости от наличия СД-2.

Материал и методы

В исследование были включены 153 больных с ОКС[↓]ST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗ г. Москвы с направительным диагнозом “острый коронарный синдром” в период с марта 2014г по январь 2017г. Из 153 пациентов НС была диагностирована у 106 (69,3%), ИМ — у 47 (30,7%) больных. При поступлении у всех пациентов оценивали критерии включения/исключения и подписание информированного согласия, после чего принималось решение о включении больного в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ имени М. Е. Жадкевича.

Критериями включения участников в исследование являлись:

- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании;
- возникшие в течение 24 ч до госпитализации НС или ИМ[↓]ST.

Критериями исключения являлись:

- ОКС[↓]ST, осложнившийся чрескожным коронарным вмешательством;
- оперативные вмешательства на сердце в течение 1 мес. до индексной госпитализации;
- травмы с тяжелым поражением мышечной ткани, ожоги 3 степени, острая ишемия конечностей в предшествующие 3 сут. до индексной госпитализации;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в предшествующие 3 сут. до индексной госпитализации;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания.

Продолжительность наблюдения составила 12 мес. с момента индексного ОКС. К концу годового этапа наблюдения исход был известен у 139 (90,1%) пациентов общей группы. Все пациенты были разделены на две группы: I — пациенты с наличием СД-2 (n=44 (28,7%), годовой исход определен у 40 (90,9%) пациентов; II группа — 109 (71,2%) пациентов без СД-2, годовой исход определен у 99 (90,8%) пациентов. В каждой исследуемой группе оценивали наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения (12 мес.): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, го-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов на этапе индексного ОКС↓ST с наличием/отсутствием СД-2 и различным годовым исходом

Признак	С СД-2 (n=40)		p	Без СД-2 (n=99)		p
	С ККТ n=14 (35%)	Без ККТ n=26 (65%)		С ККТ n=23 (23,2%)	Без ККТ n=76 (76,8%)	
GRACE, баллы	130 (129;132)	123 (112;125)	0,56	137 (119;170)	112 (91;134)	0,0018
Возраст, лет	74 (65;83)	74 (63;77)	0,99	79 (76;82)	64 (56;76)	0,00002
САД, мм рт.ст.	175 (140;210)	126 (126;190)	0,24	150 (130;170)	140 (125;158)	0,16
ДАД, мм рт.ст.	85 (80;90)	78 (70;90)	0,38	89 (80;90)	80 (76;90)	0,21
hsTnT, нг/л	0,05 (0,02;0,07)	0,04 (0,01;0,07)	0,77	0,04 (0,02;0,21)	0,04 (0,02;0,11)	0,28
BNP, пг/мл	117 (69,4;166,5)	21,9 (19,8;57,8)	0,08	98,4 (29,7;235)	24,6 (9,7;49,1)	0,0009
Креатинин, мкмоль/л	97 (91;104,5)	93 (58,7;97)	0,56	107,5 (96;121)	99 (86;110)	0,05
СКФ, мл/мин	58,5 (50;67)	77 (66;99)	0,24	45 (40;62)	62 (52;75)	0,0006
HbA _{1c} , %	7,9 (6,9;8,9)	7,6 (7;8,2)	0,99	5,3 (5,1;5,4)	5,2 (4,8;5,6)	0,47
Глюкоза, ммоль/л	10,6 (6,8;14,4)	7 (4,7;8,1)	0,56	5,85 (5,4;7,0)	5,6 (5,0;6,1)	0,1
Гемоглобин, г/л	119 (118;120)	121 (118;123)	0,38	119,5 (104;124)	130 (121;138)	0,002
hsTnI, нг/л	0,03 (0,01;0,05)	0,01 (0,01;0,02)	0,77	0,05 (0,01;0,18)	0,02 (0,01;0,5)	0,03
ПИКС в анамнезе, n (%)	0	13 (50,0)	-	9 (39,1)	38 (50,0)	0,36
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (14,2)	2 (7,7)	0,60	6 (26,1)	9 (11,8)	0,09
Стенокардия в анамнезе, n (%)	13 (92,8)	21 (80,7)	0,39	20 (86,9)	57 (75,0)	0,22
АГ в анамнезе, n (%)	14 (100)	24 (92,3)	1,0	19 (82,6)	68 (89,5)	0,37
Многососудистое поражение КА, n (%)	0	2 (7)	-	2 (8,7)	5 (6,5)	0,515
ЧКВ госпитально, n (%)	4 (28,4)	6 (23,1)	0,71	2 (8,7)	17 (22,4)	0,14
КШ госпитально, n (%)	0	2 (7,7)	-	1 (0,04)	5 (6,5)	0,69

Примечание: данные в таблице представлены в виде числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75% процентиль). АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, КА — коронарная артерия.

спитализации по поводу НС, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, а также комбинированная конечная точка (ККТ), включающая все перечисленные неблагоприятные исходы. Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, всем пациентам в течение 30 мин с момента поступления в стационар с помощью качественного иммунохроматографического экспресс-теста «КардиоБСЖК» (НПО Биотест, Новосибирск) определялось содержание сБСЖК в цельной венозной крови. Результат оценивался как положительный — появление двух одинаково окрашенных линий в тестовом окне — тестовой и контрольной; слабоположительный — при различной интенсивности цвета контрольной и тестовой линий; отрицательный — появление в тестовом окне лишь одной контрольной линии. Дополнительно оценивались такие лабораторные параметры, как: уровни высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и высокочувствительного тропонина T (hsTnT), мозгового натрийуретического пептида (BNP), гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Инструментальное обследование было выполнено в течение 2 ч с момента госпитализации и состояло из электрокардиографии (аппарат Nicom Kohden ECG-1250), эхокардиографии (аппарат Toshiba Aplio MX), коронароангиографии (ангиографическая установка Infinix VC-I (Toshiba)).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0, MedCalc 11.0. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Кривые дожития построены с помощью метода Каплана-Майера. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) <0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная исходная характеристика исследуемых пациентов в зависимости от развития ККТ на годовом этапе наблюдения. Отмечено, что неблагоприятные исходы в течение 12 мес. после ОКС развивались сравнительно с одинаковой частотой у пациентов как с нарушением углеводного обмена, так и без такового — 35% и 23,2%, соответственно (p=0,156). Установлено, что пациенты с ОКС↓ST без СД с неблагоприятным течением заболевания в течение 12-ти мес. наблюдения были значимо (p<0,0001) старше пациентов с благоприятным исходом, имели большую медиану баллов по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (p=0,0018), позитивную реакцию маркеров некроза миокарда (hsTnI (p=0,03)) и сердечной недостаточности (BNP (p=0,0009)), наряду с меньшей медианой СКФ, определенной по формуле MDRD (p=0,0006), и медианой уровня гемоглобина (p=0,002). Также отмечалась достаточно четкая тенденция (p=0,09) в отношении более частого наличия ОНМК в анамнезе в группе пациентов с неблагоприятным годовым прогнозом по сравнению с таковым показателем у пациентов с благоприятным годовым исходом без сопутствующего СД-2.

Для пациентов с ОКС↓ST с наличием СД-2 и различным годовым исходом значимых различий по клинико-анамнестическим и лабораторным характеристикам выявлено не было.

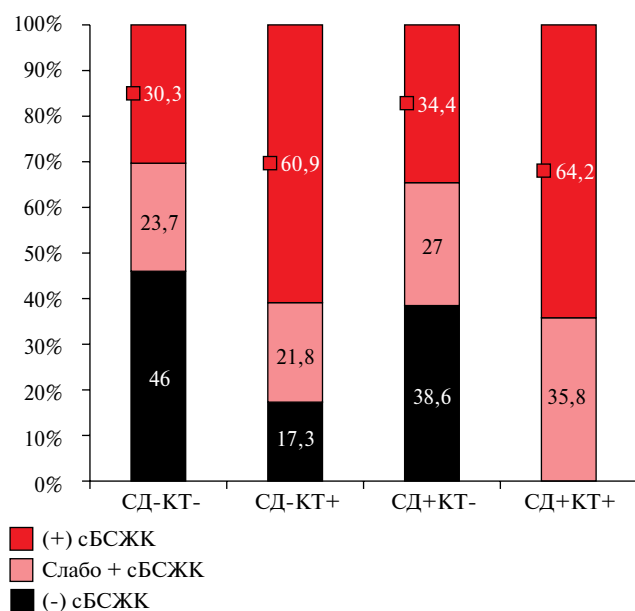


Рис. 1 Распределение пациентов исследуемых групп по результатам теста на сБСЖК.

Примечание: КТ — конечная точка.

По морфологии поражения коронарных артерий и частоте реваскуляризирующих процедур в госпитальном периоде исследуемые группы пациентов были сопоставимы. В течение года наблюдения пациенты обеих исследуемых групп в 75% случаев принимали полную рекомендованную коронароактивную терапию, значимых отличий в подгруппах пациентов с различными исходами не было.

Распределение пациентов по результатам теста на сБСЖК в исследуемых подгруппах пациентов представлено на рисунке 1. В подгруппе пациентов с СД-2: при наличии благоприятного годового исхода отрицательный тест на сБСЖК отмечен у 10 (38,6%) пациентов, а среди больных с неблагоприятным исходом не выявлено ни одного (0%) пациента; слабоположительный — у 7 (27%) vs 5 (35,8%) больных, соответственно ($p=0,408$); положительный тест — у 9 (34,7%) vs 9 (64,2%) пациентов, соответственно ($p=0,072$).

В подгруппе пациентов без нарушений углеводного обмена: при благоприятном годовом исходе отрицательный тест на сБСЖК установлен у 35 (46%), при неблагоприятном — у 4 (17,3%) больных ($p=0,011$); слабоположительный — у 18 (23,7%) vs 5 (21,8%) пациентов ($p=0,263$), положительный — у 23 (30,3%) vs 14 (60,9%) пациентов с неблагоприятным исходом ($p=0,007$).

При сравнении частоты положительного теста сБСЖК выявлено, что он наблюдался значимо чаще у пациентов с развитием ККТ, как с сопутствующим СД-2, так и без него — 64,2% и 60,9% пациентов, соответственно, однако в группе пациентов без нарушения углеводного обмена 17,3% пациентов имели отрицательный результат сБСЖК, в то время как отрицательный тест на сБСЖК не выявлен ни у одного пациента с СД-2 и неблагоприятным годовым исходом.

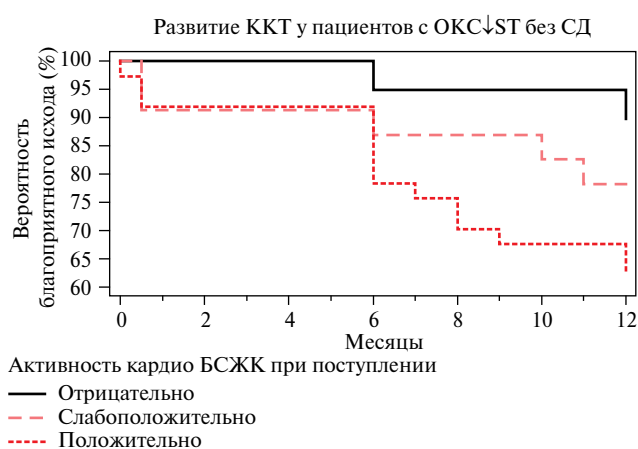


Рис. 2 Вероятность развития ККТ в течение 12 мес. в зависимости от уровня сБСЖК при поступлении у пациентов с ОКС↓ST без СД-2 ($p=0,017$).

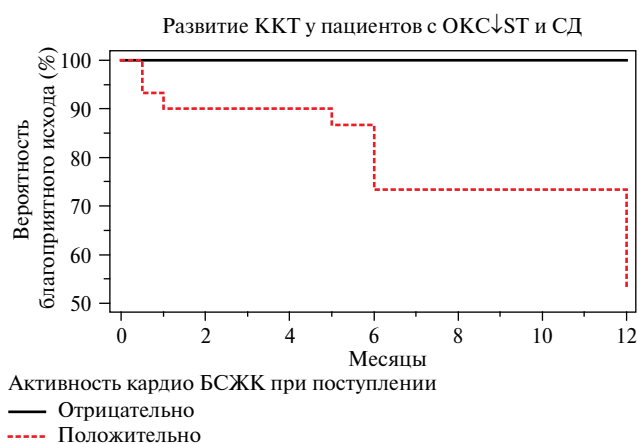


Рис. 3 Вероятность развития ККТ в течение 12 мес. в зависимости от уровня сБСЖК при поступлении у пациентов с ОКС↓ST с СД-2 ($p=0,012$).

Кривые Каплана-Майера (рисунок 2 и 3) продемонстрировали значимую вероятность наступления ККТ у пациентов с положительным сБСЖК при поступлении, как с наличием ($p=0,012$), так и отсутствием ($p=0,017$) СД 2-го типа, начиная с 6 мес. наблюдения. В подгруппе пациентов с СД-2 ввиду малой выборки пациентов, положительный и слабоположительный результаты качественного анализа на сБСЖК были объединены.

Обсуждение

Несмотря на то, что СД является доказанным ФР развития и обострения ишемической болезни сердца и предиктором неблагоприятного прогноза [9, 10], в представленном исследовании не установлено связи факта нарушения углеводного обмена с неблагоприятным течением заболевания после перенесенного ОКС↓ST. В то же время выявлено, что именно у пациентов без сопутствующего СД-2 наблюдалась значимая ассоциация неблагоприятного годового исхода с известными клиническими ФР: более старший возраст и высокий балл по шкале GRACE, высокий уро-

вень маркеров некроза миокарда и хронической сердечной недостаточности, снижение СКФ и уровня гемоглобина [5, 6], что объясняет причину развития неблагоприятных исходов в течение всего периода наблюдения. В то время как пациенты с наличием СД-2 имели одинаковые клинико-лабораторные характеристики независимо от годового исхода, вследствие чего наибольший интерес представляет данная группа больных в отношении оценки влияния на исход такого маркера некроза миокарда как сБСЖК. В настоящее время накоплена солидная доказательная база в отношении высокой эффективности использования теста на сБСЖК с диагностической целью в ранние сроки ОКС [11, 12]. В исследовании (2011г) доказано, что в группе больных ОКС↓ST чувствительность теста составила 82,6%, специфичность — 90,9%.

Показана прогностическая ценность теста сБСЖК в отношении отдаленного прогноза у пациентов с ОКС↓ST. В другом исследовании (2005г) по результатам многофакторного регрессионного анализа следующие факторы показали свою независимую связь с развитием неблагоприятных событий: повышение уровня сБСЖК через 6 ч от начала симптомов (отношение шансов 2,45; $p=0,021$), наличие отрицательного зубца Т на ЭКГ при поступлении в стационар, возраст >65 лет, регулярный прием нитратов до госпитализации, а также сделан вывод, что в группе больных с ОКС↓ST сБСЖК имеет наиболее сильную связь с развитием неблагоприятных

исходов в течение 12 мес., по сравнению с другими биохимическими маркерами некроза миокарда.

В представленном исследовании сБСЖК также выступает в роли маркера развития неблагоприятных исходов в течение года после ОКС↓ST. Однако наиболее значимый факт установлен относительно высокой частоты положительных реакций теста (100%) у пациентов с сопутствующим СД-2, у которых зарегистрированы неблагоприятные исходы.

Таким образом, в настоящее время представлено достаточно исследований, подтверждающих возможность использования сБСЖК в качестве предиктора неблагоприятного госпитального и отдаленного прогноза после ОКС↓ST. Большая эффективность прогнозирования высокого риска повторных кардиоваскулярных событий наблюдается у больных с сопутствующим СД-2.

Заключение

Положительный тест на сБСЖК при поступлении в стационар может рассматриваться как предиктор неблагоприятного отдаленного (12 мес.) прогноза у больных с ОКС↓ST, при этом высокая прогностическая эффективность теста наблюдается у пациентов с сопутствующим СД-2.

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

Литература/References

1. Official website of the Federal state statistics service. (In Russ.) Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2016. (07.07.2018).
2. Barbarash OL, Kashtalap VV. Management of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Are all problems solved? Russian Heart Journal. 2016;15(5):320-6. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Лечение пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Все ли проблемы решены? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):320-6. doi:10.18087/rhj.2016.5.2249.
3. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (8th edition). Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-112. doi:10.14341/DM20171S8.
4. Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7th edition). Diabetes mellitus. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015;18(1S):1-112. doi:10.14341/DM20151S1-112.
5. Berns SA, Schmidt EA, Nagiriak OA, et al. Role of cardiac-ankle vascular index in prediction of long term adverse outcomes in patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):25-31. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагиряк О.А. и др. Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):25-31. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-25-31.
6. Backus B, Six A, Kelder J, et al. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department. Current Cardiology Reviews. 2011;7(1):2-8. doi:10.2174/157340311795677662.
7. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
8. Kashtanova EV, Voevoda MI, Kuimov AD, et al. Heart — type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2012;(1):31-4. (In Russ.) Каштанова Е.В., Воевода М.И., Куимов А.Д. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2012;(1):31-4. doi:10.15829/1560-4071-2012-1-31-4.
9. Golikov AP, Burns SA, Stryuk RI, et al. Factors of prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in combination with diabetes of the 2nd type (results register). Therapeutic archive. 2017;89(3):65-71. (In Russ.) Голиков А.П., Бернс С.А., Стрюк Р.И. и др. Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (по результатам регистра). Терапевтический архив. 2017;89(3):65-71. doi:10.17116/terarkh201789365-71.
10. Kakorin SV, Iskandaryan RA, Mkrtumyan AM. Perspectives on reducing mortality attributed to acute myocardial infarction among patients with type 2 diabetes mellitus in multicenter randomized trials. Diabetes Mellitus. 2016;19(2):141-9. (In Russ.) Какорин С.В., Искандарян Р.А., Мкртумян А.М. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2 типа от острого инфаркта миокарда по данным многоцентровых рандомизированных исследований. Сахарный диабет. 2016;19(2):141-9. doi:10.14341/DM200412-6.
11. Titov VN. Diagnostic value of the content of troponin and cardiomyocyte protein binding fatty acids in blood plasma in acute coronary syndrome. Clinical medicine. 2017; 95(3):207-15. (In Russ.) Титов В.Н. Диагностическое значение содержания в плазме крови тропонина и белка кардиомиоцитов, связывающего жирные кислоты, при остром коронарном синдроме. Клиническая медицина. 2017;95(3):207-15. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-10-672-680.
12. Kakorin VA, Gasanov MZ, Gordeev IG, et al. Qualitative test for the fatty acid binding cardiac protein in early diagnostics of myocardial infarction: subanalysis of russian multi-center ISPOLIN. Russian Journal of Cardiology. 2017;(11):62-7. (In Russ.) Какорин В.А., Гасанов М.З., Гордеев И.Г. и др. Качественное определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда: субанализ российского многоцентрового исследования ИСПОЛИН. Российский кардиологический журнал. 2017;(11):62-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-62-7.

Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек

Камилова У. К., Расулова З. Д., Закирова Г. А., Тошев Б. Б.

ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации”. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить взаимосвязь уровня аминотерминального участка мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и альдостерона (Ал) в сыворотке крови, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования со степенью хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции почек (ДП).

Материал и методы. Были обследованы 52 больных ишемической болезнью сердца с ХСН I (n=19), II (n=21) и III (n=12) функциональных классов (ФК). Всем больным проводили: эхокардиографию с оценкой систолической функции и структурно-геометрических параметров левого желудочка (ЛЖ), исследование кровотока на уровне общей сонной артерии с определением толщины комплекса интим-медиа, скоростных показателей кровотока, индексов резистентности и пульсативности, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле CKD-EPI (pСКФ), уровень NTproBNP и Ал в сыворотке крови. Больные были распределены в зависимости от pСКФ: $30 < \text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73 м² — 14 больных, $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² — 38 больных.

Результаты. У больных со II ФК ХСН преобладали средневые значения NTproBNP и Ал, с III ФК ХСН — высокие значения. Выявлена корреляционная связь между уровнем NTproBNP, Ал и фракцией выброса ($r = -0,70$ и $r = -0,72$, соответственно), между уровнем NTproBNP, Ал и конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r = 0,78$ и $r = 0,70$, соответственно). На уровне общей сонной артерии было отмечено достоверное утолщение комплекса интим-медиа, снижение скоростных показателей кровотока и повышение показателей сосудистого сопротивления по мере увеличения ФК ХСН,

а также достоверно значимое различие в максимальной конечной диастолической скорости V_{min} у больных с pСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с этим показателем у больных с pСКФ > 60 мл/мин/1,73 м².

Заключение. У больных с ХСН достоверное увеличение NTproBNP и Ал ассоциировано с ФК ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и ДП. Выявлена взаимосвязь показателей сердечно-сосудистого ремоделирования с ФК ХСН и ДП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дисфункция почек, мозговой натрийуретический пептид, альдостерон, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках научного гранта: ПЗ-20170928334 “Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек с учетом клинико-генетических особенностей”.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-35-40>

Поступила 07/04-2019

Рецензия получена 16/04-2019

Принята к публикации 25/04-2019



Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction

Kamilova U. K., Rasulova Z. D., Zakirova G. A., Toshev B. B.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study the relationship between the level of the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NTproBNP) and aldosterone in serum, cardiovascular remodeling parameters with the degree of chronic heart failure (CHF) and kidney dysfunction (KD).

Material and methods. Fifty two patients with coronary artery disease with CHF of I (19 patients), II (21) and III (12) functional classes (FC) were examined. All patients underwent echocardiography with assessment of systolic function and structural-geometric parameters of the left ventricle (LV), blood flow study at the level of the common carotid artery (CCA) with the determination of the thickness of the intim-media

complex, velocity parameters of blood flow, resistance (RI) and pulsation (PI) indexes, estimated glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI method, the level of NTproBNP and aldosterone in serum. The patients were divided depending on the eGFR level: $30 < \text{eGFR} \leq 60$ ml/min/1,73 м² — 14 patients, $\text{eGFR} > 60$ ml/min/1,73 м² — 38 patients.

Results. Patients with II FC CHF had the medium-high NTproBNP and aldosterone values. Subjects with FC III CHF had high levels of NTproBNP and aldosterone. A correlation relationship was found between the NTproBNP, aldosterone and ejection fraction (EF) levels ($r = -0,70$ and $r = -0,72$, respectively), between the NTproBNP, aldosterone and end-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: umida_kamilova@mail.ru

Тел.: +99871-234-30-77, +99890-989-79-40

[Камилова У. К.* — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1190-7391, Расулова З. Д. — д.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-3260-1030, Закирова Г. А. — самостоятельный соискатель, ORCID: 0000-0003-3577-456X, Тошев Б. Б. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-8069-3825].

diastolic LV velocity ($r=0,78$ and $r=0,70$, respectively). There was a significant thickening of the carotid intima-media complex and a decrease in the blood flow velocity and an increase in vascular resistance with increasing CHF. We also noted a significant difference in the maximum end-diastolic velocity in patients with $eGFR \leq 60$ ml/min/1,73 m² compared with this indicator in patients with $eGFR > 60$ ml/min/1,73 m².

Conclusion. In patients with CHF, a significant increase in NTproBNP and aldosterone levels is associated with FC of CHF, LV systolic dysfunction and KD. The interrelation of cardiovascular remodeling indicators with the degree of CHF and KD was revealed.

Key words: chronic heart failure, kidney dysfunction, brain natriuretic peptide, aldosterone, cardiovascular remodeling.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted as part of a research grant: PZ-20170928334 "Development of new personalized methods for the treatment and prevention of chronic heart failure with renal dysfunction with a glance to clinical and genetic features."

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-35-40>

Kamilova U.K. ORCID: 0000-0002-1190-7391, Rasulova Z.D. ORCID: 0000-0003-3260-1030, Zakirova G.A. ORCID: 0000-0003-3577-456X, Toshev B.B. ORCID: 0000-0002-8069-3825.

Received: 07/04-2019 **Revision Received:** 16/04-2019 **Accepted:** 25/04-2019

Ал — альдостерон, ДП — дисфункция почек, ИСд — индекс диастолической сферичности, ИСс — индекс систолической сферичности, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОСА — общая сонная артерия, ОТС — относительная толщина стенок, рСКФ — скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формуле СКД-ЕП, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (аминотерминальный участок мозгового натрийуретического пептида), PI — индекс пульсативности, RI — индекс резистентности.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему из-за значительной распространенности, высокой смертности и больших затрат на лечение [1]. Смертность больных с ХСН зависит от функционального класса (ФК) и составляет по данным Фремингемского исследования ~20% в год, а 4-5-летняя выживаемость — 25-50% [2].

При развитии ХСН дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является главным пусковым механизмом, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — основным фактором, определяющим прогноз ХСН, нарушенная функция почек также служит важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть ХСН и ФВ ЛЖ [3]. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ с наличием почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза [4]. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — роста концентрации натрийуретических пептидов (NP) в плазме [5]. Прямое повреждающее действие на миокард ишемии, перегрузки давлением или воспалительного процесса запускает физиологические компенсаторные механизмы: активацию симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы NP и др. [6]. NP и альдостерон (Ал) играют важную роль в патогенезе ХСН, а повышение их начинается уже со стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [7]. Таким образом, определение NP и Ал помогает прогнозировать течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Поскольку в настоящее время кардиоваскулярные события оказывают серьезное влияние на клинические исходы и прогноз пациентов,

идентификация индивидуального риска рассматривается, как один из основных компонентов стратегии кардио- и нефропрофилактики при лечении ССЗ [3] и позволяют оптимизировать процессы скринирования больных и выбора оптимальной стратегии лечения [9].

Цель: изучить взаимосвязь уровня аминотерминального участка мозгового NP (NTproBNP) и Ал в сыворотке крови, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования с ФК ХСН и дисфункции почек (ДП).

Материал и методы

Были обследованы 52 больных ишемической болезнью сердца с ХСН I (n=19), II (n=21) и III (n=12) ФК ХСН. ФК определяли согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) и результатов теста шестиминутной ходьбы. Средний возраст больных составил $62,5 \pm 7,96$ лет. 94,2% (n=49) больных имели гипертоническую болезнь, 49% (n=25) в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, давностью > 1 года, у 5,9% больных была постоянная форма фибрилляции предсердий (n=3), у 11,8% (n=6) больных желудочковая экстрасистолия. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате "MEDISON ACCUVIX V20" (Корея) с оценкой конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ, индекса систолической и диастолической сферичности (ИСс и ИСд) [10]. Исследование кровотока на уровне общей сонной артерии (ОСА) проводилось ультразвуковым сканером SONOACEX6 (Корея) с определением: толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), пиковой систолической скорости (Vmax), максимальной конечной диастолической скорости (Vmin), усредненной скорости (Vmean), индексов резистентности (RI) и пульсативности (PI) [11].

Всем больным определяли креатинин в сыворотке крови, расчетным методом СКФ по формуле СКД-ЕП (рСКФ) [12], уровень NTproBNP и Ал в сыворотке крови

Таблица 1

Структурно-геометрические параметры ЛЖ у больных с I-III ФК ХСН (M±SD)

Показатель	I ФК	II ФК	III ФК
КДО, мл	118,3±25,1	147,1±46,5*	199,00±58,24***
КСО, мл	56,5±11,6	74,9±23,99**	124,75±42,87***
ФВ, %	51,68±1,63	47,9±2,02***	35,67±7,68***
ИММЛЖ, г/см ²	106,64±14,3	121,4±35,4	140,25±41,29**
ОТС	0,46±0,06	0,39±0,06***	0,32±0,07***
ИСд	1,03±0,08	1,10±0,12	1,11±0,08*
ИСс	0,91±0,12	0,98±0,13	1,03±0,1**

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, * — достоверность $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Структурно-геометрические параметры ЛЖ у больных с ХСН с рСКФ ≤ 60 и > 60 мл/мин/1,73 м² (M±SD)

Показатель	рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²	p
КДО, мл	148,7±33,8	154,5±46,8	$p > 0,05$
КСО, мл	80,3±25,3	72,9±23,5	$p < 0,05$
ФВ ЛЖ, %	41,8±10,4	46,3±9,8	$p < 0,05$

Примечание: p — достоверность между показателями у больных с рСКФ ≤ 60 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 3

Показатели доплерографии ОСА у больных I-III ФК ХСН и группы контроля (M±SD)

Показатели	Правая ОСА				Левая ОСА			
	Контроль	I ФК	II ФК	III ФК	Контроль	I ФК	II ФК	III ФК
ТКИМ (мм)	0,94±0,08	1,08±0,09***	1,05±0,08***	1,075±0,062***	0,93±0,07	1,06±0,1***	1,014±0,11**	1,08±0,068
Vmax, см/сек	49,5±6,9	47,8±6,00	45,29±4,96*	41,41±4,25***	49,07±6,54	47,7±4,86	45,19±6,62*	41,6±3,6***
RI	0,62±0,03	0,76±0,049*	0,754±0,046*	0,777±0,031***	0,63±0,032	0,77±0,042*	0,781±0,046***	0,788±0,016***
Vmin, см/сек	15,5±4,19	11,95±2,9***	12,9±3,67**	10,17±2,66***	15,13±4,55	11,6±2,48***	11,24±3,36**	10,67±4,76**
Vmean, см/сек	25,1±3,36	20,4±2,61***	20,9±2,34***	19,33±3,65***	25,4±4,46	19,89±2,54***	20,1±2,36***	19,8±7,2
PI	1,38±0,108	1,71±0,149***	1,59±0,162***	1,84±0,264**	1,38±0,13	1,81±0,17***	1,72±0,28***	1,88±0,07***

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

на иммуноферментном анализаторе Humareader HS “HUMAN” (Германия) с использованием тест-системы: NTproBNP — ЗАО “Вектор-Бест” (Россия), Ал — “Diagnostics Biochem Canada” (Канада), нормальные значения для NT-proBNP < 125 пг/мл, Ал < 199 пг/мл [9]. Также больные были распределены в зависимости от рСКФ: рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² (n=14) соответствовали 3 стадии хронической болезни почек, и с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (n=38). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practise) принципами Хельсинской декларации. До исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие.

При анализе полученных результатов использовали редактора электронных таблиц MS Excel 7.0 и статистической программы STATISTICA 6.0. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Применяли методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), статистическую значимость полу-

ченных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p), за статистически значимые изменения приняли уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам определения рСКФ у 26,9% была выявлена ДП со рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², но > 30 мл/мин/1,73 м².

Анализ показателей ЭхоКГ отметил, что при увеличении степени ХСН прогрессивно уменьшалась ФВ ЛЖ (таблица 1): у больных с II и III ФК ХСН ФВ на 7,9% ($p < 0,001$) и 44,9% ($p < 0,001$), соответственно, была ниже, КСО — на 24,3% ($p < 0,01$) и 52,5% ($p < 0,001$), а КДО — на 19,2% ($p < 0,05$) и 40,3% ($p < 0,001$), соответственно, выше по сравнению с показателями I ФК ХСН.

При оценке геометрических параметров ЛЖ оценивались: ОТС ЛЖ, ИСс и ИСд, у больных с III ФК ХСН эти параметры были на 43% ($p < 0,001$), 11,8% ($p < 0,01$) и 6,5% ($p < 0,05$), соответственно,

Таблица 4

Показатели доплерографии ОСА у больных с ХСН с рСКФ ≤ 60 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² (М $\pm$ SD)

Показатель	Правая ОСА			Левая ОСА		
	Больные с рСКФ ≤ 60	Больные с рСКФ > 60	p	Больные с рСКФ ≤ 60	Больные с рСКФ > 60	p
ТИМ, мм	1,15 $\pm$ 0,19	1,15 $\pm$ 0,2	p>0,05	1,14 $\pm$ 0,19	1,15 $\pm$ 0,2	p>0,05
Vmax, см/сек	40,5 $\pm$ 6,01	41,5 $\pm$ 6,15	p>0,05	40 $\pm$ 6,0	41,0 $\pm$ 5,4	p>0,05
RI	0,77 $\pm$ 0,06	0,75 $\pm$ 0,05	p>0,05	0,788 $\pm$ 0,05	0,77 $\pm$ 0,043	p>0,05
Vmin, см/сек	9,7 $\pm$ 2,76	10,7 $\pm$ 2,38	p<0,05	8,8 $\pm$ 2,4	9,8 $\pm$ 2,3	p<0,05
Vmean, см/сек	20,53 $\pm$ 4,44	21,3 $\pm$ 4,19	p>0,05	19,77 $\pm$ 4,43	20,48 $\pm$ 4,31	p>0,05
PI	1,52 $\pm$ 0,247	1,47 $\pm$ 0,276	p>0,05	1,62 $\pm$ 0,28	1,55 $\pm$ 0,31	p>0,05

Примечание: p — достоверность между показателями больных с рСКФ ≤ 60 и > 60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 5

Содержание NTproBNP и Ал в плазме крови у больных с I-III ФК ХСН и контроля (М $\pm$ SD)

Показатели	Контроль (n=14)	I ФК (n=18)	II ФК (n=21)	III ФК (n=13)
NTproBNP (пг/мл)	18,5 $\pm$ 9,98	175,37 $\pm$ 97,28***	341,26 $\pm$ 242,77***	504,2 $\pm$ 86,36***
Ал (пг/мл)	54,47 $\pm$ 22,66	184,0 $\pm$ 46,56***	249,39 $\pm$ 56,84***	276,3 $\pm$ 45,64***

Примечание: *** — p<0,001 от показателей контрольной группы.

Таблица 6

Содержание NTproBNP и Ал у больных с рСКФ ≤ 60 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² (М $\pm$ SD)

Показатели	Больные с рСКФ ≤ 60	Больные с рСКФ > 60	p
NTproBNP (пг/мл)	409,9 $\pm$ 236,97	302 $\pm$ 180,0	p<0,05
Ал (пг/мл)	262,3 $\pm$ 138,7	223,97 $\pm$ 61,4	p<0,05

Примечание: p — достоверность между показателями больных с рСКФ ≤ 60 и > 60 мл/мин/1,73 м².

больше по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН.

Анализ структурных показателей ЛЖ у больных с ХСН в зависимости от рСКФ показал, что у больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² ФВ на 10,8% (p<0,05) ниже, а КСО на 9,3% (p<0,05) выше по сравнению с показателями у больных с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² (таблица 2). Отмечена средняя положительная корреляционная зависимость между рСКФ и ФВ ЛЖ (r=0,40, r=0,38) у больных с рСКФ ≤ 60 и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Анализ результатов доплерографии брахиоцефальных сосудов на уровне правой и левой ОСА показал (таблица 3), что у больных с I ФК ХСН: ТКМ на 13,1% (p<0,001) и 12,8% (p<0,001), соответственно, больше, Vmean на 23% (p<0,001) и 27,7% (p<0,001), соответственно, ниже, а PI на 19,3% (p<0,001) и 23,7% (p<0,001), RI на 18,4% (p<0,05) и 18,2% (p<0,05), соответственно, выше по сравнению с данными контроля; у больных со II ФК ХСН: Vmean на 20,9% (p<0,001) и 26,4% (p<0,001), Vmax на 9,2% (p<0,05) и 8,6% (p<0,05), Vmin на 20,2% (p<0,01) и 34,6% (p<0,01), соответственно, ниже, а PI на 13% (p<0,001) и 19,8% (p<0,001), RI на 17,8% (p<0,01) и 19,3% (p<0,001), соответственно, выше по сравнению с показателями контроля. У больных с III ФК ХСН на уровне правой и левой ОСА было отмечено снижение Vmean на 29,9% (p<0,001) и 28,3%

(p<0,001), соответственно, Vmax — на 19,0% (p<0,01) и 18,0% (p<0,001), соответственно, Vmin — на 52,4% (p<0,01) и 41,8% (p<0,001), соответственно, с увеличением индексов: PI — на 25% (p<0,001) и 26,6% (p<0,01), RI — на 20,2% (p<0,05) и 20% (p<0,001), соответственно, по сравнению с контролем.

Проведен анализ показателей сосудистого ремоделирования на уровне правой и левой ОСА в зависимости от рСКФ (таблица 4), было выявлено статистически значимое отличие скорости Vmin: у больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² была на 10,3% (p<0,05) и 11% (p<0,05), соответственно, ниже по сравнению с больными с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м², в остальных показателях не было достоверных различий.

Наблюдаемое достоверное увеличение уровня NTproBNP и Ал в плазме крови у больных I-III ФК ХСН, по сравнению с показателями контроля, коррелировало с увеличением ФК ХСН (таблица 5). У больных с I ФК ХСН отмечалось увеличение содержания NTproBNP и Ал на 89,5% (p<0,001) и 70,4% (p<0,001), у больных со II ФК ХСН на 94,6% (p<0,001) и 78,2% (p<0,001), а у больных с III ФК на 96,3% (p<0,001) и 80,3% (p<0,001), соответственно, по сравнению с показателями контроля. Также по мере увеличения ФК ХСН отмечалось достоверное увеличение NTproBNP и Ал: у больных со II ФК ХСН на 48,6% (p<0,05) и 26,2%

($p < 0,01$), у больных с III ФК ХСН на 65,2% ($p < 0,001$) и 33,4% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН. Существовала прямая корреляционная связь между NTproBNP и Ал у больных со II и III ФК ХСН ($r = +0,88$ и $r = +0,89$), соответственно.

Учитывая колебания NTproBNP и Ал, изучено распределение их у обследуемых больных в пределах меньших значений медианы (средневысокий уровень) и больших значений медианы (высокий уровень). При анализе этих результатов установлено, что у больных с I ФК ХСН высокие значения NTproBNP и Ал отмечались только у 5,2% и 21% больных, соответственно, у больных со II ФК ХСН — у 19% и 90% больных, соответственно, у больных с III ФК ХСН у 100% и 93% больных, соответственно, что показывает, что у больных со II ФК ХСН преобладают средневысокие, а у больных с III ФК ХСН — высокие значения NTproBNP и Ал. Колебания содержания NTproBNP у больных I ФК ХСН составили от 128 до 556 пг/мл, у больных со II ФК ХСН — от 180 до 1023 пг/мл, а у больных с III ФК ХСН — от 415 до 731 пг/мл. Колебания содержания Ал у больных с I ФК ХСН — от 126 до 258 пг/мл, со II ФК ХСН — от 234 до 334 пг/мл, с III ФК ХСН — от 232 до 346 пг/мл.

Были проанализированы показатели нейрогомонов в зависимости от рСКФ (таблица 6): NTproBNP и Ал у больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² на 56,3% ($p < 0,05$) и 16,5% ($p < 0,05$), соответственно, были выше по сравнению с данными больных с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Получена ассоциация уровня NTproBNP, Ал с показателями ремоделирования сердца: высокая обратная корреляция с ФВ ЛЖ ($r = 0,76$ и $r = 0,72$), соответственно, и прямая корреляция с КДО ЛЖ ($r = 0,75$ и $r = 0,70$), соответственно.

Обсуждение

Патологические изменения в миокарде ЛЖ в результате ишемического ремоделирования миокарда, при нарастании тяжести ХСН сопровождались еще более выраженной структурной перестройкой ЛЖ, увеличением дилатации и систолической дисфункции ЛЖ и приводило к изменению геометрической формы ЛЖ с увеличением поперечных размеров и ИС, ЛЖ приобретает все более сферическую форму. Повышение напряжения стенки ЛЖ в процессе ремоделирования увеличивает потребление кислорода в сочетании с активацией нейрогуморальных факторов, процесс ремоделирования приводит к прогрессированию его сократительной дисфункции. Хроническое повышение напряжения стенки ЛЖ способно поддерживать порочный круг, при котором высокий стресс стимулирует процесс дезадапционного ремоделирования и дальнейшее возрастания миокардиального стресса [12].

Оценка функционального состояния почек у больных ССЗ, особенно у больных ишемической болезнью сердца и с ХСН, важна для стратификации риска, а также выбора профилактических и терапевтических мероприятий и отражены в национальных междисциплинарных клинических рекомендациях [3]. В настоящее время для расчета СКФ признана оптимальной формула СКД-ЕРІ, поскольку ее результаты близко сопоставимы с определением СКФ клиренсовым методом (методом клиренса mTc-DTPA), в т.ч. у лиц с сохранной функцией почек. Многими исследованиями было доказано, что основным патогенетическим фактором ДП у больных ССЗ, развития внутривисочковой гипертензии и снижения количества функционирующих нефронов из-за повышения нагрузки на действующие клубочки, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и констрикция эфферентной артериолы под действием ангиотензина II, эндотелиальных факторов и связанных с ними биологически активных веществ, в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности [13]. По результатам представленных исследований у 26,9% больных была выявлена ДП, по данным ряда авторов снижение СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² выявляется у 25-40% больных с ХСН [14].

Обнаружена зависимость сократительной способности миокарда ЛЖ и структурных параметров ЛЖ от рСКФ, отмечена средняя положительная корреляционная связь между рСКФ и ФВ ЛЖ ($r = 0,40$, $r = 0,38$) у больных с рСКФ ≤ 60 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Что показывает роль ДП в прогрессировании систолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ при ХСН. Наличие более низкого уровня рСКФ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском подтверждают данные многочисленных проспективных исследований, указывающих на увеличение риска ССЗ и смерти по мере снижения почечной функции, что исследователями было показано наличием средней силы статистически значимой связи между суммарным сердечно-сосудистым риском и рСКФ: для шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) — $r = -0,33$, $p < 0,001$; для шкалы Framingham — $r = -0,27$, $p < 0,001$ [15].

На уровне ОСА было отмечено достоверное увеличение ТКМ, снижение скоростных показателей кровотока и повышение показателей сосудистого сопротивления по мере увеличения тяжести ХСН, что подтверждается и результатами других авторов, а также определена связь скорости Vmin с рСКФ [11]. Таким образом, целесообразно учитывать системный процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы, при котором нарушение функции эндотелия является, согласно многим литературным источникам, обязательным компонентом всех ССЗ.

У больных с ХСН увеличение нейрогуморальных факторов NTproBNP и Ал ассоциировано с прогрессированием ХСН, отражающим степень дисфункции ЛЖ и ДП и является предиктором неблагоприятного прогноза. У больных со II ФК ХСН преобладали средневые, с III ФК ХСН — высокие значения NTproBNP и Ал. В ряде исследований доказана роль мозгового натрийуретического пептида (BNP), как маркера в прогнозе больных с ХСН [15]. В рамках исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) проводилось определение BNP у 1678 пациентов, стратифицированных по полу и возрасту. Достоверное повышение уровней BNP наблюдалось у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ ($20,3 \pm 4,7$ нг/мл в сравнении с контрольной группой $9,6 \pm 0,5$ нг/мл), гипертрофией ЛЖ ($37,3 \pm 49,1$ нг/мл) и систолической дисфункцией ЛЖ ($76,2 \pm 23,2$ нг/мл) [9].

Заключение

В представленном исследовании показано, что ДП ассоциирована с ЭхоКГ показателями, доплерографическими, нейрогуморальными характери-

стиками у больных с ХСН. Увеличение NTproBNP и Ал ассоциировано с ФК ХСН, степенью дисфункции ЛЖ и ДП. У больных со II ФК ХСН преобладали средневые, а с III ФК ХСН — высокие значения NTproBNP и Ал. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² у больных с ХСН ассоциировано с прогрессированием ХСН, что выражается в более значимом снижении ФВ ЛЖ, увеличении КСО и уровня NTproBNP, Ал. Сосудистое ремоделирование при ХСН на уровне ОСА, характеризуется увеличением ТКМ, снижением скоростных показателей кровотока и повышением показателей сосудистого сопротивления по мере увеличения ФК ХСН, выявлена ассоциация рСКФ со скоростью Vmin.

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

Финансирование. Исследование проводилось в рамках научного гранта: ПЗ-20170928334 “Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек с учетом клинико-генетических особенностей”.

Литература/References

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Levy M, Wang V. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective (fee required). Lancet. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
3. Moiseev VS, Mukhina NA, Smirnov AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiac nephroprotection strategies. Russ J Cardiol. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухина Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
4. Dienemann T, Fujii N, Orlandi P, et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (INET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. BMC Nephrol. 2016;17(1):121. doi:10.1186/s12882-016-0335-2.
5. Obrezan AG, Kulikov NV. Neurohumoral imbalance in chronic heart failure: classic and modern positions. Russ J Cardiol. 2017;(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
6. Reznik EV, Gavrilov YuV, Nikitin IG. Algorithm for the management of patients with acute heart failure. Archive of internal medicine. 2018;8(4):247-59. (In Russ.) Резник Е.В., Гаврилов Ю.В., Никитин И.Г. Алгоритм ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(4):247-59. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-4-247-259.
7. Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. Heart Fail Rev. 2017;22(3):263-77. doi:10.1007/s10741-017-9608-5.
8. Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. JACC. 2013;61:1498-506. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.044.
9. Burnasheva GA, Napalkov DA. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. Bulletin of RAMS. 2015;70(5):568-72. (In Russ.) Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. Вестник РАМН. 2015;70(5):568-72. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1443.
10. Vasyuk YA, Shkolnik EL. Strengths and limitations of modern echocardiography in cardiovascular disease diagnostics. Russ J Cardiol. 2013;(4):28-32. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал. 2013;(4):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-28-32.
11. Drapkina OM, Ziatenkova EV. Evaluation of cardiovascular remodeling and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Therapeutic archive. 2016;2:64-70. (In Russ.) Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2016;2:64-70. doi:10.17116/terarkh20168264-70.
12. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation. 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
13. Sarnak MJ, Bloom R, Munther P, et al. KDIGO US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. Am J Kidney Dis. 2015;65(3):354-66. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.005.
14. Mezhanov EM, Vyalkina YuA, Shalaev SV. The prevalence of renal dysfunction and its effect on the prognosis in patients with acute heart failure. Heart failure. 2017;18(2):87-93. (In Russ.) Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Распространенность почечной дисфункции и ее влияние на прогноз у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2017;18(2):87-93. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2306.
15. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):167-76. doi:10.1002/ehfj.656.

Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Белякова И. С., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

Цель. Разработать математическое уравнение (алгоритм) для прогноза развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение трех лет в зависимости от клинического фенотипа.

Материал и методы. Были обследованы 345 пациентов с ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка (сохраненной, промежуточной, низкой). В группу контроля вошли соматически здоровые лица (n=60). У всех обследуемых были проанализированы 48 показателей, которые, наиболее широко характеризуют патогенез ХСН (гендерно-анамнестические, клинические, инструментальные, биохимические). Для выделения фенотипов использовались дисперсионный и кластерный анализы: метод иерархической классификации и метод k-средних. При разработке алгоритмов использовали метод бинарной логистической регрессии. Для оценки качества полученных алгоритмов использовалось построение ROC-кривой с оценкой показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой).

Результаты. У пациентов с ХСН по результатам проведенного кластерного и дисперсионного анализов 48 показателей были выделены и обозначены четыре фенотипа: фиброзно-регидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезадаптивный. Для первых трех фенотипов методом бинарной логистической регрессии были разработаны математические модели для осуществления прогноза прогрессирования ХСН в течение трех лет с выделением предикторов для каждого феноти-

па. Принадлежность к дилатационно-дезадаптивному фенотипу по результатам анализа уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Заключение. Разработанные алгоритмы на основе выделенных фенотипов обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фенотип, кластерный анализ, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):41–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-41-47>

Поступила 09/03-2019

Рецензия получена 10/04-2019

Принята к публикации 19/04-2019



Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype

Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Belyakova I. S., Polunina O. S., Tarasochkina D. S.
Astrakhan State Medical University. Astrakhan, Russia

Aim. To develop a mathematical equation (algorithm) to predict the development of chronic heart failure (CHF) for three years, depending on the clinical phenotype.

Material and methods. Three hundred forty five patients with CHF with a different left ventricular ejection fraction (preserved, mean, low) were examined. The control group included somatically healthy individuals (n=60). In all patients, 48 parameters that most widely characterize the pathogenesis of CHF (gender-anamnestic, clinical, instrumental, biochemical) were analyzed. To isolate phenotypes, dispersive and cluster analysis was used: the hierarchical classification method and the k-means method. In the development of algorithms we used binary logistic regression method. We used ROC curve to assess the quality of the obtained algorithms.

Results. We identified four phenotypes in patients with CHF: fibro-rigid, fibro-inflammatory, inflammatory-destructive, dilated-maladaptive. For the first three phenotypes, a mathematical logistic regression method was used to develop mathematical models for predicting the progression of CHF for three years, with the release of predictors for each phenotype. Belonging to the dilated-maladaptive phenotype according to the results of the analysis is already an indicator of an unfavorable prognosis in patients with CHF.

Conclusion. The developed algorithms based on the selected phenotypes have high diagnostic sensitivity and specificity and can be recommended for use in clinical practice.

Key words: chronic heart failure, phenotype, cluster analysis, prognosis.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: giliti2@yandex.ru

Тел.: +7 (908) 618-41-78

[Полунина Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Попов Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Белякова И. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1328-1628, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582, Тарасочкина Д. С. — к.м.н., ассистент кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0002-0804-8944].

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted as part of the implementation of RF President grant for state support of young scientists for the project “Personalized diagnostics and prediction of the course of cardiovascular diseases” (МК-6200.2018.7).

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):41–47
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-41-47

Polunina E.A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L.P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Popov E.A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Belyakova I.S. ORCID: 0000-0002-1328-1628, Polunina O.S. ORCID: 0000-0001-8299-6582, Tarasochkina D.S. ORCID: 0000-0002-0804-8944.

Received: 09/03-2019 **Revision Received:** 10/04-2019 **Accepted:** 19/04-2019

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — стенокардии напряжения, ФВ — фракции выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного ХСН, ЭхоКГ — эхокардиография, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), С1Р — С-терминальный тепопептид коллагена I типа, DT — время замедления раннедиастолического потока, LAVI — индекс объема левого предсердия, PICP — С-терминальный пропептид проколлагена I типа, S/D — отношение максимальных скоростей систолической и диастолической волны в легочных венах, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, E/A — отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока, IVRT — время изоволюмической релаксации левого желудочка, MMP1 — матриксная металлопротеиназа I типа.

Введение

К настоящему времени предложено около десятка концепций патогенеза, изучено огромное количество биохимических и инструментальных маркеров развития и прогрессирования, выполнены исследования отечественными и зарубежными учеными и клиницистами и, несмотря на это хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является ведущей проблемой современной медицины. При этом в исследованиях предложены различные пути решения этой проблемы [1–5].

Одним из таких путей является выделение групп пациентов со сходными фенотипическими признаками на основе кластерного анализа [6, 7]. Этот метод отвечает одному из ведущих требований современной медицины — возможности персонализированного подхода. Использование этого метода может способствовать выделению диагностически значимых показателей, патогенетических маркеров ХСН в зависимости от принадлежности пациента к определенному фенотипу, а также может помочь выбрать конкретные патогенетические “точки воздействия” для разработки алгоритмов

прогнозирования течения, прогрессирования ХСН и лечения пациентов.

Цель — разработать математические уравнения (алгоритмы) прогрессирования ХСН в течение 3 лет в зависимости от фенотипа.

Материал и методы

В исследование были включены 345 пациентов с ХСН, разделенных на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Критерии включения в исследование пациентов: верифицированный диагноз ХСН на фоне: стенокардии напряжения (СТ), артериальная гипертензия (АГ), СТ + АГ, фибрилляция предсердий + перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в прошлом ИМ давностью не <12 мес.; содержание в крови NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide — N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) >125 пг/мл. Критерии исключения: наличие врожденных и приобретенных пороков сердца; кардиохирургическое лечение в анамнезе, в т.ч. стентирование и шунтирование коронарных артерий; заболевания почек с нарушением их функции — развитие признаков

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых групп пациентов

Показатель	Пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ (50% и >), n=148	Пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40%-49%), n=65	Пациенты с низкой ФВ ЛЖ (<40%), n=132
Возраст, лет	62 [46; 69]	61 [54; 68]	60 [59; 76]
Пол:			
мужчины, n (%)	50 (33,8)	31 (47,7)	64 (48,5)
женщины, n (%)	98 (66,2)	34 (52,3)	68 (51,5)
ФК ХСН, n (%)			
I	25 (16,9)	9 (13,8)	17 (12,9)
II	53 (35,8)	21 (32,3)	42 (31,8)
III	58 (39,1)	26 (40,1)	54 (40,9)
IV	12 (8,1)	9 (13,8)	19 (14,4)
6МТХ, м	399 [137; 541]	307 [112; 507]	259 [78; 459]
Баллы по ШОКС	7 [2; 12]	7 [2; 16]	8 [2; 18]
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 12]	8 [2; 11]	8 [3; 10]

Примечание: для чистоты исследования все группы пациентов были сопоставимы по всем показателям.

почечной недостаточности (клубочковая фильтрация <60 мл/мин); злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания в анамнезе; инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; индекс массы тела >40 кг/м² и <18,5 кг/м².

В группу контроля (n=60) вошли соматически здоровые лица, у которых по данным электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгенографии органов грудной клетки отсутствовали объективные признаки дисфункции сердца в покое, а содержание в крови NT-proBNP не превышало 125 пг/мл. Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой пациентов.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол № 2). Диагностику ХСН и лечение пациенты получали на основании клинических рекомендаций 2017г [8]. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследовании были проанализированы 48 показателей, которые, наиболее широко характеризуют патогенез ХСН:

— Гендерно-анамнестические и клинические: возраст, пол, баллы по шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), частота обращений в поликлинику, стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи у по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение года, предшествовавшего исследованию, стенокардия напряжения (СТ), артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, перенесенный в прошлом не-Q инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, курение, алкоголь, хронические заболевания легких, сахарный диабет, варикоз вен нижних конечностей. Сбор данных осуществлялся из медицинских карт (анамнез, результаты стандартных методов обследования) обследуемых.

— Инструментальные:

• ЭхоКГ исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере “Vivid 7” (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике. Анализировались: конечный диастолический размер (КДР), конечный диастолический объем (КДО), ФВ, относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка (ЛЖ), отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока (Е/А), время изоволюмической релаксации ЛЖ (IVRT), время замедления раннедиастолического потока (DT), отношение максимальных скоростей систолической и диастолической волны в легочных венах (S/D), индекс объема левого предсердия (LAVI), стадия (тип) диастолической дисфункции (ДД), толщина стенки правого желудочка (ПЖ), диаметр ПЖ, среднее давление в легочной артерии;

• Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции (коэффициент эндотелиальной функции и тип реагирования микрососудистого эндотелия) проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата — лазерного анализатора микроциркуляции крови

“ЛАКК-02” (ООО НПП “Лазма”, Москва) по предложенной ранее методике (патент на изобретение RUS 243609111.06.2010 и RUS244928202.08.2010);

• Расчет объемной фракции интерстициального коллагена производился по методике предложенной Shirani J, et al. (1992) путем сопоставления результатов электрокардиографии и ЭхоКГ, на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда ЛЖ, рассчитанной по формуле Penn Convention: (%)

$$= (2 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}) \times 100.$$

— Биохимические показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, баланса коллагена, воспаления и окислительного стресса: в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень: натрийуретического пептида типа С, пмоль/л; эндотелина-1, пг/мл; галектина-3, нг/мл; матриксной металлопротеиназы I типа (MMP1), нг/мл; тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1), нг/мл; натрийуретического пептида типа В, пг/мл; трансформирующего ростового фактора β1, нг/мл; С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP), нг/мл; С-терминального телопептида коллагена I типа (C1TP), нг/мл; неоптерина, нг/мл; фракталкина/СХ3СL1, пг/мл; С-реактивного белка, мг/л; общей супероксиддисмутазы (SOD) всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), ед./мл; продуктов глубокого окисления белков, мкмоль/л. Концентрацию малонового диальдегида определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически (по методу Jagi K. 1968г в модификации Uchiyama M. и Mihara M. 1995г).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе STATISTICA версия 12.0, (StatSoft, Inc., США). Для выделения фенотипов среди пациентов с ХСН использовался кластерный анализ: метод иерархической классификации и метод k-средних, и дисперсионный анализ. Уровень статистически значимых различий (p-value) был выбран равным <0,05. Для количественных показателей в выделенных кластерах вычислялись медиана и значение 5-го и 95-го процентиля (Me [5;95]). Нормальность распределения количественных показателей в выделенных кластерах определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовали тест Левене. Исключение коллинеарных дублирующих факторов осуществлялось на основе матрицы показателей корреляции.

При разработке математического уравнения (алгоритма) для осуществления прогноза у пациентов с ХСН в зависимости от выделенного фенотипа использовался метод бинарной логистической регрессии (пошаговый). Значимость разработанных моделей была оценена при помощи Omnibus Test и Hosmer and Lemeshow Test. Для каждой переменной в уравнениях были рассчитаны: β-коэффициент регрессии, стандартная ошибка β-коэффициента, значение статистического критерия Вальда, число степеней свободы. В качестве исходов в моделях использовались два варианта развития ХСН: 1 — ХСН не прогрессирует, 2 — ХСН прогрессирует, т.е. функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA в течение

Таблица 2

Значение показателей для выделенных кластеров/фенотипов

Показатель	Кластер/фенотип 1	Кластер/фенотип 2	Кластер/фенотип 3	Кластер/фенотип 4
Возраст, лет	52 [46; 59]	58 [55; 63]	61 [57; 69]	69 [62; 76]
Пол, м/ж, %	27/73	31/69	46/54	57/43
Баллы по ШОКС	6 [2; 11]	7 [3; 15]	7 [4; 16]	9 [6; 18]
6MTX, м	401 [292; 541]	325 [137; 457]	286 [113; 459]	203 [78; 301]
Количество обращений в поликлинику по поводу ССЗ, случаев в год	2 [1; 5]	4 [2; 8]	6 [3; 9]	10 [4; 15]
Количество стационарного лечения по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	1,5 [0; 4]	2 [0; 5]	4 [2; 6]
Количество вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	2 [0; 6]	4 [1; 8]	13 [6; 18]
СТ, %	45	74	95	100
АГ, %	100	100	70	53
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, %	0	2,7	16,9	58,3
Тип реагирования микрососудистого эндотелия, %				
Нормореактивно-декрементный	26	24	34	-
Гиперреактивно-декрементный	46	31	2	-
Гипореактивно-декрементный	28	45	64	100
ММР1 типа, нг/мл	4,1 [3,4; 7,2]	6,3 [5,4; 8,6]	8,7 [5,7; 17,8]	16,4 [13,2; 22,2]
ТИМР1, нг/мл	289 [221; 349]	225 [161; 324]	206 [119; 283]	164 [104; 220]
PCRP/CITP	144,4 [107,3; 309,2]	121,1 [55,1; 289]	107,5 [83,4; 134,6]	72 [58; 86]
Объемная фракция интерстициального коллагена	12,4 [9,7; 17,5]	10,1 [6,2; 15,7]	8,3 [5,1; 12,7]	6,4 [3,9; 9,2]
Фракталики, пг/мл	416 [331; 502]	711 [461; 1812]	830 [560; 2041]	650 [362; 807]
С-реактивный белок, мг/мл	1,8 [0,77; 3,7]	6,3 [1,37; 11,05]	7,1 [1,67; 14,98]	5,4 [1,9; 8,4]
Малоновый диальдегида, мкмоль/мл	3,4 [0,79; 5,8]	6,5 [0,83; 8,7]	7,4 [3,9; 9,2]	8,1 [5,2; 9,9]
Продукты глубокого окисления белков, мкмоль/л	73 [51,1; 112,3]	115,5 [86,7; 289,2]	131,2 [98,4; 301,2]	183,4 [139,9; 304,2]
Общая SOD, Ед./мл	0,0941 [0,0644; 0,1358]	0,0502 [0,0376; 0,103]	0,0468 [0,0331; 0,0854]	0,0194 [0,0143; 0,0531]
КДР, мм	48 [45; 51]	52 [48; 59]	57 [49; 69]	64 [58; 76]
КДО, мл	101 [62; 111]	112 [109; 125]	165 [134; 248]	221 [184; 323]
ФВ, %	63 [59; 65]	52 [48; 58]	45 [39; 47]	31 [36; 25]
ОТС ЛЖ	0,65 [0,53; 0,74]	0,58 [0,47; 0,67]	0,50 [0,41; 0,57]	0,34 [0,17; 0,41]
E/A	0,86 [0,73; 0,98]	1,5 [0,96; 2,18]	1,01 [0,64; 1,98]	1,5 [1,23; 2,7]
DT (мс)	273 [203; 379]	191 [142; 351]	192 [123; 245]	164 [119; 193]
Стадия (тип) ДД, %				
I (ригидный)	100	18,3	33,1	-
II (псевдонормальный)		60,6	47,9	66,7
III (рестриктивный)		21	18,9	33,3

3 лет увеличится, минимум, на 1 пункт. Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста (г-коэффициент валидности). Для оценки качества полученных моделей использовалось построение ROC-кривой с оценкой показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой). Значение AUC в диапазоне 0,7-0,8 указывало на хорошее качество полученной математической модели. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости коэффициентов принимали равным 0,05.

Закупка необходимых реактивов для исследования осуществлялась при финансовой поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика

и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

Результаты

В результате анализа 48 показателей было установлено, что группа обследуемых пациентов является весьма гетерогенной. На основании этого на первом этапе исследования была предпринята попытка определить у обследуемых пациентов с ХСН принадлежность к фенотипу.

Для этого был использован метод иерархической классификации. В результате все пациенты выборки были объединены как минимум в 4 группы

(кластеры). Отсюда следует, что для более подробного рассмотрения группировок следует задать их количество равным 4.

Анализ составляющих кластеров проводили методом k — средних, а для оценки вклада каждого исследуемого показателя в разделении популяции пациентов с ХСН на кластеры (фенотипы) использовали дисперсионный анализ. При дисперсионном анализе учитывалось, что чем меньше значение внутригрупповой и больше значение межгрупповой дисперсии и значения критерия Фишера, тем лучше признак характеризует принадлежность объектов к кластеру, и тем “качественнее” кластеризация.

По результатам дисперсионного анализа были выделены 27 из 48 показателей, уровень статистической значимости критерия Фишера которых был $<0,05$, т.е. показатели, вносящие наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы.

В таблице 2 представлены результаты кластерного анализа с описательной статистикой каждого кластера/фенотипа.

Исходя из данных описательной статистики выделенные 4 фенотипа были обозначены как: 1 кластер — фиброзно-регидный фенотип ($n=58/16,8\%$), 2 кластер — фиброзно-воспалительный фенотип ($n=109/31,6\%$), 3 кластер — воспалительно-деструктивный фенотип ($n=142/41,2\%$), 4 кластер — дилатационно-дезадаптивный фенотип ($n=36/10,4\%$).

На втором этапе исследования была предпринята попытка разработать для каждого выделенного фенотипа алгоритм (уравнение) прогрессирования ХСН в течение 3 лет. Для этого, для каждого фенотипа на основе матрицы показателей корреляции были исключены коллинеарные дублирующие факторы (анализировались все 48 показателей указанных выше). Затем с использованием метода бинарной логистической регрессии предпринята попытка разработки математической модели для осуществления прогноза прогрессирования ХСН с расчетом коэффициента вероятности по формуле: $p=1/(1+e^{-z})$, где p — вероятность наступления события (в случае прогрессирования ХСН в течение 3 лет), e — константа 2,72 (основание натурального логарифма). При этом для каждого из фенотипов из нескольких десятков уравнений логит-регрессии было отобрано уравнение с самой высокой точностью предсказания.

Алгоритм прогнозирования трехлетнего прогрессирования ХСН фиброзно-регидного фенотипа. При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором LAVI обеспечивался уровень конкордации в 75,1%, тогда как с двумя предикторами LAVI и PICP/CITP эта величина составила уже 82,8%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 7,7%. Окончательный алгоритм для данного

фенотипа имел следующий вид: $p=1/(1+e^{-z})$, где $z=0,041 \cdot \text{PICP/CITP}+0,695 \cdot \text{LAVI}-38,012$. Диагностическая чувствительность прогностической модели 71%, диагностическая специфичность теста 89%, точность 83%. Прогностическая ценность положительного результата 79%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 15%. Коэффициент валидности $r=0,69$. Значение AUC составило 0,73.

Алгоритм прогнозирования трехлетнего течения ХСН фиброзно-воспалительного фенотипа. При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором TGF-beta1 (трансформирующий ростовой фактор бета) обеспечивался уровень конкордации в 79,2%, тогда как с двумя предикторами TGF-beta1 и фракталкином эта величина составила уже 88,9%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 9,7%. Окончательный алгоритм для данного фенотипа имел следующий вид: $p=1/(1+e^{-z})$, где $z=0,391 \cdot \text{TGF-beta1}+0,013 \cdot \text{фракталкин}-16,792$. Диагностическая чувствительность прогностической модели 89,7%, диагностическая специфичность теста 87,8%, точность (диагностическая эффективность теста) 88,9%. Прогностическая ценность положительного результата составила 92,4, Прогностическая ценность отрицательного результата составила 16,3%. Коэффициент валидности $r=0,71$. Значение показателя AUC = 0,74.

Алгоритм прогнозирования трехлетнего течения ХСН воспалительно-деструктивного фенотипа. При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором MMP1 обеспечивался уровень конкордации в 68,5%, тогда как с двумя предикторами MMP1 и фракталкином эта величина составила уже 77,8%, с тремя предикторами MMP1, фракталкином и КДО — 86,6%. Окончательный алгоритм для данного фенотипа имел следующий вид: $p=1/(1+e^{-z})$, где $z=0,161 \cdot \text{КДО}+0,013 \cdot \text{фракталкин}+1,998 \cdot \text{MMP1}-45,852$. Диагностическая чувствительность прогностического алгоритма — 88,3%, диагностическая специфичность теста составила 77,2%, точность — 86,6%. Прогностическая ценность положительного результата 95,5%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 45,1%. Коэффициент валидности $r=0,69$. Значение показателя AUC составило 0,74.

В группе пациентов с дилатационно-дезадаптивным фенотипом осуществить корректный прогноз 3-летнего прогрессирования не представлялось возможным, поскольку из 36 пациентов у 19 была диагностирована ХСН IV ФК, в т.ч. у 9 — ХСН III стадии. Из 17 пациентов с ХСН IIБ стадии, III ФК у 10 наступил летальный исход до достижения трехлетней точки исследования. У 7 пациентов, достиг-

ших трехлетней точки исследования, наблюдалось прогрессирование ХСН. Всего летальность в этой группе составила 81% (n=29), т.е. принадлежность к этому фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Обсуждение

По результатам анализа данных обследуемых пациентов с ХСН обращал на себя внимание факт высокой гетерогенности изучаемой группы по анализируемым показателям, отмеченный ранее в исследованиях других авторов [9, 10]. Также в литературе представлены исследования свидетельствующие, что изначальный факт деления пациентов с ХСН только в зависимости от ФВ ЛЖ, недостаточен для идентификации конкретного фенотипа или лежащей в основе патофизиологии ХСН у конкретного пациента [11, 12]. В исследовании [13] установили, что риск смертности при ХСН линейно увеличивается у пациентов с ФВ ЛЖ <45%, однако было доказано, что данные о выживаемости не различались у пациентов как с сохраненной, так и с низкой ФВ. Рядом авторов установлено, что наличие коморбидной патологии оказывает значительное влияние на течение и темпы прогрессирования ХСН и, соответственно, должно быть учтено при фенотипическом делении пациентов [11, 14]. Еще одним фактором, популяризирующим метод деления пациентов с ХСН на фенотипы, является увеличение доли пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и отсутствие эффективного лечебного подхода, что, в свою очередь, обусловлено пробелами в знаниях о ведущих звеньях патогенеза у данной группы пациентов. При этом авторы исследований используют разные подходы к фенотипическому делению пациентов с ХСН — морфологические и молекулярные показатели [15], ряд клинических показателей и данных анамнеза [16], структурно-функциональные изменения миокарда и гендерно-анамнестические показатели [17].

В представленном исследовании фенотипическое деление пациентов основывалось на комплексном подходе, с оценкой целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования ХСН, включая гендерные, клиничко-анамнестические показатели, маркеры фиброза миокарда, нарушения эндотелиальной функции, окислительного стресса и воспаления. В результате кластерного анализа было выделено 4 кластера/фенотипа ХСН — фиброзно-регидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезапативный. Наибольшее число пациентов были отнесены к третьему и второму фенотипу — фиброзно-воспалительный и воспалительно-деструктивный. Похожий подход к делению на фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ранее использован в исследовании 2015г [18]. При этом, как и в других исследованиях,

было установлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с ХСН, безусловно, вносят такие показатели как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, выраженность клинических проявлений, наличие АГ и СТ, показатели ремоделирования миокарда, а также маркеры фиброза. Стоит отметить, что кардиофиброз в настоящее время рассматривается, как один из ведущих факторов патогенеза ХСН, особенно у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [19, 20]. Возможно, данный факт обуславливает то, что в разработанных алгоритмах прогрессирования ХСН для каждого из фенотипов из всех 48 показателей в двух алгоритмах в качестве предикторов (переменные обеспечивающие высокий уровень конкордации) выступают маркеры кардиофиброза (P1C/P1CTP, TGF-beta1). Всего предложены 3 алгоритма с высокой прогностической значимостью, разработанные с помощью метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа для фиброзно-регидного, фиброзно-воспалительного, воспалительно-деструктивного фенотипов. Принадлежность к четвертому дилатационно-дезапативному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Похожие исследования представлены в литературе, но чаще авторы этих исследований предлагают математические модели для выделенных ими фенотипов для прогнозирования выживаемости пациентов с ХСН [21]. Самыми известными из предложенных алгоритмов являются Нева-75 и Сиэттлская модель сердечной недостаточности (SHFM), каждая из которых обладает рядом ограничений [22]. Предложенный [23] алгоритм оценки выживаемости пациентов с ХСН разработан только для пациентов с низкой ФВ. При создании алгоритмов в настоящем исследовании были учтены показатели, отражающие ряд основных звеньев патогенеза развития и прогрессирования ХСН, а в группу пациентов с ХСН вошли пациенты как с сохраненной, с промежуточной, так и с низкой ФВ ЛЖ.

Заключение

Разработанные алгоритмы на основе выделенных фенотипов обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

Литература/References

- Mareev YV, Mareev VY. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
- Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):50-6. doi:10.15420/cfr.2018.27.2.
- Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5(98)):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(5(98)):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
- Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):82-6. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.
- 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:10.15829/1728-8800-2015-1-30-4.
- Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA, et al. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(4):393-400. doi:10.1097/FJC.0000000000000125.
- Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):pii:e002477. doi:10.1161/JAHA.115.002477.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая СН (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1716-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs124.
- Iorio A, Pozzi A, Senni M. Addressing the Heterogeneity of Heart Failure in Future Randomized Trials. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(3):197-202. doi:10.1007/s11897-017-0332-1.
- Cleland JG, Pellicori P, Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):511-23. doi:10.1016/j.hfc.2014.04.011.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation*. 2009;119(24):3044-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870006.
- Douglas SL, Philimon G, Ramachandran S, et al. Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2009;119:3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
- Potabashniy VA. The phenotypes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicni perspektivi*. 2018;23(3):161-71. doi:10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142364.
- Liskova V, Stadnikov AA, Salikova SP. Gender particulars of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open heart surgery. *Alman Clin Med*. 2018;46(4):355-66. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-4-355-366.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with circulatory decompensation in the Russian Federation. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(5):270-8. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(5):270-8. doi:10.18087/rhfj.2015.5.2135.
- Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):925-35. doi:10.1002/ehf.327.
- D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231-9. doi:10.1002/ehf.430.
- Fukui M, Goda A, Komamura K, et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(2):173-82. doi:10.1007/s00380-014-0597-1.
- Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1290-9. doi:10.1002/ehf.1194.
- Kostenko VA, Sitnikova MYu, Skorodumova EA, et al. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute Decompensation of Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57(6):33-9. (In Russ.) Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А. и др. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной СН. *Кардиология*. 2017;57(6):33-9. doi:10.18565/cardio.2017.6.33-39.
- Shlyakhto EV, Sitnikova MYu, Lelyavina TA, et al. Current algorithms for evaluation of prognosis in patients with CHF. Comparative characteristics of BNP — age-related model of SurVivAl (NEVA-75) and Seattle Heart Failure Model in patients aged 75–85 years. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10(1):4-7. (In Russ.) Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А. и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева-75) и Сиэттлской модели СН (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75–85 лет. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10(1):4-7. doi:10.18087/rhfj.2009.1.1153.
- Prokopova LV, Sitnikova MYu. Calculator "Available prognosis": Method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(S5):30-6. (In Russ.) Проколова Л.В., Ситникова М.Ю. Калькулятор "Доступный прогноз" — способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(S5):30-6. doi:10.18087/cardio.2438.

Взаимосвязь хронической болезни почек с гликемическим статусом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и лабораторными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Мехдиев С. Х.¹, Мустафаев И. И.¹, Мамедов М. Н.²

¹Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение взаимосвязи параметров хронической болезни почек с контролем гликемии, субклиническими и клиническими признаками сердечно-сосудистых заболеваний и лабораторными показателями.

Материал и методы. В исследование включены 528 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в возрасте 30-69 лет. Все респонденты отвечали на вопросы опросника “ARIC” о СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваниях, определялись лодыжечно-плечевой индекс, сонографически гипертрофия левого желудочка, толщина интима-медиа, уточнялось наличие гипертонической, диабетической ангиопатии и полинейропатии. Были определены уровни гликемии, липидного спектра, креатинина, мочевой кислоты, гликогемоглобина. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычислялась по методу Кокрофта-Гаулта, а микроальбуминурия (МАУ) определялась с помощью микральных тестов.

Результаты. Гликогемоглобин не зависел от МАУ ($p=0,564$), снижение СКФ сопровождалось улучшением контроля гликемии ($p=0,393$). Отмечалась прямая пропорциональность МАУ с продолжительностью СД ($p=0,001$), у пациентов с более длительным течением заболевания СКФ была снижена ($p=0,001$). С увеличением систолического артериального давления МАУ прогрессировала ($p=0,016$), а СКФ снижалась ($p<0,01$). У пациентов с гипертонической ангиопатией с наибольшей частотой (1/4) встречались МАУ 100 мг/дл ($p=0,001$) и 2-ая стадия хронической болезни почек ($p=0,048$). Согласно результатам опроса, стенокардия встречалась у 1/4 пациентов с МАУ 100 мг/дл ($p=0,006$), хроническая сердечная недостаточность приводила к прогрессированию альбуминурии ($p=0,007$), у пациентов с клиническими признаками атеросклероза сосудов нижних конечностей частота МАУ составила 72-87,5% ($p=0,032$).

Определены самые высокие значения толщины интима-медиа правой сонной артерии у пациентов с СКФ 89-60 мл/мин и МАУ 100 мг/дл — $1,77\pm 0,41$ vs $1,33\pm 0,49$, соответственно. Наблюдались сонографические признаки гипертрофии левого желудочка у 84,6% пациентов с МАУ 300 мг/дл ($p=0,022$), по мере увеличения степени тяжести альбуминурии, фракция выброса левого желудочка снижалась ($p=0,003$). Альбуминурия увеличивала ремоделирование миокарда ($p<0,05$) и этот показатель демонстрировал прямую зависимость со степенью тяжести МАУ. С увеличением альбуминурии, повышалась степень триглицеридемии, повышение МАУ и снижение СКФ сопровождалось увеличением креатининемии ($p<0,001$). Была обнаружена прямая зависимость урикемии с МАУ и обратная с СКФ, а снижение СКФ способствовало прогрессированию МАУ ($p<0,001$).

Заключение. Снижение СКФ и МАУ являются серьезными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в азербайджанской популяции с СД-2 и проведение периодического мониторинга этих параметров с целью первичной и вторичной профилактики диабетической нефропатии играет немаловажную роль.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):48–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-48-56>

Поступила 25/03-2019

Рецензия получена 00/00-2019

Принята к публикации 24/04-2019



Relationship of chronic kidney disease of the with glycemic status, cardiovascular diseases and laboratory indicators in patients with type 2 diabetes mellitus

Mehdiyev S. Kh.¹, Mustafayev I. I.¹, Mamedov M. N.²

¹A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors. Baku, Azerbaijan; ²National medical research center for preventive medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship of chronic kidney disease parameters with glycemic control, subclinical and clinical signs of cardiovascular diseases and laboratory parameters.

Material and methods. The study included 528 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) aged 30-69 years. All respondents answered questions from the ARIC questionnaire about T2DM and cardiovascular

diseases. We determined the ankle-brachial index, sonographic left ventricular hypertrophy, intima-media thickness and defined hypertensive, diabetic angiopathy and polyneuropathy. The levels of glycemia, lipid spectrum, creatinine, uric acid, glycohemoglobin were evaluated. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Cockcroft-Gault method, and microalbuminuria (MAU) was determined using Micral tests.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: smehdiyev@mail.ru

Тел.: +99451374-48-90

[Мехдиев С. Х.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-5970-0456, Мустафаев И. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-7356-5470, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049].

Results. Glycohemoglobin did not depend on MAU ($p=0,564$), a decrease in GFR was accompanied by an improvement in glycemic control ($p=0,393$). There was a direct association between MAU and the duration of diabetes ($p=0,001$), in patients with a longer course of the disease GFR was reduced ($p=0,001$). With increasing of systolic blood pressure, MAU progressed ($p=0,016$), while GFR decreased ($p<0,01$). In patients with hypertensive angiopathy, MAU of 100 mg/dl ($p=0,001$) and stage 2 of chronic kidney disease ($p=0,048$) occurred with the highest incidence (1/4) ($p=0,048$). According to the survey, angina was found in patients with MAU of 100 mg/dl ($p=0,006$). Chronic heart failure led to the progression of albuminuria ($p=0,007$), in patients with clinical signs of atherosclerosis of the lower extremities, the frequency of MAU was 72-87,5% ($p=0,032$). The highest intima-media thickness of the right carotid artery in patients with GFR 89-60 ml/min and MAU 100 mg/dL (respectively, $1,77\pm0,41$, $1,33\pm0,49$) were determined. Sonographic signs of left ventricular hypertrophy were observed in 84,6% of patients with an MAU of 300 mg/dL ($p=0,022$), as the severity of albuminuria increased, the ejection fraction of the left ventricle decreased ($p=0,003$). Albuminuria increased the level of myocardial remodeling ($p<0,05$) and this indicator showed a direct relationship with the severity of MAU. With an increase in albuminuria, the degree of triglyceridemia increased. An

increase of MAU level and a decrease in GFR was accompanied by an increase in creatininemia ($p<0,001$). A direct relationship was found between lithemia and MAU. Conversely, a decrease in GFR contributed to the progression of MAU ($p<0,001$).

Conclusion. Reduction of GFR and MAU are the major risk factors for cardiovascular diseases in the Azerbaijani population with T2DM. We suppose that periodic monitoring of these parameters for primary and secondary prevention of diabetic nephropathy plays an important role.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):48–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-48-56>

Mehdiyev S. Kh. ORCID: 0000-0001-5970-0456, Mustafaev I. I. ORCID: 0000-0002-7356-5470, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

Received: 25/03-2019 **Revision Received:** 19/04-2019 **Accepted:** 24/04-2019

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, β-АБ — бета-адреноблокаторы, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МАУ — микроальбуминурия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) — заболевание, характеризующееся микро- и макрососудистыми осложнениями, при котором одним из органов-мишеней являются почки. В результате без предотвращения этого процесса, может развиваться хроническая болезнь почек (ХБП) [1]. Диагностическими критериями ХБП являются альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. Следует отметить, что распространенность ХБП в мире составляет 12-18%, и эта патология имеет такое же социальное значение как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и ожирение [2]. Диагноз ХБП в большинстве случаев бывает запоздалым, что связано с асимптомным течением заболевания в ранней стадии. ХБП является фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, в свою очередь, способствует снижению фильтрационной функции почек [3]. Если у пациентов без ХБП ССЗ диагностируются в 6% случаев, то у пациентов с ХБП 3 стадии этот показатель повышается до 36% [4, 5].

В предотвращении повреждения почек важное значение имеют правильный контроль показателей гликемического, липидного профилей, альбуминурии и др., а также адекватное лечение ССЗ [6]. Было доказано, что на развитие ХБП ФР могут воздействовать как по отдельности, так и в совокупности [7]. Соответственно, в каждом географическом регионе следует проводить периодический мониторинг ФР нарушений функции почек у больных

с СД-2 [6]. Проведение на адекватном уровне мероприятий по первичной и вторичной профилактике, основанных на полученных результатах, позволит предотвратить развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений, значительно снизить показатели потери трудоспособности и смертности.

Учитывая вышеуказанное, целью настоящего исследования было изучение у пациентов с СД-2 связи между показателями ХБП с клиническими, субклиническими признаками атеросклероза и лабораторными показателями.

Материал и методы

К одномоментному, клинко-эпидемиологическому, когортному исследованию были привлечены 528 пациентов с СД-2 (30,5% мужчин и 69,5% женщин). Все респонденты отвечали на вопросы опросника ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), подготовленного экспертами Всемирной организации здравоохранения и используемого в клинко-эпидемиологических исследованиях, которые охватывали вопросы, касающиеся СД-2, ишемической болезни сердца (ИБС), их длительности, тактике лечения.

Для оценки степеней тяжести АГ была использована классификация Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2018г [8]. Артериальное давление (АД) измерялось 2 раза в положении сидя, с пятиминутным перерывом, с точностью до 2 мм рт.ст., для анализа учитывался средний показатель двух измерений.

При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) были получены сведения о различных формах нарушений ритма, при трансторакальной эхокар-

Таблица 1

Режимы антидиабетического лечения и особенности микрососудистых осложнений при ХБП

Показатели	Градация	МАУ (мг/дл)				р (Краскел-Уоллис)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			р (Краскел-Уоллис)
		0	30	100	300		≥90	89-60	<60	
Глюкоза, ммоль/л	n	293	130	26	14	0,220	204	226	37	0,691
	M±m (95% ДИ)	11,8±0,3 (11,3-12,3)	10,8±0,4 (10,1-11,5)	11,4±1,0 (9,4-13,3)	11,4±1,7 (7,8-15,0)		11,3±0,3 (10,7-11,9)	11,6±0,3 (11,1-12,2)	11,1±1,0 (9,1-13,1)	
HbA _{1c} , %	n	96	35	4	3	0,564	47	81	9	0,393
	M±m (95% ДИ)	8,9±0,2 (8,5-9,4)	8,5±0,4 (7,7-9,2)	7,9±0,6 (6,0-9,8)	8,4±0,8 (5,1-11,6)		9,09±0,31 (8,47-9,70)	8,73±0,24 (8,26-9,20)	8,10±0,82 (6,21-9,99)	
Длительность СД, годы	n	310	143	27	16	<0,001 р (Фишер)	204	227	37	<0,001 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	7,5±0,3 (6,9-8,1)	8,3±0,5 (7,4-9,2)	9,3±1,2 (6,8-11,7)	13,4±1,4 (10,5-16,4)		7,1±0,3 (6,4-7,8)	8,3±0,4 (7,6-9,1)	11,1±1,2 (8,8-13,5)	
Антидиабетическое лечение, n (%)	Не принимает	5 (1,6)	6 (4,2)	1 (3,7)	0	0,641	4 (2,0)	9 (4,0)	0	0,569
	Диета	12 (3,9)	2 (1,4)	1 (3,7)	0		5 (2,5)	5 (2,2)	2 (5,4)	
	Бигуаниды	13 (4,2)	8 (5,6)	1 (3,7)	0		7 (3,4)	13 (5,7)	1 (2,7)	
	Препараты сульфонил-мочевины	89 (28,7)	25 (17,5)	5 (18,5)	0		57 (27,9)	52 (22,9)	6 (16,2)	
	Инсулинотерапия	60 (19,4)	41 (28,7)	7 (25,9)	11 (68,8)		50 (24,5)	55 (24,2)	11 (29,7)	
	Глитазон	2 (0,6)	0	0	0		0	2 (0,9)	0	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	Нет	162 (60,2)	91 (68,4)	16 (59,3)	8 (50,0)	0,291	111 (62,4)	139 (67,8)	17 (45,9)	0,376
	Есть	107 (39,8)	42 (31,6)	11 (40,7)	8 (50,0)		67 (37,6)	66 (32,2)	20 (54,1)	
Диабетическая полинейропатия, n (%)	Нет	125 (45,5)	48 (36,6)	8 (33,3)	5 (35,7)	0,278	73 (40,3)	89 (43,4)	15 (45,5)	0,566
	Есть	150 (54,5)	83 (63,4)	16 (66,7)	9 (64,3)		108 (59,7)	116 (56,6)	18 (54,5)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

диографии (ЭхоКГ) индекс массы левого желудочка >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин оценивались как критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Для определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) брали отношение средних значений систолического АД (САД) на уровне задней и задней большеберцовой артерии ног к САД на плечевой артерии, ЛПИ $<0,9$ расценивали как показатель стеноза периферических сосудов.

Посредством цветного дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей (“SONO 8X PRIME” — Южная Корея) получена информация о толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ), степени стенозов артериальных сосудов нижних конечностей и наличие ТКИМ $>0,9$ расценивалось как атеросклеротический стеноз и бляшки.

Диагностика диабетической ретинопатии и гипертонической ангиопатии проводилась окулистом на основании изменения остроты зрения и офтальмоскопии, а диагностика диабетической полинейропатии — неврологом посредством сбора анамнеза, субъективных жалоб, нарушений вибрации (камертоном), тактильных (монофиламентом), температурных и болевых ощущений.

Наличие в крови, взятой из локтевой вены натощак после 9-12-часового голодания глюкозы ≥ 7 ммоль/л, оценивалось как гипергликемия, а показатель гликогемиоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7\%$ — неадекватный контроль СД-2. Общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), креатинин

и уровень мочевой кислоты определялись методом фотометрии на аппарате “STAR FAX” (США). Показатели ОХС <5 ммоль/л, ХС ЛВП у мужчин $>1,0$, у женщин $>1,2$ ммоль/л, ТГ $<1,7$ ммоль/л, креатинин у мужчин — 53-115, у женщин — 44-90 мкмоль/л, уровень мочевой кислоты у мужчин — 200-420, у женщин — 140-340 мкмоль/л принимали за норму. СКФ был рассчитан по методу Кокрофта-Гаулта, значение ≥ 90 мл/мин/1,73 м² интерпретировали как нормальный показатель или 1 стадия ХБП, 60-89 — 2 стадия, 30-59 — 3 стадия, 15-29 — 4 стадия, а <15 мл/мин/1,73 м² — 5 стадия ХБП либо терминальная стадия почечной недостаточности. Уровень микроальбуминурии (МАУ) определяли при помощи тест-полосок (Венгрия) и показатели 30-300 мг/дл оценивали как патологические.

Статистический анализ полученных данных проводился на программах MS EXCEL-2013 в SPSS-20 с применением вариационных (критерий Краскеля-Уоллиса), дисперсионных (F-критерий Фишера) и дискриминантных (тетрафорический и полихорический критерии χ^2 -Пирсона) методов.

Результаты

Из результатов исследования очевидно, что средний показатель гликемии увеличивался соответственно степени тяжести МАУ, а снижение СКФ сопровождалось уменьшением гликемии (таблица 1).

Таблица 2

Связь показателей АГ с МАУ и СКФ

Показатели	Градация	МАУ (мг/дл)				р (Краскел-Уоллис)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			р (Краскел-Уоллис)
		0	30	100	300		≥90	89-60	<60	
АГ, n (%)	Нет	65 (21,0)	26 (18,2)	3 (11,1)	2 (12,5)	0,513	35 (17,2)	51 (22,5)	8 (21,6)	0,379
	Есть	245 (79,0)	117 (81,8)	24 (88,9)	14 (87,5)		169 (82,8)	176 (77,5)	29 (78,4)	
Степени тяжести АГ, n (%)	Норма	143 (46,1)	56 (39,2)	9 (33,3)	4 (25,0)	0,059	89 (43,6)	100 (44,1)	13 (35,1)	0,277
	I степень	91 (29,4)	50 (35,0)	7 (25,9)	4 (25,0)		58 (28,4)	81 (35,2)	12 (32,4)	
	II степень	48 (15,5)	25 (17,5)	8 (29,6)	4 (25,0)		38 (18,6)	33 (14,5)	6 (16,2)	
	III степень	21 (6,8)	12 (8,4)	3 (11,1)	4 (25,0)		16 (7,8)	11 (4,8)	6 (16,2)	
	Изолированная систолическая АГ	7 (2,3)	0	0	0		3 (1,5)	3 (1,3)	0	
САД (среднее), мм рт.ст.	n	310	143	27	16	0,016 р (Фишер)	204	227	37	0,008 р (Фишер)
	M±m	141,2±1,3	144,6±2,2	147,2±5,2	159,7±7,5		142,2±1,7	142,9±1,6	155,9±5,2	
	(95% ДИ)	(138,5-143,8)	(140,3-148,9)	(136,6-157,8)	(143,7-175,7)		(138,8-145,6)	(139,8-146,1)	(145,4-166,3)	
ДАД (среднее), мм рт.ст.	n	310	143	27	16	0,670 р (Фишер)	204	227	37	0,004 р (Фишер)
	M±m	83,4±0,6	84,2±1,0	83,6±2,4	86,6±3,4		85,2±0,8	82,4±0,7	87,3±2,2	
	(95% ДИ)	(82,2-84,6)	(82,3-86,1)	(78,8-88,4)	(79,4-93,8)		(83,7-86,7)	(81,0-83,7)	(82,9-91,7)	
Антигипертензивное лечение, n (%)	Не принимает	45 (18,4)	25 (21,4)	3 (12,5)	1 (7,1)	0,314	41 (24,1)	27 (15,4)	2 (5,9)	0,377
	β-АБ	8 (3,3)	3 (2,6)	0	1 (7,1)		3 (1,8)	6 (3,4)	1 (2,9)	
	ИАПФ	74 (30,2)	42 (35,9)	7 (29,2)	4 (28,6)		57 (33,5)	56 (32,0)	9 (26,5)	
	Антагонист кальция	9 (3,7)	1 (0,9)	3 (12,5)	0		5 (2,9)	6 (3,4)	1 (2,9)	
	Диуретик	1 (0,4)	1 (0,9)	0	1 (7,1)		1 (0,6)	1 (0,6)	1 (2,9)	
	БРА	4 (1,6)	1 (0,9)	0	0		2 (1,2)	2 (1,1)	1 (2,9)	
	Комбинированное лечение	96 (39,2)	41 (35,0)	8 (33,3)	7 (50,0)		55 (32,5)	72 (41,1)	17 (50,0)	
	Неадекватное лечение	8 (3,3)	3 (2,6)	3 (12,5)	0		6 (3,5)	5 (2,9)	2 (5,9)	
Тактика антигипертензивного лечения, n (%)	Постоянное	103 51,5%	48 52,2%	11 52,4%	10 76,9%	0,465	73 52,1%	80 56,7%	10 43,5%	0,386
	Во время подъема АД	82 (41,0)	36 (39,1)	8 (38,1)	2 (15,4)		58 (41,4)	48 (34,0)	9 (39,1)	
	Курсовое	15 (7,5)	8 (8,7)	2 (9,5)	1 (7,7)		9 (6,4)	13 (9,2)	4 (17,4)	
Продолжительность АГ, годы	n	245	117	24	14	0,981 р (Фишер)	170	175	34	0,268 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	9,3±0,6 (8,2-10,4)	9,2±0,9 (7,4-11,0)	8,7±1,7 (5,1-12,3)	10,0±1,7 (6,2-13,7)		9,3±0,7 (7,9-10,6)	9,0±0,7 (7,6-10,3)	11,7±1,6 (8,4-15,1)	
Гипертоническая ангиопатия, n (%)	Нет	187 (69,5)	112 (84,2)	20 (74,1)	16 (100,0)	0,001	145 (80,1)	146 (74,1)	27 (93,1)	0,048
	Есть	82 (30,5)	21 (15,8)	7 (25,9)	0		36 (19,9)	51 (25,9)	2 (6,9)	

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал.

Контроль гликемии не зависел от уровней МАУ, а с повышением степени тяжести ХБП, наблюдалось понижение средних показателей HbA_{1c}.

Выявлена статистически достоверная прямая пропорциональная связь МАУ с длительностью СД, причем у пациентов с самым продолжительным СД наблюдалось значительное снижение СКФ.

У ~1/5 пациентов с СД-2, принимающих препараты сульфонилмочевины, определена МАУ 30 и 100 мг/дл, на фоне лечения которых СКФ <60 мл/мин отмечалась у наименьшего количества больных. На фоне монотерапии инсулином

снижение СКФ и частота распространения МАУ были достаточно высокими, причем наибольшая степень МАУ наблюдалась у 7/10 больных, у 1/3 из них была определена ХБП ≥3 стадии. У пациентов, получавших комбинированную антидиабетическую терапию, частота распространения МАУ и снижения СКФ была наиболее высокой по сравнению с другими схемами лечения. На фоне такой тактики лечения преобладали пациенты с МАУ 100 мг/дл (~ у 2/5 больных) и снижением СКФ <60 мл/мин (половина больных). Следует отметить, что тактика антигипер-

Таблица 3

Связь между показателями ХБП и ССЗ

Показатели	Града- ция	МАУ (мг/дл)				р (Краскел- Уоллис)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			р (Краскел- Уоллис)
		0	30	100	300		≥90	89-60	<60	
Стенокардия (на основании опроса), n (%)	Нет	286 (92,3)	122 (85,3)	20 (74,1)	13 (81,2)	0,006	179 (87,7)	202 (89,0)	33 (89,2)	0,913
	Есть	24 (7,7)	21 (14,7)	7 (25,9)	3 (18,8)		25 (12,3)	25 (11,0)	4 (10,8)	
Стенокардия (опросник ROSE), n (%)	Нет	245 (79,0)	117 (81,8)	17 (63,0)	13 (81,2)	0,178	165 (80,9)	173 (76,2)	28 (75,7)	0,467
	Есть	65 (21,0)	26 (18,2)	10 (37,0)	3 (18,8)		39 (19,1)	54 (23,8)	9 (24,3)	
ИМ в анамнезе, n (%)	Нет	286 (92,3)	136 (95,1)	23 (85,2)	16 (100,0)	0,177	187 (91,7)	214 (94,3)	34 (91,9)	0,554
	Есть	24 (7,7)	7 (4,9)	4 (14,8)	0		17 (8,3)	13 (5,7)	3 (8,1)	
Аритмия, n (%)	Нет	271 (87,4)	125 (87,4)	25 (92,6)	16 (100,0)	0,411	180 (88,2)	206 (90,70)	34 (91,9)	0,626
	Есть	39 (12,6)	18 (12,6)	2 (7,4)	0		24 (11,8)	21 (9,3)	3 (8,10)	
ХСН (на основании опроса и объективного обследования), n (%)	Нет	244 (78,7)	100 (69,9)	15 (55,6)	9 (56,2)	0,007	146 (71,6)	174 (76,7)	30 (81,1)	0,315
	Есть	66 (21,3)	43 (30,1)	12 (44,4)	7 (43,8)		58 (28,4)	53 (23,3)	7 (18,9)	
Перенесенный инсульт головного мозга, n (%)	Нет	301 (97,1)	137 (95,8)	25 (92,6)	14 (87,5)	0,174	197 (96,6)	217 (95,6)	36 (97,3)	0,812
	Есть	9 (2,9)	6 (4,2)	2 (7,4)	2 (12,5)		7 (3,4)	10 (4,4)	1 (2,7)	
Атеросклероз сосудов нижней конечности (на основании опроса и объективного обследования), n (%)	Нет	116 (37,4)	40 (28,0)	6 (22,2)	2 (12,5)	0,032	61 (29,9)	81 (35,7)	12 (32,4)	0,443
	Есть	194 (62,6)	103 (72,0)	21 (77,8)	14 (87,5)		143 (70,1)	146 (64,3)	25 (67,6)	
Стеноз в бедренно- подколенном сегменте, (%)	n	46	23	3	2	0,336 р (Фишер)	21	45	8	0,285 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	45,5±1,8 (42,0- 49,1)	41,3±2,9 (35,3- 47,3)	40,0±10,0 (-3,0- 83,3)	55,0±5,0 (-8,5- 118,5)		43,3±2,1 (38,9- 47,7)	46,1±2,0 (42,0- 50,2)	38,8±4,8 (27,4- 50,1)	
Стеноз в подколенно- лодыжечном сегменте, (%)	n	46	23	3	2	0,176 р (Фишер)	21	45	8	0,256 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	51,0±2,3 (46,3- 55,6)	46,3±3,6 (38,8- 53,8)	46,7±16,7 (0,0- 118,4)	72,5±2,5 (40,7- 104,3)		46,4±3,0 (40,2- 52,7)	52,8±2,6 (47,6- 57,9)	45,6±7,2 (28,5- 62,7)	
ТКИМ (правая), %	n	43	22	3	2	0,148 р (Фишер)	20	42	8	0,353 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	1,31±0,08 (1,1-1,5)	1,11±0,08 (0,9-1,3)	1,77±0,41 (0,0-3,5)	1,15±0,05 (0,5-1,8)		1,20±0,09 (1,0-1,4)	1,33±0,09 (1,2-1,5)	1,07±0,17 (0,7-1,5)	
ТКИМ (левая), %	n	43	21	3	2	0,191 р (Фишер)	21	41	7	0,477 р (Фишер)
	M±m (95% ДИ)	1,11±0,06 (1,0-1,2)	1,14±0,09 (1,0-1,3)	1,63±0,23 (0,6-2,6)	1,30±0,10 (0,0-2,6)		1,07±0,09 (0,9-1,3)	1,20±0,06 (1,1-1,3)	1,13±0,20 (0,6-1,6)	

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ДИ — доверительный интервал.

гликемической терапии не оказывала существенного влияния на формирование признаков диабетической нефропатии.

Частота диабетической ретинопатии достигала максимума при наиболее тяжелой степени МАУ и почечной дисфункции, что наблюдалось у половины пациентов. Наличие полинейропатии у пациентов с диабетической нефропатией было значительно выше, она встречалась в 50-70% случаев.

Снижение СКФ и МАУ наблюдалось у 4/5 пациентов с АГ, распространенность АГ была выше у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами без МАУ, этот показатель был ниже у пациентов с СКФ <90 мл/мин по сравнению с СКФ ≥90 мл/мин, однако эта разница не достигала статистической достоверности (таблица 2).

Снижение МАУ и СКФ чаще встречались при АГ I степени, а при АГ II и III степеней МАУ постепенно повышалась. Связь между АГ и степенью тяжести МАУ и СКФ не представляли статистической значимости.

По сравнению с пациентами без МАУ, наблюдалось повышение средних значений систолического и диастолического АД, соответственно степени тяжести МАУ, и эта разница была статистически достоверной лишь относительно САД. С понижением СКФ, значительно повышались уровни САД и ДАД.

У пациентов с АГ без антигипертензивного лечения преобладали МАУ 30 мг/дл и ХБП I степени; наивысшие показатели МАУ и понижения СКФ наблюдались у пациентов, принимавших

Таблица 4

ЭхоКГ показатели при МАУ

Показатели	Градация	МАУ (мг/дл)				p (Фишер)
		0	30	100	300	
ГЛЖ (ЭхоКГ), n (%)	Нет	124 (48,1)	59 (48,0)	5 (23,8)	2 (15,4)	0,022
	Есть	134 (51,9)	64 (52,0)	16 (76,2)	11 (84,6)	p (Краскел-Уоллис)
Фракция выброса левого желудочка, %	n	299 55,9±0,2	129 57,4±0,3	23 56,2±1,0	15 55,3±1,0	0,003
	M±m (95% ДИ)	(55,4-56,3)	(56,7-58,1)	(54,0-58,4)	(53,1-57,6)	
Диастолическая толщина задней стенки левого желудочка, см	n	299 0,98±0,03	128 1,04±0,02	23 1,04±0,03	15 1,10±0,01	<0,001
	M±m (95% ДИ)	(0,9-1,1)	(1,0-1,1)	(1,0-1,1)	(1,1-1,1)	
Диастолическая толщина межжелудочковой перегородки, см	n	299 1,08±0,00	128 1,10±0,01	23 1,23±0,06	15 1,27±0,05	<0,001
	M±m (95% ДИ)	(1,1-1,1)	(1,1-1,1)	(1,1-1,4)	(1,2-1,4)	
Левое предсердие, см	n	300 3,43±0,02	128 3,40±0,03	23 3,55±0,07	15 3,67±0,11	0,008
	M±m (95% ДИ)	(3,4-3,5)	(3,3-3,5)	(3,4-3,7)	(3,4-3,9)	
Правое предсердие, см	n	300 3,36±0,01	128 3,32±0,02	24 3,43±0,04	15 3,42±0,06	0,048
	M±m (95% ДИ)	(3,3-3,4)	(3,3-3,4)	(3,3-3,5)	(3,3-3,5)	
Корень аорты, см	n	293 3,16±0,01	124 3,22±0,02	23 3,21±0,07	15 3,28±0,06	0,002
	M±m (95% ДИ)	(3,1-3,2)	(3,2-3,3)	(3,1-3,4)	(3,2-3,4)	
Диаметр легочной артерии, см	n	266 1,88±0,00	103 1,86±0,01	18 1,94±0,06	12 1,87±0,03	<0,009
	M±m (95% ДИ)	(1,9-1,9)	(1,8-1,9)	(1,8-2,1)	(1,8-1,9)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

комбинированную терапию. Наиболее высокая частота диагностики 300 мг/дл МАУ отмечалась на фоне лечения бета-адреноблокаторами (β-АБ), 100 мг/дл — при монотерапии антагонистами кальция, а монотерапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) уменьшали частоту прогрессирования МАУ и снижения СКФ. У пациентов с СД, получавших комбинированное антигипертензивное лечение, высокие градации МАУ и СКФ <60 мл/мин встречались наиболее часто, а среди пациентов, получавших неадекватную терапию, преобладали лица с МАУ 100 мг/дл (1/10 пациентов) и СКФ <60 мл/мин (1/20 больных). В общей сложности было установлено, что различные стратегии антигипертензивной терапии не оказывали существенного влияния на признаки диабетической нефропатии.

По сравнению с другими тактиками лечения, у пациентов с СД, получавших постоянное антигипертензивное лечение, МАУ и понижение СКФ встречались наиболее часто, в то же время, частота повышения степеней тяжести МАУ постепенно увеличивалась и достигала максимальных значений (79,9%) при 300 мг/дл.

В длительности АГ по степеням тяжести МАУ и понижения СКФ статистически достоверных различий прослежено не было.

У пациентов с гипертонической ангиопатией наблюдалась самая высокая распространенность МАУ 100 мг/дл и ХБП 2 степени (у 1/4 больных).

У больных с МАУ, по сравнению с лицами без альбуминурии, частота определения стенокардии по опросу увеличивалась, и была максимальной при МАУ 100 мг/дл у 1/4 пациентов (таблица 3). Данная патология была обнаружена у ~1/10 пациентов

с понижением СКФ, однако это различие было статистически недостоверным.

У пациентов с 30 и 100 мг/дл МАУ признаки стенокардии выявлены чаще по опроснику Rose G.A., с понижением СКФ частота диагностики этой патологии увеличивалась. Инфаркт миокарда в анамнезе чаще встречался у пациентов с МАУ 100 мг/дл. Нарушения ритма отмечались у 1/10 пациентов с пониженной СКФ и МАУ, и данная патология не оказывала значительного влияния на признаки диабетической нефропатии.

У пациентов с СД-2, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), частота МАУ увеличивалась, распространенность этой патологии была прямо пропорциональна степени тяжести МАУ; у пациентов с МАУ 100 и 300 мг/дл ХСН встречалась в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без МАУ. Несмотря на понижение СКФ, у ~1/5 пациентов это различие было несущественным.

Перенесенный мозговой инсульт также имел прямую зависимость от степени тяжести МАУ. Каждый из 10 пациентов с МАУ высокой степени отмечали перенесенный инсульт головного мозга в анамнезе.

Атеросклероз сосудов нижних конечностей чаще отмечали у пациентов с МАУ. С повышением степени тяжести МАУ частота признаков периферического атеросклероза увеличивалась, и такая патология была отмечена у 90% пациентов с МАУ 300 мг/дл. У 3/5 пациентов с периферическим атеросклерозом одновременно обнаружено снижение СКФ. Частота определения сонографических признаков стеноза нижних конечностей была наивысшей у пациентов с МАУ 300 мг/дл и ХБП 2 стадии, увеличение частоты МАУ и снижение СКФ больше отмечали на периферии.

Таблица 5

Особенности лабораторных показателей при МАУ и снижении СКФ

Показатели	Градация	МАУ (мг/дл)				p (Фишер)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			p (Фишер)
		0	30	100	300		≥90	89-60	<60	
ОХС, ммоль/л	n	293	131	27	14	0,474	204	227	37	0,492
	M±m	5,51±0,06	5,36±0,08	5,44±0,22	5,55±0,27		5,41±0,07	5,48±0,06	5,59±0,15	
	(95% ДИ)	(5,4-5,6)	(5,2-5,5)	(5,0-5,9)	(5,0-6,1)		(5,3-5,5)	(5,4-5,6)	(5,3-5,9)	
ХС ЛВП, ммоль/л	n	144	96	17	11	0,084	135	117	20	0,387
	M±m	1,20±0,02	1,27±0,03	1,13±0,09	1,11±0,08		1,20±0,02	1,24±0,03	1,16±0,07	
	(95% ДИ)	(1,15-1,25)	(1,21-1,33)	(0,94-1,32)	(0,92-1,29)		(1,15-1,25)	(1,19-1,30)	(1,02-1,30)	
ТГ, ммоль/л	n	293	131	27	14	<0,001	204	227	37	0,056
	M±m	2,3±0,1	2,2±0,1	2,6±0,3	3,6±0,9		2,30±0,07	2,28±0,06	2,73±0,37	
	(95% ДИ)	(2,2-2,4)	(2,1-2,3)	(1,9-3,3)	(1,8-5,6)		(2,2-2,4)	(2,2-2,4)	(2,0-3,5)	
Креатинин, мкмоль/л	n	293	131	26	14	<0,001	204	227	37	<0,001
	M±m	83,2±1,1	81,8±1,7	92,0±6,7	165,9±32,9		70,9±0,7	87,9±0,9	153,4±12,4	
	(95% ДИ)	(81,0-85,5)	(78,4-85,2)	(78,3-105,8)	(94,8-236,9)		(69,5-72,4)	(86,1-89,7)	(128,3-178,4)	
Мочевая кислота, мкмоль/л	n	293	130	27	14	<0,001	204	227	36	<0,001
	M±m	248,5±3,2	263,5±5,8	273,7±13,6	339,7±16,9		238,7±3,9	263,2±3,9	320,8±11,5	
	(95% ДИ)	(242,2-254,9)	(252,1-275,0)	(245,7-301,6)	(303,1-376,3)		(231,0-246,4)	(255,6-270,8)	(297,5-344,0)	
МАУ, мг/дл	n	-	-	-	-	<0,001	198	225	37	<0,001
	M±m	-	-	-	-		22,3±4,6	17,4±3,4	138,9±34,5	
	(95% ДИ)	-	-	-	-		(13,2-31,3)	(10,7-24,2)	(69,0-208,8)	
СКФ, мл/ мин/1,73 м ²	n	291	129	26	14	<0,001	-	-	-	<0,001
	M±m	87,9±1,2	88,8±1,8	83,7±4,9	56,4±7,4		-	-	-	
	(95% ДИ)	(85,5-90,2)	(85,1-92,4)	(73,6-93,7)	(40,5-72,4)		-	-	-	

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Сонографические признаки атеросклероза наблюдались в обеих сонных артериях, высокие показатели ТКМ были зафиксированы в правой сонной артерии у пациентов с МАУ 100 мг/дл и СКФ 89-60 мг/мин.

Наблюдалась прямая зависимость степеней тяжести МАУ с ЭхоКГ признаками ГЛЖ, частота которой у пациентов с МАУ была достаточно высокой, при высоких значениях альбуминурии этот признак встречался у 4/5 пациентов (таблица 4).

С повышением степени тяжести МАУ было выявлено статистически достоверное снижение фракции выброса левого желудочка. У пациентов с альбуминурией отмечалось увеличение диастолической толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, размеров левого и правого предсердий, диаметра корня аорты и легочной артерии, причем степени тяжести МАУ были прямо пропорциональны сонографическим показателям сердца.

У пациентов с СД-2 средние значения ОХС были выше нормы, с увеличением степени тяжести МАУ и ХБП наблюдалось повышение этого показателя (таблица 5).

Между средними показателями ХС ЛВП и степенями тяжести МАУ, была установлена обратная пропорциональная связь, наименьшие значения ХС ЛВП были зафиксированы при СКФ <60 мл/мин. По мере увеличения экскреции белка с мочой, отмечалось значительное повышение уровня триглице-

ридемии, а снижение СКФ не было связано с уровнем данного показателя. Увеличение альбуминурии и снижение СКФ сопровождалось статистически значимым повышением креатининемии. Была установлена прямая зависимость урикемии с МАУ, и обратная — с СКФ, понижение СКФ сопровождалось значительным прогрессированием МАУ.

Обсуждение

Распространенность МАУ в представленной когорте составляла 35,7%. У 43,6% пациентов определены СКФ ≥90 мл/мин, у 48,5% — ХБП 2 стадии, у 7,5% — 3 стадии, у 0,2% — 4 стадии, а у 0,2% — ХБП 5 стадии.

У пациентов, находящихся под наблюдением, увеличение гликемии сопровождалось повышением МАУ. При прогрессировании ХБП понижение уровня гликемии, вероятно, было связано с симптомом Заброди, что является закономерным и прогностически неблагоприятным признаком.

Из результатов исследования очевидно, что в обследованной когорте адекватного контроля гликемического статуса не проводилось. Несмотря на высокие показатели HbA_{1c} у пациентов с МАУ, этот показатель не играл значительной роли в формировании МАУ. Согласно [9] (2016), длительную вариабельность HbA_{1c} в общей популяции можно рассматривать как предиктор ХБП. В обследованной же популяции, снижение СКФ сопровождалось

лось относительным улучшением контроля гликемического статуса, однако эта связь была статистически недостоверной. Такое положение можно объяснить тем, что повышение степени тяжести ХБП увеличивало выраженность симптомов заболевания, что, вероятно, приводило к большей приверженности антидиабетическому лечению и снижению уровня HbA_{1c} .

В представленной когорте на фоне диетотерапии, монотерапии инсулином и схем комбинированного антидиабетического лечения отмечалось снижение СКФ, а препараты сульфонилмочевины, наоборот, замедляли ухудшение фильтрационной способности почек. Известно, что СКФ может снижаться на фоне длительного лечения бигуанидом [10], однако у пациентов, участвующих в представленном исследовании, риск составлял 2,7–5,7%, и у больных, принимавших монотерапию метформином, чаще наблюдалась ХБП 2 стадии. В общей сложности, в популяции значительного влияния тактики антидиабетического лечения на понижение СКФ не обнаружено, как одну из причин такого положения можно указать неадекватный контроль гликемического статуса.

В ранее выполненных исследованиях увеличение продолжительности СД и повышение креатининемии сопровождались прогрессированием альбуминурии [11, 12], что нашло отражение и в настоящем исследовании. Длительность СД и повышение креатининемии были статистически значимо высокими у пациентов с СКФ <60 мл/дл. В то же время литература содержит информацию о взаимосвязи морфологических изменений снижения функции почек с длительностью СД [1].

В исследованиях нарушение функции почек, в то же время, ассоциировалось с диабетической ретинопатией [13, 14]. В когорте также с прогрессированием показателей МАУ частота диагностики диабетической ретинопатии повышалась, причем эта патология встречалась у половины пациентов с высокой степенью МАУ.

АГ является заболеванием, которое оказывает существенное влияние на возникновение и ухудшение течения диабетической нефропатии [15]. Стабильно нормальное АД тормозит прогрессирование ХБП, что приводит к значительному снижению показателей смертности от ССЗ [16]. Из показателей АД преимущественно САД считается одним из предикторов МАУ [7, 11, 17], что нашло отражение и в настоящем исследовании. Уровень САД повышался соответственно степени тяжести МАУ, и наиболее высокий средний показатель был зафиксирован у пациентов с МАУ 300 мг/дл. Несмотря на аналогичные изменения в средних значениях ДАД, это различие было статистически недостоверным. В то же время, повышение уровня САД считается ФР ухудшения функции почек [18]. У обследованных

пациентов наивысшие средние показатели САД и ДАД наблюдались у лиц с СКФ <60 мл/мин.

ГЛЖ является дополнительным ФР повреждения почек у больных СД-2. При наличии одновременно двух указанных патологий вероятность возникновения больших сердечно-сосудистых событий значительно возрастает [19]. У пациентов, участвующих в исследовании, отмечалась прямая зависимость между вышеуказанными показателями, и частота ЭхоКГ признаков ГЛЖ была наивысшей (84,6%) у пациентов с МАУ 300 мг/дл. В когорте МАУ повышалась ремоделирование миокарда, что еще раз подтверждает тот факт, что МАУ является одним из значимых ФР возникновения ССЗ.

По данным [9] (2016), ТКИМ может рассматриваться как предиктор ХБП. В представленной популяции самые высокие показатели ТКИМ наблюдались у пациентов с МАУ 100 мг/дл и наиболее выраженные изменения отмечались в правой сонной артерии. Следовательно, признаки субклинического атеросклероза также следует принимать как ФР ХБП [9]. Было доказано, что у больных СД-2 ССЗ ускоряют возникновение поражения почек [20]. У обследованных больных ИБС, ХСН, клинические признаки периферического атеросклероза и перенесенный мозговой инсульт в анамнезе также чаще встречались у пациентов с МАУ, среди которых преобладали болезни периферических артерий. Это свидетельствует о том, что в когорте МАУ также может являться маркером прогрессирования периферического атеросклероза. У пациентов с ХСН повышение альбуминурии можно объяснить застоем в почках, при непредотвращении которого, происходит постепенное снижение СКФ.

В других исследованиях липидемия являлась детерминантом МАУ [7, 11, 15], аналогичные результаты отмечались и в настоящей популяции. Самые высокие показатели средних значений ОХС, ТГ и низкие показатели ХС ЛВП наблюдались у пациентов с МАУ 300 мг/дл и СКФ <60 мл/мин. Таким образом, относительно сердечно-сосудистого риска ХБП является эквивалентом ИБС, следовательно, снижение гиперлипидемии у таких пациентов может способствовать значительному снижению риска ССЗ.

Альбуминурия является одним из самых значимых ФР снижения СКФ [21]. В исследуемой популяции наблюдалась обратно пропорциональная связь между МАУ и СКФ, что можно расценить как неблагоприятный прогностический признак, а также как показатель прогрессирования ХБП и высокого сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

Доказано, что одним из предикторов альбуминурии было повышение уровня урикемии [17, 18], что нашло подтверждение и в изучаемой когорте. У больных признаки ХБП ассоциировались с ури-

кемией, увеличение которой приводило к прогрессированию альбуминурии, а снижение фильтрационной способности почек — к значительному ее повышению.

Таким образом, в азербайджанской когорте больных СД-2 была выявлена причинно-следственная связь между формированием ССЗ и признаками ХБП. Исходя из этого, важное значение имеет регулярное проведение скрининга альбуминурии и понижения СКФ, особенно, у этой категории больных. Только в этом случае, возможно своевременное прогнозирование опасных для жизни ССЗ у больных СД-2 и успешное предотвращение возможных осложнений с наименьшими затратами.

Заключение

Повышение САД, длительности СД, уровня ТГ, креатинина, урикемии, а также снижение СКФ

и ремоделирование миокарда сопровождались наличием высокой степени альбуминурии.

В обследованной когорте клинические признаки стенокардии, ХСН, периферического атеросклероза и ЭхоКГ признаки ГЛЖ ассоциировались с альбуминурией.

Увеличение длительности СД-2, степени АД и МАУ, креатининемии и урикемии, в т.ч., приводили к значительному снижению СКФ.

У пациентов с гипертонической ангиопатией преобладали 100 мг/дл МАУ и ХБП 2 стадии.

Снижение СКФ и МАУ в то же время являются серьезными ФР ССЗ в азербайджанской популяции с СД-2.

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

Литература/References

1. Fufaa GD, Weil EJ, Lemley KV, et al. Structural predictors of loss of renal function in American indians with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):254-61. doi:10.2215/CJN.05760515.
2. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies (clinical guidelines). *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции (клинические рекомендации). *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
3. Bedford M, Farmer C, Levin A, et al. Acute kidney injury and CKD: chicken or egg? *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):485-91. doi:10.1053/j.ajkd.2011.09.010.
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic kidney disease prognosis consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
5. United States Renal Data System 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; 2010. Accessed at www.usrds.org/atlas10.aspx on 10 October 2013.
6. Hu P, Zhou XH, Wen X, Ji L. Predictors of Renal Function Decline in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and in a Subgroup of Normoalbuminuria: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(10):635-43.
7. Low S, Tai ES, Yeoh LY, et al. Onset and progression of kidney disease in type 2 diabetes among multi-ethnic Asian population. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1248-54. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.020
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *EHJ* 2018;39:3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
9. Takenouchi A, Tsuboi A, Kurata M, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Visit-to-Visit HbA1c Variability Predict Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients with Preserved Kidney Function. *J Diabetes Res*. 2016;3295747. doi:10.1155/2016/3295747
10. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013;34:3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehy108.
11. Giordano Imbrolli M, Agius Lauretta D, Tabone T, Fava S. Predictors and generation of risk equations for albuminuria progression in type 2 diabetes. *Clin Nephrol*. 2017;88(1):33-9. doi:10.5414/CN109010.
12. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, et al. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1432-40. doi:10.2215/CJN.06511208.
13. López M, Cos FX, Álvarez-Guisasaola F, Fuster E. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. DM2 HOPE study. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:61-5. doi:10.1016/j.jcte.2017.07.004.
14. Machingura PI, Chikwasha V, Okwanga PN, Gomo E. Prevalence of and Factors Associated with Nephropathy in Diabetic Patients Attending an Outpatient Clinic in Harare, Zimbabwe. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(2):477-82. doi:10.4269/ajtmh.15-0827.
15. Leehy DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al.; VANEPRON-D Study Group. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2159-69. doi:10.2215/CJN.02850315.
16. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:1273-84. doi:10.2337/dci17-0026.
17. Chatzikyrkou C, Menne J, Izzo J, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and interaction with renal function. *J Hypertens*. 2017;35(12):2501-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001491.
18. Takagi M, Babazono T, Uchigata Y. Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with Type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Diabet Med*. 2015;32(10):1354-60. doi:10.1111/dme.12793.
19. Sosner P, Hulin-Delmotte C, Saulnier PJ, et al. SURDIAGENE Study Group. Cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes: contribution of heart and kidney subclinical damage. *Am Heart J*. 2015;169(1):108-14.e7. doi:10.1016/j.ahj.2014.09.012.
20. Abdelhafiz AH, Tan E, Levett C, et al. Natural history and predictors of faster glomerular filtration rate decline in a referred population of older patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (1995)*. 2012;40(4):49-55. doi:10.3810/hp.2012.10.1003.
21. Dunkler D, Kohl M, Heinze G, et al.; ONTARGET Investigators. Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2015;87(4):784-91. doi:10.1038/ki.2014.370.

Заболеваемость долгожителей-ветеранов Смоленской области

Голованова Е. Д., Титова Н. Е., Филиппова Ю. М., Баженова Д. С.

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск, Россия

Цель. Изучить особенности полиморбидного фона у долгожителей-ветеранов Смоленской области.

Материал и методы. Проведено анкетирование 112 пациентов мужского (n=58) и женского (n=54) пола в возрасте ≥90 лет, находившихся на стационарном лечении и реабилитации в Смоленском областном клиническом госпитале для Ветеранов Войн в период 2013-2015 гг. Изучали: перенесенные заболевания, индекс полиморбидности. Всем пациентам ежедневно измеряли уровень артериального давления. Критериями артериальной гипертонии считали величину артериального давления >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Всем пациентам делали общий анализ крови, проводились электрокардиография в стандартных отведениях, холтеровское мониторирование электрокардиограммы по показаниям, а также определяли общий холестерин, триглицериды, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, общий белок, билирубин, креатинин, мочевины в сыворотке крови (анализатор STAT FAX "USA").

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали: выход на инвалидность в возрасте >60 лет, низкий индекс полиморбидности (<4 заболеваний на пациента) с преобладанием смешанного варианта полиморбидности и преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертония диагностирована у 71,4%, ишемическая болезнь сердца у 98,9%, хроническая сердечная недостаточность у 87,5% обследованных, постинфарктный кардиосклероз у 16,7%, фибрилляция предсердий у 14,3% обследованных, долгожителей-ветеранов Великой

Отечественной войны Смоленской области. Отмечена низкая частота распространения онкопатологии (2,7%), представленной преимущественно поражением кожи и ее придатков; эндокринологических заболеваний (2,7%), заболеваний системы крови (<1,8%), анамнестически отсутствовали психические заболевания. Медикаментозная терапия была представлена в основном антигипертензивными (их употребляли 72% опрошенных), сосудистыми (69,7%) препаратами, дезагрегантами и антикоагулянтами (67,6%). 27,7% опрошенных употребляли антибиотики, 38,4% — нестероидные противовоспалительные средства, 41,9% — диуретики.

Заключение. Полиморбидный "фон" долгожителей-ветеранов Великой Отечественной войны Смоленской области представлен преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы с поздним выходом на инвалидность. Отмечается высокая приверженность антигипертензивной терапии, приему дезагрегантов и диуретиков.

Ключевые слова: полиморбидность, заболеваемость, долгожительство.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):57–61
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-57-61>

Поступила 06/07-2018

Рецензия получена 28/09-2018

Принята к публикации 16/10-2018



The disease incidence of long-lived veterans of the Smolensk region

Golovanova E. D., Titova N. E., Filippova Yu. M., Bazhenova D. S.
 Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia

Aim. To study the multimorbid features in the long-lived veterans of the Smolensk region.

Material and methods. One hundred and twelve patients (male =58, female =54) aged ≥90 years who were hospitalized and rehabilitated at the Smolensk Regional Clinical Hospital for War Veterans during the period of 2013-2015 was surveyed. We studied previous diseases, multimorbidity index. Blood pressure was measured daily for all patients. The criteria for arterial hypertension were considered blood pressure >140/90 mm Hg. or regular use of antihypertensive drugs. All patients get a clinical blood analysis, routine electrocardiography, Holter recording if medically required. We determined total cholesterol, triglycerides, glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total protein, bilirubin, creatinine, urea serum (analyzer — STAT FAX "USA").

Results. The results of the study demonstrated: disability at the age of >60 years old, low multimorbidity index (<4 diseases per patient) and a primary damages of cardiovascular system. Arterial hypertension was diagnosed in 71,4%, coronary artery disease — in 98,9%, chronic heart failure — in 87,5%, post-infarction cardiosclerosis — in 16,7%, atrial fibrillation — in 14,3% of study participants. There was a low incidence of oncopathology (2,7%), endocrinological diseases (2,7%), diseases of the blood system (<1,8%); there were no mental diseases. Drug therapy was mainly represented by antihypertensive (72%), vascular (69,7%) drugs, antiplatelet and anticoagulant agents (67,6%). Also 27,7% of respondents took antibiotics, 38,4% — non-steroidal anti-inflammatory drugs, 41,9% — diuretics.

Conclusion. Multimorbid "background" of long-living veterans of the Great Patriotic War of the Smolensk region is represented mainly by

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 760-98-95

e-mail: golovanovaed@rambler.ru

[Голованова Е. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-1853-384, Титова Н. Е. — к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-2591-1890, Филиппова Ю. М. — врач общей практики ОГБУЗ "Поликлиника № 3", ORCID: 0000-0002-9231-3025, Баженова Д. С. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2182-6445].

diseases of the cardiovascular system. There is a high adherence to antihypertensive therapy, antiplatelet agents and diuretics.

Key words: multimorbidity, incidence, longevity.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):57–61
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-57-61

Golovanova E. D. ORCID: 0000-0003-1853-384, Titova N. E. ORCID: 0000-0003-2591-1890, Filippova Yu. M. ORCID: 0000-0002-9231-3025, Bazhenova D. S. ORCID: 0000-0003-2182-6445.

Received: 06/07-2018 **Revision Received:** 28/09-2018 **Accepted:** 16/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечнососудистые заболевания, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

Актуальность

Долголетие — сложный атрибут, определяющийся целым рядом факторов, связанным со стилем жизни, пищевыми привычками, определенными психосоциальными установками, достаточной физической активностью с сохранением физической независимости до глубокой старости. Тем не менее, у лиц, достигших 90–100 летнего предела, имеются многочисленные хронические заболевания и перенесенные травмы. Практически все долгожители имеют ту или иную степень “полиморбидности”, несмотря на большую продолжительность жизни. Термин “полиморбидность” всесторонне исследованный многими авторами определяется как “сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний” [1, 2]. Процесс старения сам по себе связан с “накоплением” различных заболеваний, которые в значительной степени влияют на предстоящую продолжительность жизни. Считается, в частности, что наличие хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неотъемлемой частью старения, и присутствует у каждого пациента >60 лет [3].

Цель: изучить особенности полиморбидного фона у долгожителей-ветеранов Смоленской области.

Материал и методы

Проанкетировано 112 пациентов мужского (n=58) и женского (n=54) пола — ветеранов Великой отечественной войны в возрасте ≥90 лет, проходивших стационарное лечение в Смоленском областном клиническом госпитале для Ветеранов Войн в 2013–2015гг. Использовалась анкета, разработанная в Российском геронтологическом научно-клиническом центре (обособленное структурное подразделение РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Анкета включала 602 вопроса, сгруппированных в определенные блоки (модули). Терапевтический модуль включал изучение: жалоб больных, данных анамнеза о перенесенных заболеваниях, состояние больного по системам и структуру клинического диагноза. Лечебный модуль включал сведения о медикаментозной терапии, применяемой до поступления (по амбулаторным картам) и на момент нахождения в стационаре. Индекс полиморбидности рассчитывался по рекомендациям Лазебника Л. Б. [2]. Всем пациентам исследовали уровень артериального давления (АД) трехкратно стандартным методом на осциллометрическом полуавтоматическом приборе для измерения АД ежедневно на протяжении всей госпитализации. Критериями артериальной гипертензии (АГ) считали уровень АД >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Использовали Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013г. У всех пациентов регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ее функциональный класс (ФК) диагностировалась по шкале оценки клинического состояния (В. Ю. Мареев, 2000), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — с помощью клинических (опрос по Роузе) и ЭКГ-критериев. Нарушения ритма диагностировались по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ. Всем пациентам определяли общий холестерин, триглицериды, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, общий белок, билирубин, креатинин, мочевины в сыворотке крови на анализаторе STAT FAX (“USA”). С каждым участником исследования подписывалось информированное согласие, одобренное Этическим комитетом СГМУ. По структуре исследование было одномоментным, нерандомизированным. Результаты исследования обрабатывались с помощью программных пакетов Statistica 10 и MS Excel 10. Достоверность отличий средних оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст исследуемых составил $93,5 \pm 2,3$ лет, максимальный возраст — 97 лет 4 мес. На инвалидности находились 86,6% обследованных пациентов. Причиной инвалидности в 36,6% случаев из них явилась боевая травма, в 63,4% случаев — общее заболевание. Среднее количество лет пребывания на 3 группе инвалидности составило $17,6 \pm 2,1$; на 2 группе — $29,5 \pm 3,1$ лет; на 1 группе — $12,9 \pm 1,7$ года. Таким образом, выход на группу инвалидности приходился на возрастную промежуток 60–77 лет, в зрелом возрасте инвалидности у обследованных долгожителей-ветеранов не было. Абсолютное большинство пациентов (n=105; 93,8%) были дееспособны, и только 7 (6,3%) человек находилось под опекой родственников или социальных служб, что свидетельствует о сохранности когнитивных способностей и высокой степени физической независимости долгожителей-ветеранов.

Результаты

Исследования полиморбидности проводились по рекомендациям Лазебника Л. Б. (2005). Легкая степень (≤4 нозологий у одного пациента) выявлена у 44,6% исследуемых, средняя (5–7 нозологий) —

у 33,4%, тяжелая (>7 нозологий) — у 22,3%. При изучении профиля заболеваний только терапевтическая патология определена у 47,3% обследованных, смешанная (хирургическая, неврологическая) — у 52,7%. При анализе смешанной патологии лидировал неврологический профиль с преобладанием дисциркуляторной энцефалопатии, и только в 1 случае было зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. У 14,3% обследованных диагностирована хирургическая патология, у 5,4% — эндокринологическая (единичные случаи сахарного диабета 2 типа и 1 случай тиреотоксикоза в стадии компенсации). Моносистемная патология с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы выявлена у 31,3% обследованных, полисистемная — у 68,7%. Наиболее часто встречалась патология органов дыхания — хроническая обструктивная болезнь легких. Она диагностирована у 30,4% обследованных, мочекаменная болезнь — у 16,9%. Следует отметить, что желчнокаменная болезнь, характерная для лиц старческого возраста, у ветеранов-долгожителей встречалась достаточно редко — только у 7,1% обследованных.

Анализ модуля перенесенных заболеваний

Заболевания органов дыхания имели место у 40% долгожителей-ветеранов. Следует отметить поздний возраст начала заболеваний — после 60 лет, т.е. в пожилом возрасте. У подавляющего большинства из них (30,4%), это был хронический обструктивный бронхит, что совпадает с данными, полученными другими авторами [4]. 27,7% обследованных отмечали в анамнезе перенесенную острую пневмонию, преимущественно очагового характера, очень редки случаи бронхиальной астмы и плеврита в анамнезе <2%.

Заболевания сердечно-сосудистой системы.

На момент обследования в стационаре 71,4% долгожителей-ветеранов имели АГ 2-3 стадии, 28,6% имели нормальные цифры АД (<140/90 мм рт.ст.). Аналогичную распространенность АГ у долгожителей отмечают и другие исследователи [5]. При анализе времени возникновения АГ оказалось, что в подавляющем большинстве случаев ее диагностировали в возрастном промежутке 65-85 лет, реже — в возрасте 55-65 лет. Среди долгожителей не было пациентов, у которых АГ возникла в зрелом возрасте. Среди осложнений АГ только у 1 пациентки в анамнезе зафиксировано перенесенное ОНМК. У 87,5% долгожителей-ветеранов диагностировалась ХСН I-II А ст., 1-2 ФК (по шкале Мареева). У 14,3% имели фибрилляцию предсердий (ФП), постоянная или пароксизмальная форма, осложненная ХСН IIБ ст., 2-3 ФК. Средний возраст возникновения ФП превышал 70-летний порог. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз имели практически все долгожители, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 16,7%. Ревматизм в анамнезе

обнаружен у одного человека. Следует отметить, что ни один долгожитель-ветеран не имел в анамнезе бактериального эндокардита, коллагенозов и алкогольного поражения сердца.

Заболевания почек отмечены у 57,1% опрошенных, причем средний возраст пациентов при их диагностике составил 73 года. У 61,1% из них это был хронический пиелонефрит, у 16,8% — мочекаменная болезнь, у 6% — цистит, прочие заболевания — у 16%. **Урологическая патология (заболевания простаты)** выявлена у 71% опрошенных пациентов мужского пола в возрасте ≥65 лет.

Заболевания эндокринной системы: отмечено 2 случая сахарного диабета 2 типа, —1 случай токсического зоба (оперирован, в стадии компенсации). **Онкологическая патология** — 3 случая рака кожи, диагностированных после 60-летнего возраста, течение доброкачественное, лечение хирургическое.

Офтальмологическая патология. Дальность зрения определена у 51,8% исследуемых, близорукость — у 42,9%, глаукома — у 21,4%, катаракта — у 72,3%, макулярная дегенерация сетчатки — у 5,4%. В 52,7% случаев больным проводилось хирургическое лечение, в 47,3% — лекарственное.

Травматологические и ортопедические заболевания. У 10,7% обследованных долгожителей-ветеранов имели травмы головного мозга в анамнезе, у 8,9% — верхней, у 6,3% — нижней конечности. Все травмы получены в военный период. Не было обнаружено ни одного случая перелома шейки бедра и компрессионных переломов позвоночника, зафиксировано только 3 случая перелома лучевой кости. У подавляющего большинства (39,3%) обследованных долгожителей-ветеранов обнаружен остеоартрит или артроз коленных суставов, т.е. суставов с наибольшей анатомической нагрузкой. Остеоартрит — артроз тазобедренных суставов диагностирован у 8,8% обследованных, лучезапястных, плечевых, локтевых суставов — у 9,8%, голеностопных — у 7,2%.

Гематологические заболевания. Выявлено 2 случая железодефицитной анемии и B12-дефицитной анемии.

Перенесенные инфекции. Туберкулез в анамнезе отмечен у 4,5% опрошенных, брюшной тиф — у 6,3%, малярия — у 17,9%, другие инфекции — у 18,7%. В основном все инфекционные заболевания были связаны с военным или послевоенным периодами.

Аллергических реакций на пищевые продукты не отмечалось ни у одного ветерана-долгожителя, однако лекарственная аллергия имела место у 18,7% опрошенных.

В таблице 1 представлены результаты сравнения биохимических показателей у пациентов с АГ и нормотоников.

Изменения биохимических показателей выражались в незначительном статистически значимом увеличении содержания мочевины с увеличением

Таблица 1

Средние значения биохимических показателей у пациентов с АГ и нормальным АД ($M \pm SD$)

Показатель	Пациенты с АГ	Пациенты с нормальным АД
Креатинин, мкмоль/л	111,78 $\pm$ 15,41	93,84 $\pm$ 15,75*
Мочевина, моль/л	12,63 $\pm$ 2,01	8,00 $\pm$ 2,10*
Общий билирубин, мкмоль/л	15,44 $\pm$ 12,11	14,17 $\pm$ 5,53
Общий белок, г/л	77,98 $\pm$ 15,41	77,70 $\pm$ 5,64
АЛТ, МЕ/л	26,72 $\pm$ 29,69	28,28 $\pm$ 7,24
АСТ, МЕ/л	25,80 $\pm$ 17,86	23,28 $\pm$ 8,42
ЩФ, МЕ/л	153,13 $\pm$ 95,65	161,91 $\pm$ 52,72
ОХС, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,7
ТГ, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,05

Примечание: * — $p < 0,05$, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

возраста и сывороточного креатинина, более значимые у больных АГ. Нормальные значения содержания общего белка свидетельствуют об отсутствии у большинства пациентов тяжелой сердечной недостаточности. Следует отметить нормальные значения общего холестерина и триглицеридов у долгожителей-ветеранов в обеих группах, что совпадает с данными, полученными при обследовании аналогичной возрастной когорты с кардиоваскулярной патологией и в других исследованиях [5].

Анализ медикаментозной терапии показал, что антибиотики употребляли только 27,7% опрошенных ветеранов-долгожителей, бронхолитики — 5,4%, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 38,4% (в основном, как обезболивающие при остеоартрите-артрозе), антигистаминные — 1 человек, что свидетельствует о низкой распространенности аллергии, детоксикационные препараты — 16,1%, антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция — 72% опрошенных, β -блокаторы — 21,2%, диуретики — 41,9%, нитраты — 34,8%, препараты калия и кальция — 18,7% и 30,4%, соответственно, препараты дигиталиса — 3,6%, статины — 11,4%, сосудистые препараты — 69,7% (в основном при дисциркуляторной энцефалопатии), дезагреганты — 67,6% (преимущественно препараты ацетилсалициловой кислоты), новые пероральные антикоагулянты — 14,3%, седативные — 8,9%, препараты железа — 5,4%, витамины — 42,1%. Антидепрессанты эпизодически — только 1 человек, что подчеркивает отсутствие явных, клинически выраженных признаков депрессии у долгожителей-ветеранов обследуемой группы. Гормоны, противоопухолевые препараты долгожителями не применялись.

Обсуждение

Темпы прироста населения >60 лет, в т.ч. и долгожителей, будет идти более высокими темпами, по сравнению с другими возрастными группами, по крайней мере, в течение ближайших 25 лет. Но самая быстрорастущая возрастная группа в мире в настоящее время — это те,

кому за 80 лет [6]. Уже сейчас она составляет до 12% от общего числа пожилых, а к середине столетия 1/5 часть пожилых будет в возрасте >80 лет. Таким образом, в мировом тренде долголетия наблюдаются кардинальные сдвиги [7]. Известно, что количество пациентов с полиморбидностью существенно повышается с возрастом: если в молодом и зрелом возрасте их количество колеблется от 10% до 15%, то среди лиц старческого возраста и долгожителей 80-90% имеют определенное количество хронических неинфекционных заболеваний. Их профилактика и лечение определены Всемирной организацией здравоохранения как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на улучшение качества жизни населения мира. Это определяет проведение эпидемиологических обследований, особенно среди больных гериатрического профиля.

Долгожителей можно рассматривать как классический пример физиологической старости на заключительном этапе онтогенеза. Исследователями выявлены определенные корреляции между состоянием здоровья долгожителей и их наследственностью, наличием в роду долгожителей, низким индексом полиморбидности [5]. Установлено, что у долгожителей реже встречаются заболевания метаболического профиля и онкопатология, характерно позднее начало кардиоваскулярных заболеваний (с 7 десятилетия жизни) и нефатальный характер кардиоваскулярных катастроф [5, 6]. В представленном исследовании также было показано, что долгожители — ветераны имеют легкую степень полиморбидности (до 4 заболеваний на пациента), при низкой частоте онкопатологии, заболеваний эндокринной и системы крови и преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы.

АГ — наиболее распространенный фактор риска ССЗ и наиболее часто встречается у лиц >60 лет. Этому способствует повышенная жесткость артерий, связанная с накоплением кальция, высокое содержание натрия в диете из-за снижения порога солевой чувствительности, возрастная дисфункция эндотелия. Во Фремингемском исследовании было показано, что у 90% пожилых людей со временем развивается АГ, несмотря на нормальные цифры АД в 50-60 лет. В исследовании HUYET

(Hypertension in the Very Elderly Trial) было доказано, что изолированная систолическая АГ (АД >160 мм рт.ст.) является независимым фактором риска ССЗ даже у больных >80 лет и при лечении рекомендовано целевой уровень — 150/80 мм рт.ст., что значительно снижает риск общей смертности, фатального инсульта и сердечной недостаточности [8]. В представленном исследовании у долгожителей-ветеранов АГ диагностировали в 71,4% случаев, и возникала, как правило, в пожилом возрасте, т.е. после 60 лет. Однако у трети долгожителей-ветеранов имелись нормальные цифры АД, несмотря на достижение 90-летнего возраста, и высокую жесткость сосудов [9]. Следует отметить, что практически все долгожители — гипертоники принимали постоянную антигипертензивную терапию, как моно-, так и низкодозовую комбинированную, причем диуретики принимал практически каждый второй пациент с АГ. Хорошая приверженность терапии антигипертензивными препаратами свидетельствует о сохранности когнитивных способностей в исследуемой когорте долгожителей-ветеранов. 11,4% обследованных долгожителей принимали статины, причем не было отмечено побочных эффектов (диспепсии, статин-ассоциированной миопатии). Следует отметить, что у 16,7% опрошенных был в анамнезе ПИКС, таким образом, эта группа долгожителей-ветеранов принимала статины с целью вторичной профилактики ССЗ [10]. 67,6% опрошенных применяли аспирин в дозах 75–150 мг, который был назначен лечащими врачами с целью уменьшения риска инфаркта миокарда с учетом того, что ИБС имели практически каждый пациент, т.е. также с целью вторичной профилактики. Новые пероральные антикоагулянты назначались пациентам с пароксизмальной или постоянной формой ФП (14,3%). Нитраты принимал каждый третий

долгожитель (34,8%) с клиническими проявлениями стенокардии. Обращает внимание, что, несмотря на возраст, среди долгожителей-ветеранов отмечена низкая частота случаев переломов остеопоротического характера (3 случая переломов лучевой кости в типичном месте) и отсутствие в анамнезе переломов шейки бедра. Остеоартрит (артроз) преимущественно затрагивал коленные суставы, т.е. суставы с анатомической точки наиболее нагруженных областей. В настоящем исследовании не обнаружены, по крайней мере, анамнестически, психические заболевания, как у долгожителей-ветеранов, так и у их родственников первой линии родства.

Заключение

У долгожителей Смоленской области наблюдается легкая степень полиморбидности с преобладанием смешанного варианта и преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, ХСН).

Достаточно редко встречается патология эндокринной системы, а также случаи перенесенного ОНМК, в отличие от ПИКС или ФП.

Несмотря на высокую распространенность дисциркуляторной энцефалопатии в этой возрастной группе отмечена низкая частота депрессии, о чем свидетельствует отсутствие приема антидепрессантов и других антипсихотических средств.

Медикаментозная терапия представлена в основном антигипертензивными препаратами, диуретиками, дезагрегантами и нестероидными противовоспалительными средствами.

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

Литература/References

1. Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS, et al. Komorbidnost: from development sources to a modern concept. How to estimate and predict. *Kardiolog magazine*. 2011;9:3-13. (In Russ.) Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. Журнал "Кардиолог". 2011;9:3-13.
2. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YV, et al. Aging: professional medical approach. М.: Эксмо, 2014: 81-211. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014: 81-211, ISBN: 978-5-699-68589-9.
3. Damuji AA, Ramireddy A, Otlavaro L. Secondary cardiovascular prevention in older adults: an evidence based review. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(5):459-64. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.019.
4. Korreya LL, Lebedev TYu, Efremova OA. Polimorbidnost problems at sochetann of a chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases. Scientific sheets of the Belgorod state university. Series: Medicine. Pharmacy. 2013;4:12-7. (In Russ.) Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблемы полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;4:12-7.
5. Alidzhanova HG, Kaurov BA, Artemyeva OV. Dolgozhitelstvo:1. Social, clinical and some metabolic aspects. Achievements of gerontology. 2010;4:611-20. (In Russ.) Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Долгожительство: 1. Социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты. Успехи геронтологии. 2010;4:611-20.
6. Demosthenes B. Panagiotakos, Christina Chrysohoou, Gerasimos Siasos. Sociodemographic and lifestyle Statistics of Oldest Old People (>80 Years) Living in Ikaria Island: The Ikaria Study. *Cardiol Res Pract*. 2011; Feb24: 679187. doi:10.4061/2011/679187.
7. Andersen SL, Sebastiani P, Dworkin DA. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2012;67(4):395-405. doi:10.1093/gerona/glr223.
8. Napalkov DA. Difficulties of selection of anti-hypertensive therapy at elderly: what does the clinician need to remember? *CONSILIUM MEDICUM (Cardiology)*. 2013;1:7-10. (In Russ.) Напалков Д.А. Сложности подбора антигипертензивной терапии у пожилых: о чем нужно помнить клиницисту? *CONSILIUM MEDICUM (Кардиология)*. 2013;1:7-10.
9. Golovanova ED, Ilyushchenkov PA, Aleksashkin SV, et al. Risk factors and longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):79-83. (In Russ.) Голованова Е.Д., Илющенко П.А., Алексашкин С.В. и др. Факторы риска и долгожительство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(5):79-83. doi:10.15829/1728-8800-2016-5-79-83.
10. Tkachyova ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Maintaining patients with a senile adynamy in primary link of health care. Manual for doctors. Moscow. 2016. 55 p. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения. Учебное пособие для врачей. Москва. 2016. 56 с. ISBN: 978-5-7901-0172-4.

Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите

Левицкая Е. С.¹, Батюшин М. М.¹, Чистяков В. А.², Разина А. В.¹, Дударев И. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ростов-на-Дону; ²ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Оценить влияние структурной перестройки артерий почек малого диаметра на вероятность развития тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 97 пациентов с первичными гломерулонефритами. Средний возраст пациентов составил 37,27±1,2 лет. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие показаний к проведению нефробиопсии. При нефробиопсии производился анализ состояния почечной ткани, в частности наличие или отсутствие тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). На основании наличия или отсутствия признака ТИФ пациенты были ранжированы в 2 группы. К первой группе отнесены пациенты с ТИФ, ко второй — без ТИФ. В рамках нефробиопсии была проведена вазометрия — измерение структур почечных артерий малого диаметра. Учитывались показатели внутреннего и внешнего диаметров, толщина стенки артерии, интимы, меди, комплекса интима-меди (КИМ), сосудистая масса.

Результаты. Установлено влияние размера внутреннего и внешнего диаметров междольковой артерии (МА) на изучаемый риск. Необходимо отметить, что вероятность развития ТИФ повышается при уменьшении внутреннего диаметра МА (χ^2 -критерий =5,34, $p=0,02$) и увеличении внешнего диаметра МА (χ^2 -критерий =7,77, $p=0,005$). Толщина интимы не имеет статистически достоверного

влияния на риск формирования ТИФ ($p=0,29$), тогда как толщина меди имеет высоко достоверное статистическое значение в ремоделировании почечной ткани (χ^2 -критерий =13,71, $p=0,0002$). Установлено статистически достоверное влияние увеличения сосудистой массы на риск ТИФ (χ^2 -критерий =6,55, $p=0,01$).

Заключение. Установлено, что изменение структуры артерий почек малого диаметра при хроническом гломерулонефрите происходит по гипертрофическому типу. Показано влияние ремоделирования артериального русла малого диаметра на вероятность развития ТИФ, в частности — увеличение внешнего диаметра артерий, меди, сосудистой массы и уменьшение внутреннего диаметра.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный фиброз, междольковая артерия, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):62–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-62-68>

Поступила 11/03-2019

Рецензия получена 19/03-2019

Принята к публикации 20/04-2019



Role of remodeling of small diameter kidney arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis

Levitskaya E. S.¹, Batyushin M. M.¹, Chistyakov V. A.², Razina A. V.¹, Dudarev I. V.¹

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Southern Federal University. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the role of remodeling of small diameter kidney arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis.

Material and methods. The study involved 97 patients with primary glomerulonephritis. The average age of patients was 37,27±1,2 years. The inclusion criterion was the presence of indications for renal biopsy. Renal biopsy was used to analyze renal tissue, in particular, for determining of tubulointerstitial fibrosis (TIF). Based on TIF sign, the patients were divided in 2 groups. The first group includes patients with TIF, the second — without TIF. Vasometry, a measurement of the renal arteries structures, was performed as part of renal biopsy. Parameters of internal and external diameters, wall thickness, intima, media, intima-media complex, vascular mass were analyzed.

Results. The influence of the size of the inner and outer diameters of the interlobular artery (MA) on the studied risk was established. Probability

of TIF developing increases with decreasing of MA inner diameter (χ^2 -criterion =5,34, $p=0,02$) and increasing of MA outer diameter (χ^2 -criterion =7,77, $p=0,005$). Intimal thickness does not have a statistically significant effect on the risk of TIF developing ($p=0,29$), whereas media thickness has a high statistical significance in renal tissue remodeling (χ^2 -criterion =13,71, $p=0,0002$). A statistically significant effect of an increase in the vascular mass on the risk of TIF was determined (χ^2 -criterion =6,55, $p=0,01$).

Conclusion. We established that changes in the structure of small diameter kidney arteries in chronic glomerulonephritis occurs according to a hypertrophic type. Remodeling of small diameter kidney arteries plays significant role on the risk of TIF.

Key words: chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial fibrosis, interlobular artery, prognosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: es.med@mail.ru; batyushin-m@rambler.ru

[Левицкая Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением клиники, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Чистяков В. А. — д.б.н., зав. лабораторией экспериментального мутагенеза НИИ биологии, ORCID: 0000-0002-2596-0855, Разина А. В. — к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения клиники, ORCID: 0000-0001-8869-151X, Дударев И. В. — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-9509-6970].

Введение

Тубулоинтерстициальные изменения адаптивного или дезадаптивного характера при хроническом гломерулонефрите (ХГН) являются определяющими в прогнозе развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 2]. Скорость ремоделирования ткани почек зависит от многих факторов. Безусловно, определяющим компонентом в структурной перестройке тубулоинтерстиция является аутоиммунная агрессия, с активацией системы комплемента, медиаторов воспаления, каскада сигнальных путей. Важное значение также оказывает гемодинамическая перегрузка почечной ткани, что ускоряет повреждающий эффект. Конечной точкой в ремоделировании тубулоинтерстиция является формирование тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) с нарушением функции почек и развитием терминальной ХПН.

Известно, что сосудистое русло участвует, вероятно, в ремоделировании почек. Большинство проведенных исследований, касающихся значимости структурной перестройки сосудистой ткани в формировании фиброза тубулоинтерстиция, посвящено почечной артерии [3]. Роль артерий почек малого диаметра недостаточно изучена в механизме повреждения почечной ткани. Более того, в настоящее время не существует систем стратификации риска формирования ТИФ в зависимости от ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН.

Иерархия строения сосудистого русла почек позволяет предполагать важное значение малых почечных артерий в повреждении ткани почек с прогрессированием процесса. Изменение структуры сосудов малого диаметра является непосредственной причиной нарушения перфузии зависимого органа, уже поврежденного патологическим процессом. Возникает феномен “разряжения” почечной ткани, характеризующийся уменьшением функционально эффективного тубулоинтерстиция на одну единицу сосуда. Замыкание “порочного круга” является необратимым процессом и одним из главных факторов более быстрого развития ХПН [4].

В виду высокой значимости структурной и функциональной состоятельности артериального русла необходимым является детальное изучение компонентов ремоделирования сосудов почек малого диаметра в прогнозе развития ТИФ.

Целью исследования являлась оценка влияния структурной перестройки артерий почек малого диаметра на вероятность развития ТИФ у пациентов с ХГН.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 97 пациентов с первичными гломерулонефритами. Средний возраст пациентов составил $37,27 \pm 1,2$ лет, среди которых мужчин были 61 пациент, женщин — 36. Средняя длительность наличия ХГН находилась в диапазоне $4,16 \pm 0,47$ лет.

Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие показаний к проведению нефробиопсии. Основными критериями исключения — вторичный характер гломерулонефрита, тяжелая сопутствующая патология, возраст пациентов < 18 лет и > 80 лет.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

У всех пациентов, включенных в исследование, производился анализ клинико-лабораторных данных, таких как вес, уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при включении в исследование, а также максимальные величины САД и ДАД (согласно анамнезу), степень артериальной гипертензии (АГ), частота сердечных сокращений, концентрация креатинина, мочевины сыворотки крови, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, уровень белка в разовой и суточной порциях мочи.

При нефробиопсии производили анализ состояния почечной ткани, в частности, на наличие или отсутствие ТИФ. После обседа первичного материала установлено, что наличие ТИФ обнаружено у 73 (75,3%) пациентов, отсутствие ТИФ зарегистрировано у 24 (24,7%) больных. На основании наличия или отсутствия признака ТИФ пациенты были ранжированы в 2 группы. К первой группе отнесены пациенты с ТИФ, ко второй — без ТИФ. В таблице 1 показана сравнительная характеристика двух групп исследования.

По представленным данным не выявлено статистически достоверной разницы по полу, возрасту и длительности заболевания. Однако установлена статистическая разница, основанная на признаке ТИФ по уровню САД, креатинина, мочевины, СКФ, что являлось предсказуемым, и характеризует патогенетические процессы при дезадаптивном ремоделировании тубулоинтерстиция. Показатели суточной экскреции белка с мочой являются статистически однородными и демонстрируют равные условия прогрессирования основного заболевания.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика двух групп исследования

Показатель	Первая группа	Вторая группа	p
Мужчины/женщины, абс. (%)	48 (65,8)/25 (34,2)	13 (54,2)/11 (45,8)	0,22
Возраст, лет	38,7 [19,0-69,0]	33,04 [22,0-52,0]	>0,2
Длительность ХГН, лет	3,74±0,46	5,4±1,23	0,12
САД, мм рт.ст.	130,0±2,03	116,5±5,3	0,005
ДАД, мм рт.ст.	83,01±1,24	80,42±10,52	0,3
САД макс, мм рт.ст.	157,45±2,88	138,96±3,67	0,001
ДАД макс, мм рт.ст.	94,6±1,29	92,1±2,08	0,34
АГ 1 степени, абс. (%)	11 (15,07)	6 (25,0)	0,21
АГ 2 степени, абс. (%)	37 (50,7)	7 (29,2)	0,054
АГ 3 степени, абс. (%)	12 (16,4)	2 (8,3)	0,27
ЧСС, уд./мин	74,8±0,75	74,79±1,42	0,99
Креатинин, мкмоль/л	116,33±7,62	79,13±6,71	0,009
Мочевина, ммоль/л	8,44±0,7	5,66±0,5	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,87±4,41	100,21±6,01	0,02
Белок суточной порции мочи, г/л	3,35±0,6	5,5±1,7	0,13

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

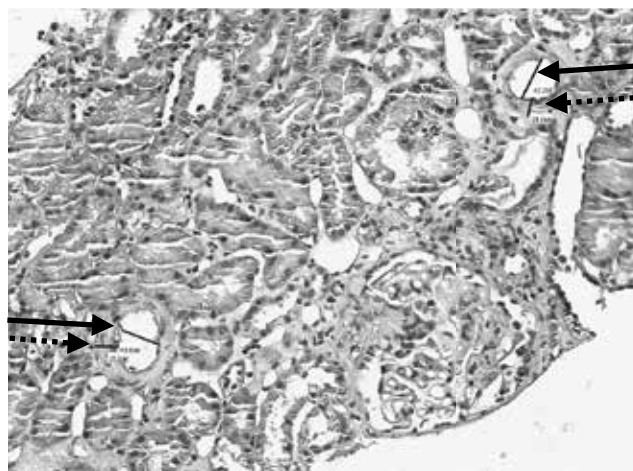


Рис. 1 Пример измерения МА в нефробиоптате.

Примечание: сплошная стрелка — измерение внутреннего диаметра МА, пунктирная стрелка — измерение толщины МА.

В рамках нефробиопсии была проведена вазометрия — измерение структур почечных артерий малого диаметра. Учитывались показатели внутреннего и внешнего диаметров, толщина стенки артерии, интимы, меди, комплекса интима-меди (КИМ), сосудистая масса (СМ).

СМ рассчитывалась по формуле:

$$СМ = (d_{\text{внеш}} - d_{\text{внут}}) / 2 \times 3,14 \text{ (мм}^2\text{)},$$

где $d_{\text{внеш}}$ — внешний диаметр артерии, $d_{\text{внут}}$ — внутренний диаметр артерии.

КИМ рассчитывали как сумму величины меди и интимы артерии.

Наиболее часто в нефробиоптате оказывалась доступной для проведения необходимых измерений междольковая артерия (МА), в связи с этим все расчеты структур почечных артерий малого диаметра проводились на примере МА.

Морфометрия проводилась с использованием цифрового микроскопа “Leica DMD108” (рисунок 1).

Статистический анализ результатов был осуществлен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисление критерия достоверности Стьюдента (p), а также осуществлялся анализ нелинейной оценки. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Наряду с уже продемонстрированными данными статистической разницы между исследуемыми группами по гемодинамическим параметрам, дальнейший анализ полученных данных позволил установить статистически высоко достоверные значения влияния уровня САД на вероятность развития ТИФ. Установлено, что продолжающееся персистирующее повышение уровня САД, приводит к более высокому риску развития ТИФ (χ^2 -критерий = 11,36, $p = 0,0008$), по сравнению с аналогичным максимальным повышением в анамнезе (χ^2 -критерий = 11,36, $p = 0,0008$). Логистические кривые вероятности развития ТИФ при ХГН в зависимости от уровня САД представлены на рисунках 2 и 3.

При анализе уровней ДАД, полученных при включении пациента в исследование (χ^2 -критерий = 2,01, $p = 0,16$), и максимальных его значений в анамнезе (χ^2 -критерий = 1,73, $p = 0,19$) статистически достоверных показателей влияния на развитие ТИФ получено не было.

Важно отметить, что в прогнозировании развития ТИФ при ХГН необходимым является уровень повышения АД, а не сам факт наличия АГ (χ^2 -критерий = 3,28, $p = 0,07$). Однако необходимо

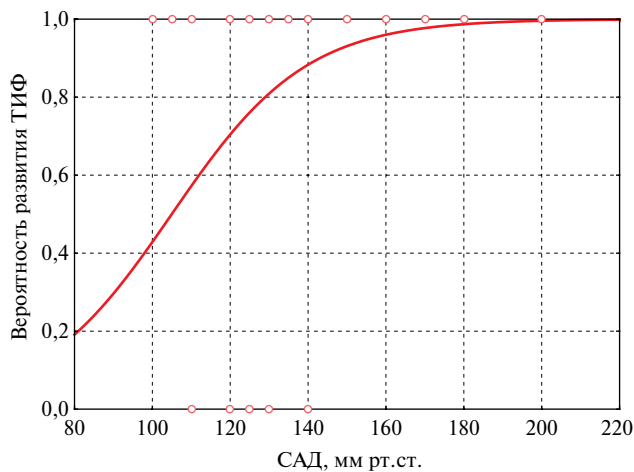


Рис. 2 Риск развития ТИФ при ХГН с учетом уровня САД и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-6,06 + [0,06 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}]) / (1 + \exp \cdot (-6,06 + [0,06 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}]))$.

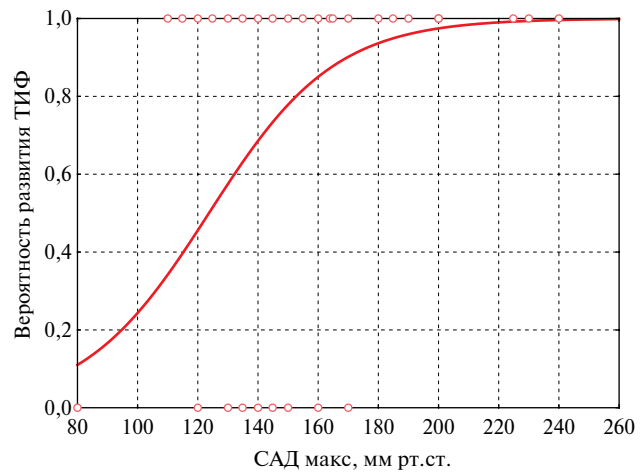


Рис. 3 Риск развития ТИФ при ХГН с учетом уровня максимального САД в анамнезе и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-5,9 + [0,05 \cdot \text{САД макс (мм рт.ст.)}]) / (1 + \exp \cdot (-5,9 + [0,05 \cdot \text{САД макс (мм рт.ст.)}]))$.

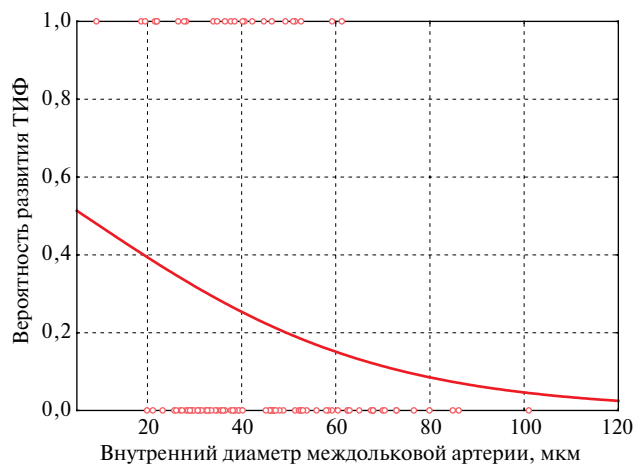


Рис. 4 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины внутреннего диаметра МА и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (0,22 + [-0,03 \cdot \text{внутренний диаметр МА (мкм)}]) / (1 + \exp \cdot [-0,03 \cdot \text{внутренний диаметр МА (мкм)}])$.

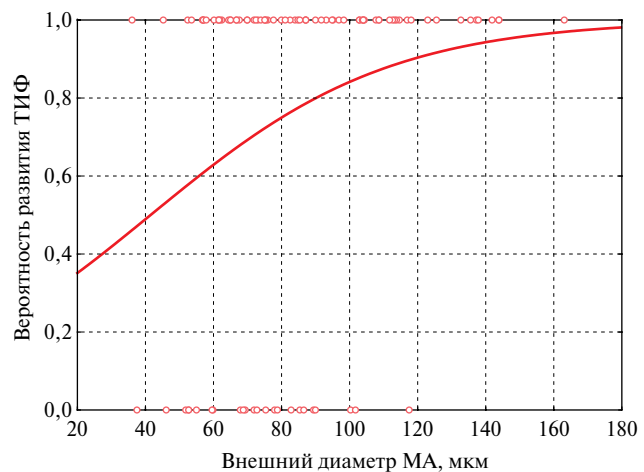


Рис. 5 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины внешнего диаметра МА и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-1,18 + [0,03 \cdot \text{внешний диаметр МА (мкм)}]) / (1 + \exp \cdot (-1,18 + [0,03 \cdot \text{внешний диаметр МА (мкм)}]))$.

подчеркнуть тенденцию к статистически достоверным значениям.

Получены также статистически достоверные данные, отражающие влияние АД в зависимости от уровня АД на вероятность развития ТИФ. При увеличении АД с 1 до 2 степени повышение риска ТИФ возрастает на 8,3%, а со 2 до 3 степени — на 8,6% (χ^2 -критерий = 5,4, $p=0,02$).

Представленные данные являются ожидаемыми и отражают единую концепцию о повреждении почечной ткани в ответ на системную гемодинамическую перегрузку. Представление полученных сведений являлось необходимым с целью демонстрация статистической достоверности полученных результатов и общей концепции влия-

ния гемодинамического фактора на тубулоинтерстиций.

Важными являются данные, отражающие вклад ремоделирования артерий почек малого диаметра в прогрессировании ТИФ при ХГН. Установлено, влияние размера внутреннего и внешнего диаметров МА на изучаемый риск. Необходимо отметить, что вероятность развития ТИФ повышается при уменьшении внутреннего диаметра МА (χ^2 -критерий = 5,34, $p=0,02$) и увеличении внешнего χ^2 -критерий = 7,77, $p=0,005$). Графическое отображение величины изучаемого риска представлены на рисунках 4 и 5.

Анализ толщины стенки МА позволил установить статистически достоверное влияние на вероятность развития ТИФ (χ^2 -критерий = 4,04, $p=0,04$).

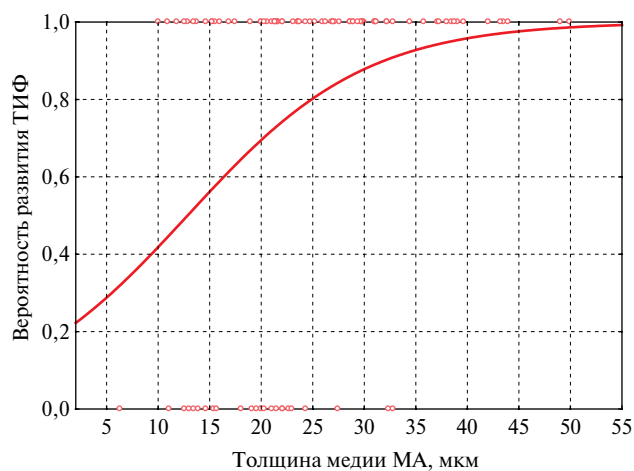


Рис. 6 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины меди МА и уравнение логистической регрессии.
Примечание: риск ТИФ = $\exp \cdot (-1,48 + [0,1 \cdot \text{толщина меди (мм)}]) / (1 + \exp \cdot (-1,48 + [0,1 \cdot \text{толщина меди (мм)}]))$.

При увеличении толщины стенки с 10 мкм до 20 мкм риск возрастает на 8,8%, при дальнейшем увеличении еще на 10 мкм — на 7,5%, при утолщении с 30 до 60 мкм — на 14,3%.

Был проведен анализ влияния на изменения тубулоинтерстиция компонентов сосудистой стенки — интимы, меди. Установлено, что толщина интимы не имеет статистически достоверного влияния на риск формирования ТИФ ($p=0,29$), тогда как толщина меди имеет высоко достоверное статистическое значение в ремоделировании почечной ткани (χ^2 -критерий = 13,71, $p=0,0002$). Графическое отображение риска развития ТИФ от величины меди МА представлено на рисунке 6. Кривая логистической регрессии позволяет установить, что минимальное увеличение толщины меди артериальной стенки приводит к значительному повышению риска развития и прогрессирования ТИФ. Показатель КИМ, являющийся известным предиктором неблагоприятного прогноза при изучении крупных и средних артерий, показал статистически достоверное влияние на прогноз почечных осложнений и при исследовании артерий почек малого диаметра. При увеличении величины КИМ с 10 до 20 мкм риск ТИФ повышается на 17,1%, с 20 до 30 мкм — на 18,2%, а с 30 до 70 мкм — на 30,8% (χ^2 -критерий = 11,18, $p=0,0008$).

Еще одним показателем, принятым в представленном исследовании в качестве маркера структурной перестройки артерий малого диаметра, являлась СМ. Установлено статистически достоверное влияние СМ на риск ТИФ (χ^2 -критерий = 6,55, $p=0,01$) (рисунок 7).

Важно отметить, что при анализе графика логистической регрессии вероятности развития ТИФ, значительный прирост риска наблюдается до показателя 4,0 нм, с последующим меньшим приростом.

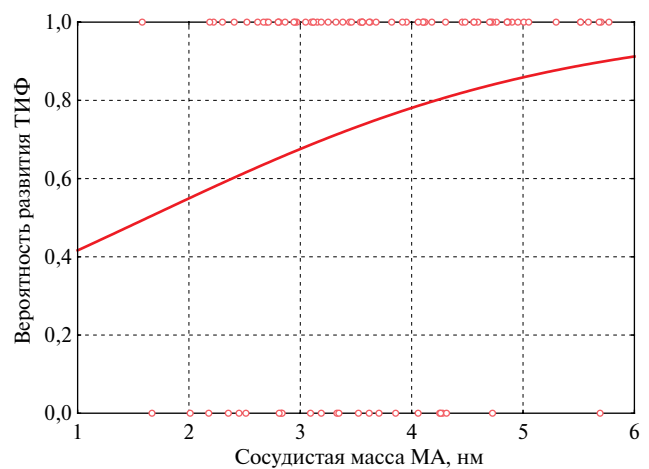


Рис. 7 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины СМ МА и уравнение логистической регрессии.
Примечание: риск ТИФ = $\exp \cdot (-0,87 + [0,54 \cdot \text{СМ (нм)}]) / (1 + \exp \cdot (-0,87 + [0,54 \cdot \text{СМ (нм)}]))$.

В связи с этим можно предположить, что вторичная профилактика прогрессирования ТИФ должна проводиться при показателе СМ $\geq 4,0$ нм, при величине $< 4,0$ нм исход в ТИФ становится практически неизбежным. При анализе медианы величины СМ МА пациентов, включенных в исследование, этот показатель составил 3,63 нм.

В результате полученных данных был проведен дополнительный анализ, необходимый для формирования выводов исследования, основанных на подтверждении зависимости структурной перестройки артерий почек малого диаметра и гемодинамического фактора. Для возможности проведения такого анализа был выбран параметр КИМ, как один из основных, отражающих изменение артериальной структуры, с определением медианного значения, которое составило 29,72 мкм. Произведено ранжирование: ранг 1 соответствовал величинам КИМ $\geq 29,72$, ранг 0 $< 29,72$ мкм. В результате статистического анализа установлено, что при КИМ $\geq 29,72$ мкм средний уровень САД, выявленный при включении пациентов в исследование, составил $131,53 \pm 2,65$ мм рт.ст., а при КИМ $< 29,72$ мкм — $121,9 \pm 3,08$ мм рт.ст., с полученной статистической разницей в показателях ($p=0,017$). При изучении максимального САД получены результаты, близкие к достоверным ($p=0,069$).

Обсуждение

Структурная перестройка артерий почек малого диаметра является важным патогенетическим механизмом ремоделирования тубулоинтерстиция независимо от первоначальной причины, вызвавшей его повреждение. Концептуальная модель ремоделирования артерий почек в патогенезе повреждения тубулоинтерстиция укладывается в несколько основных механизмов. Иерархия сосудистого русла физиологически обеспечивает нормальное функцио-

нирование зависимого органа — перфузию, за счет регулирования сосудистого тонуса, оптимальный метаболизм, путем адекватной доставки кислорода и растворенных веществ [5, 6]. При первично поврежденных почках последующее повреждение сосудистой ткани не вызывает сомнений. Однако вклад сосудистого ремоделирования артерий почек малого диаметра, а тем более значимость на фоне других повреждающих факторов до конца не изучены [6], особенно у пациентов с первичными ХГН. В обзоре 2016г показана роль хронической гипоксии в вероятности формирования хронических болезней почек [7]. Авторы утверждают, что активация лейкоцитов в ответ на хроническую гипоксию, запускает цитокиновое звено повреждения ткани почек, в т.ч. тубулоинтерстиция, а также формирует эндотелиальную дисфункцию с функциональной и структурной недостаточностью сосуда. Таким образом, происходит замыкание порочного круга и, по всей видимости, замыкание “порочного круга” в цикле “тубулоинтерстиций — артерии почек”.

Далее концептуальная модель участия артериального русла малого диаметра в нарушении перфузии почек объясняется структурной перестройкой стенки артерии. Несомненно, первостепенная роль в развитии дезадаптивного ремоделирования при первичных ХГН, отводится иммунокомплексному повреждению. Однако существование неблагоприятного внутривисцерального факторного окружения приводит к потенцированию имеющихся факторов агрессии и усугубляет ремоделирование почечной ткани. В мировой литературе имеются научно-исследовательские работы, посвященные изменению резистивности кровотока по малым внутривисцеральным артериям [8, 9], в т.ч. и у пациентов с первичным гломерулонефритом и оценивающие состояние почечной ткани, в основном по клинико-лабораторным параметрам. Установлено, что повышение резистивного индекса по внутривисцеральным артериям ассоциировано с более выраженной стадией хронической болезни почек у пациентов с почечным аллотрансплантантом [8]. В обсуждении авторы приводят в качестве довода к изменению резистивного индекса экспериментальные данные, полученные на модели кролика. По мнению исследователей резистивный сосудистый индекс увеличивается при уменьшении просвета поперечного сечения дистального артериального русла [8, 10]. В другом исследовании, проведенном с целью валидации параметра резистивного индекса в группе пациентов, имеющих паренхиматозные заболевания почек, выполнено изучение соответствия резистивного индекса и гистопатологических изменений, полученных при биопсии почки. Авторы продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между резистивным артериальным индексом и распространенностью артериосклероза, склероза

клубочков, отеком и очаговым интерстициальным фиброзом [11]. Важно подчеркнуть, что составляющими сосудистого резистивного индекса является не только структурная перестройка артериальной стенки, но и перегрузка гемодинамическим фактором, а в совокупности — маркером прогрессирования снижения почечной функции и смерти пациента [12]. Выше представленные результаты позволяют подтвердить полученные сведения о статистической достоверности влияния изменения структуры артерий почек малого диаметра на риск развития ТИФ, а также величины САД.

Проведенный дополнительный анализ в исследовании о зависимости ремоделирования МА и величине САД может свидетельствовать о том, что наличие АГ у пациентов с первичными ХГН может быть сформировано в результате изменения структуры артерий почек малого диаметра. И, таким образом, ремоделирование артериального русла малого диаметра является причиной не только потенцирования ТИФ, но и формирование АГ с еще большим повреждением тубулоинтерстиция.

Исследование на экспериментальных животных показало возможность изменения артериальной стенки с или без влияния АГ. Авторы исследования вводили животным препарат, не допускающий развития АГ, но вызывающий гипертрофию меди сосудистой стенки. В результате показано увеличение толщины стенки малых артерий у животных без или с АГ [13]. При проецировании полученных данных на выводы к работе, можно предположить, что начальные изменения в тубулоинтерстиции, возникшие в результате действия этиологического фактора ХГН, выступают в роли потенцирующего фактора гипертрофии сосудистой стенки, с дальнейшим развитием процесса ремоделирования и замыканием “порочного круга”.

Заключение

В результате выполненной работы установлено, что ремоделирование почечных артерий малого диаметра является предиктором прогрессирования ТИФ у пациентов с первичными ХГН. Причем ремоделирование почечных артерий может быть как зависимым от наличия АГ, так и формироваться в результате первоначальных изменений тубулоинтерстиция. Полученные данные могут иметь прикладное значение в современной клинической практике, как дополнительная стратификация прогрессирования ХПН. Более того, представленная информация может служить основой для более углубленного изучения проблемы прогрессирования ТИФ у пациентов с ХГН.

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

Литература/References

1. Menn-Josephy H, Lee CS, Nolin A, et al. Renal Interstitial Fibrosis: An Imperfect Predictor of Kidney Disease Progression in Some Patient Cohorts. *Am J Nephrol*. 2016;44:289-99. doi:10.1159/000449511.
2. Levitskaya ES. Mechanisms of formation of kidney fibrosis with consideration of microvascular lesion. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2017;8(1):21-7. (In Russ.) Левицкая Е.С. Механизмы формирования фиброза почек с учетом микрососудистого поражения. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(1):21-7.
3. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases. *Contrib Nephrol*. 2016;188:108-19. doi:10.1159/000445473.
4. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG, Asrumjan JeG. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardio-renal continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):90-7. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Асрумян Э.Г. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардио-ренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):90-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-90-96.
5. Lockhart CJ, Hamilton PK, Cathy E, et al. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clinical Science*. 2008;116(3):175-90. doi:10.1042/CS20080069.
6. Prommer HU, Maurer J, Websky K, et al. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Scientific Reports* 2018; volume **8**, Article number: 5317. doi:10.1038/s41598-018-23663-1.
7. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016;14(1):15-39. doi:10.3121/cmr.2015.1282.
8. Winther SO, Thieson HC, Poulsen LN, et al. The Renal Arterial Resistive Index and Stage of Chronic Kidney Disease in Patients with Renal Allograft. *PLoS One*. 2012;7(12):e51772. doi:10.1371/journal.pone.0051772.
9. Fiorini F, Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. *J Ultrasound*. 2007;10(4):161-7. doi:10.1016/j.jus.2007.09.001.
10. Tublin ME, Tessier FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999;213(1):258-64. doi:10.1148/radiology.213.1.99oc19258.
11. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med*. 1991;10(4):189-94.
12. de Vries AP, van Son WJ, van der Heide JJ, et al. The predictive value of renal vascular resistance for late renal allograft loss. *Am J Transplant*. 2006;6(2):364-70. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01192.x.
13. Ding Y, Wu CC, Garcia V, et al. 20-HETE induces remodeling of renal resistance arteries independent of blood pressure elevation in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(5):F753-63. doi:10.1152/ajprenal.00292.2013.

Предикторы развития некардиогенных синкопальных состояний в молодом возрасте

Напалков Д. А., Соколова А. А., Кондратюк М. Р., Кудрявцева А. А., Крупенин П. М., Савков Г. Е., Савкова О. Д., Ягофарова С. Ю., Бучнева А. В., Квэдхи Д. М.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Синкопальные состояния у лиц молодого возраста — относительно частая и малоизученная медицинская проблема. Некардиогенные обмороки достаточно не изучены, т.к. часто эти состояния не вызывают никаких опасений ни у врачей, ни у пациентов, и вместе с тем их причины сопряжены со множеством сложных медицинских и диагностических аспектов. Целью представленной работы является определение наиболее значимых факторов риска в развитии некардиогенных синкопальных состояний, выявление триггеров и оценка связи между этими факторами и образом жизни с развитием приступов потери сознания.

Материал и методы. В статье приведены результаты описательного исследования, включающего 1031 человека молодого возраста, имеющего в анамнезе эпизоды как собственно синкопальных состояний, так и продромы, являющейся одной из фаз обморока. В исследовании учитывалось наличие у респондентов хронических заболеваний, которые могли стать триггером синкопе, а также другие предполагаемые внешние триггеры: длительное нахождение в вертикальном положении, душное помещение и проч.

Результаты. В ходе многофакторного опроса обучающихся, проживающих в РФ и за рубежом, было установлено более частое возник-

новение некардиогенных синкопальных эпизодов у молодых девушек в сравнении с юношами, влияние длительного нахождения в вертикальном положении и недостатка кислорода как наиболее вероятных факторов риска обморочных состояний.

Заключение. Обнаружена достоверная связь возникновения рефлекторных обмороков с наличием анемии и синдрома вегетативной дисфункции. Доказано отсутствие корреляции между уровнем повседневной нагрузки и частотой синкопальных состояний.

Ключевые слова: обморок, предобморочное состояние, некардиогенные обмороки, вазовагальный обморок, ортостатический обморок, потеря сознания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):69–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-69-74>

Поступила 02/12-2018

Рецензия получена 10/12-2018

Принята к публикации 28/01-2019



Predictors of the development of non-cardiogenic syncopal conditions at a young age

Napalkov D. A., Sokolova A. A., Kondratyuk M. R., Kudryavtseva A. A., Krupenin P. M., Savkov G. E., Savkova O. D., Yagofarova S. Yu., Buchneva A. V., Kwedhi J. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. Syncopal condition in young people are a relatively frequent and poorly understood medical problem. Non-cardiogenic syncope is not sufficiently studied because often they are not raise fears among doctors or patients, and at the same time their causes are associated with many complex medical and diagnostic aspects. The aim of the presented work is to identify the most significant risk factors in the development of non-cardiogenic syncopal conditions, identify triggers and assess the relationship between these factors, the lifestyle and development of syncope.

Material and methods. The article presents the results of a descriptive research, including 1031 young people with a history of syncope episodes. The study took into account the presence of chronic diseases which could become a syncope trigger. External triggers (prolonged upright staying, stuffy room, and so on) were also determined.

Results. In a multifactor survey of students living in Russia and abroad, the more frequent occurrence of non-cardiogenic syncopal episodes in young girls compared with young men was found. The effect of long-

term upright and oxygen corporal were most likely risk factors for syncope.

Conclusion. A significant correlation was found between the onset of reflex syncope and the presence of anemia and autonomic dysfunction syndrome. We proved the absence of a correlation between the level of daily load and the frequency of syncope conditions.

Key words: syncope, presyncope, non-cardiogenic syncope, vasovagal syncope, orthostatic syncope, apsynchia.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):69–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-69-74>

Napalkov D. A. ORCID: 0000-0001-6241-2711, Sokolova A. A. ORCID: 0000-0001-5938-8917, Kondratyuk M. R. ORCID: 0000-0002-8880-1464, Kudryavtseva A. A. ORCID: 0000-0003-0160-6015, Krupenin P. M.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (909) 245-92-08

e-mail: kondratiukmikhail@gmail.com

[Напалков Д. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6241-2711, Соколова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-5938-8917, Кондратюк М. Р.* — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8880-1464, Кудрявцева А. А. — ординатор первого года ЦГМА УД Президента РФ, ORCID: 0000-0003-0160-6015, Крупенин П. М. — ординатор первого года, ORCID: 0000-0001-5203-4497, Савков Г. Е. — ординатор первого года НИИ СП им. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3703-4955, Савкова О. Д. — ординатор первого года, ORCID: 0000-0001-7047-4779, Ягофарова С. Ю. — ординатор первого года ЦГМА УД Президента РФ, ORCID: 0000-0002-2019-7299, Бучнева А. В. — ординатор первого года, ORCID: 0000-0002-2544-3487, Квэдхи Д. М. — студент 6 курса МШ Медицина будущего, ORCID: 0000-0001-5706-365X].

ORCID: 0000-0001-5203-4497, Savkov G. E. ORCID: 0000-0002-3703-4955, Savkova O. D. ORCID: 0000-0001-7047-4779, Yagofarova S. Yu. ORCID: 0000-0002-2019-7299, Buchneva A. V. ORCID: 0000-0002-2544-3487, Kwedhi J. M. ORCID: 0000-0001-5706-365X.

Received: 02/12-2018 Revision Received: 10/12-2018 Accepted: 28/01-2019

Введение

Согласно определению Американской ассоциации сердца (АНА — American Heart Association) и Американской коллегии кардиологов (ACC — American College of Cardiology) синкопальное состояние (или обморок) — это симптом, представляющий собой эпизод внезапной, временной, полной потери сознания, связанный с неспособностью поддерживать постуральный тонус. По статистике у 41% от общего числа людей на Земле хотя бы раз в жизни был эпизод синкопе. Каждый год в мире по данным Всемирной организации здравоохранения регистрируется до 500 тыс. новых случаев обморочных состояний. Т.к. синкопе — это симптом, то врачи всегда стараются определить причину, но, к сожалению, в более чем трети случаев (37%) эти причины неизвестны.

Многие пациенты осведомлены о том, что такое синкопальное состояние и как оно проявляется. Также им известен и предполагаемый конечный механизм — гипоперфузия головного мозга. В большинстве случаев причина обморочных состояний доброкачественная, но в случае кардиогенных эпизодов (из-за структурной патологии сердца, каналопатий) обмороки могут повышать риск развития внезапной сердечной смерти.

Авторами были изучены доступные научные публикации по проблеме синкопальных состояний, что позволило прийти к следующим выводам: исследования проводятся обычно по кардиогенным обморочным состояниям [1], т.к. в отличие от некардиогенных (рефлекторных и ортостатических) такие эпизоды значительно ухудшают прогноз. В то же время, некардиогенным обморокам должного внимания не уделяется, т.к., по результатам исследований, эти эпизоды на летальность практически не влияют. Но действительно ли безопасны такие обмороки, в настоящее время четко и аргументированно утверждать нет возможности.

Хотя причины рефлекторных синкопе по-прежнему дискуссионны, большинство сходится во мнении, что вазовагальные обмороки возникают у лиц, предрасположенных к этому состоянию в результате избыточного депонирования венозной крови в периферических венах (excessive peripheral venous pooling), что вызывает резкое снижение венозного возврата к сердцу. Это приводит к чрезмерному увеличению частоты и силы сердечных сокращений, а также возбуждению механорецепторов, которые в обычном состоянии реагируют

только на растяжение. Аfferентная иннервация от данных рецепторов вызывает выраженную рефлекторную брадикардию (apparent paradoxical reflex bradycardia) и снижает сопротивление периферических сосудов. Т.к. механорецепторы находятся во всем теле (в мочевом пузыре, прямой кишке, пищеводе и легких), внезапная активация большого количества их, так называемые ситуационные обмороки, вызывает аналогичную реакцию, направляя нервные импульсы в мозг.

Что касается ортостатических обмороков, то они развиваются при недостаточности вегетативной системы, вследствие хронического нарушения симпатической эfferентной активности, которое сопровождается ухудшением вазоконстрикторного ответа. В положении стоя артериальное давление снижается, и развиваются обморок или предобморочное состояние. С патофизиологической точки зрения перекрест между рефлекторным обмороком и недостаточностью вегетативной системы отсутствует, однако клинические проявления двух состояний часто сходные, что иногда затрудняет дифференциальный диагноз [2].

Несомненным доказательством актуальности проблемы синкопальных состояний являются сформулированные и принятые в августе 2018г на конгрессе Европейского Общества Кардиологов рекомендации по диагностике и лечению синкопальных состояний. Основной акцент в них сделан на стратификацию риска и, как следствие, подбор наиболее оптимальной терапии и тактики лечения. В тексте рекомендаций указан необходимый стандарт обследования пациента в синкопальном состоянии в анамнезе, а также показания к госпитализации и таблица для стратификации факторов риска [3].

Было проведено описательное исследование, включающее в себя следующие характеристики:

- Большое количество исследуемых (n=1031);
- Охват широких слоев населения (от школьников 10 классов до выпускников вузов);
- Многонациональность исследования (не ограничилось только лишь жителями конкретной страны или региона);
- Многофакторный опросный лист, позволяющий оценить влияние и найти связь между образом жизни и риском развития синкопальных состояний.

В этой связи существует надежда, что можно выявить предрасполагающие факторы рефлекторных обмороков, а также группы риска, которым

Таблица 1

Абсолютное и относительное распределение респондентов по категориям многофакторного опроса

		Все респонденты (n=1031)	Девушки	Юноши	p
Посещение врача по поводу эпизода		135 (18,6%)	122 (19,2%)	13 (14,3%)	0,25
Частота эпизодов n=691 Девушки =606 Юноши =85	Несколько в жизни	448 (65,1%)	378 (62%)	72 (85%)	0,0006
	1 раз в полгода	94 (13,6%)	92 (15%)	2 (2%)	0,1
	1 раз в мес.	87 (12,6%)	79 (13%)	8 (9%)	
	1 раз в нед.	59 (8,7%)	57 (9%)	3 (4%)	
Индекс дополнительной активности n=721 Девушки =631 Юноши =90	0	210 (29,1%)	195 (31%)	15 (17%)	0,15
	1	322 (44,7%)	279 (44%)	43 (48%)	
	2	160 (22,2%)	134 (21%)	26 (29%)	
	3	27 (3,7%)	22 (3,5%)	5 (5%)	
	4	2 (0,3%)	1 (0,2%)	1 (1%)	
Длительное нахождение в вертикальном положении n=725 Девушки =634 Юноши =91		413 (57%)	376 (59,3%)	37 (40,7%)	0,008
Болевое воздействие n=726 Девушки =635 Юноши =91		158 (21,8%)	134 (21,1%)	24 (26,4%)	0,38
Смена положения тела (вертикализация)		370 (51,0%)	331 (52,1%)	39 (42,9%)	0,2
Душное помещение		485 (66,8%)	437 (68,8%)	48 (52,7%)	0,02
Забор крови		166 (22,9%)	137 (21,6%)	29 (31,9%)	0,1
Длительное голодание		238 (32,8%)	217 (34,2%)	21 (23,1%)	0,1
Переутомление		334 (46%)	295 (46,5%)	39 (42,9%)	0,6
Недостаток сна		272 (37,5%)	239 (37,6%)	33 (36,3%)	0,8
Эмоциональное напряжение		285 (39,3%)	257 (40,5%)	28 (30,8%)	0,2
Строгое следование диете		90 (12,4%)	84 (13,2%)	6 (6,6%)	0,1
Чувство голода		311 (42,8%)	272 (42,8%)	39 (42,9%)	1
Мочеиспускание/дефекация		18 (2,5%)	18 (2,8)	0	-
Воздействие тепла		277 (38,2%)	251 (39,5%)	26 (28,6%)	0,1
Влияние алкоголя		27 (3,7%)	24 (3,8%)	3 (3,3%)	0,8
Боязнь крови		106 (14,6%)	97 (15%)	9 (10%)	0,3
Менструация, n=655		169 (23,3%)	169 (28%)	-	-

следует более внимательно относиться к своему здоровью. У таких лиц во время приема необходимо собирать более детальный анамнез и обсуждать различные меры профилактики обморочных эпизодов.

Материал и методы

Было проведено анкетирование учащихся высших учебных и средних образовательных учреждений. Анкета была создана на базе google-формы с целью более широкого охвата респондентов, проживающих в различных субъектах РФ и ряде других стран. Особенностью опросника является тот факт, что им могли пользоваться люди и без эпизодов синкопальных состояний. Для этого после общих сведений в вопросах, касающихся непосредственно обмороков, были предусмотрены соответствующие варианты ответов (не было обмороков/предобморочных состояний). Форма состояла из 32 вопросов, которые включали в себя помимо сведений о режиме и характере питания, дополнительной внеакадемической активности, вопросы о вероятных триггерных факторах развития син-

копальных состояний, имеющихся хронических заболеваний, симптоматике в момент возникновения обмороков, частоты возникновения синкопе. Также учитывались антропометрические показатели и расовая принадлежность исследуемых. Учитывая вариабельность в занятости целевой аудитории тестирования, уровень дополнительной внеакадемической активности был оценен с диапазоном 0–4 балла. Был произведен анализ частоты возникновения обмороков в зависимости от возраста и пола респондентов.

Критерием исключения из исследования было наличие тяжелого соматического заболевания, которое могло послужить органической основой для возникновения синкопе (аномалия Эбштейна, аномалия Киари, гидроцефалия).

Статистический анализ результатов проводили в приложении R Studio (Версия 1.1.383, © RStudio, Inc.) Категориальные переменные оценивались с помощью точного критерия Фишера, числовые переменные — с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверными считались значения $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние дополнительных факторов на частоту синкопальных состояний

Дополнительные факторы	Всего, n=1031	Был эпизод	Не было эпизода	p
Синдром вегетативной дисфункции	108 (10,5%)	96 (89%)	12 (11%)	0,0003
Анемия	25	24 (96%)	1 (4%)	<0,0001
Нерегулярное питание	739 (72%)	522 (51%)	217 (21%)	0,81



Рис. 1 Зависимость частоты синкопальных состояний от пола и возраста.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В опросе принял участие 1031 человек, средний возраст составил $20,8 \pm 2,25$ лет, из них 997 человек являются гражданами РФ, а 34 — иностранные граждане; 89,7% на момент анкетирования обучались в различных вузах. О наличии эпизодов обморока и/или предобморочного состояния сообщили 726 (70,4%) человек, общее распределение — 823 девушки, 208 юношей.

Распространенность обморочных состояний оказалась выше среди респондентов-девушек по сравнению с юношами — 61% vs 9%, соответственно ($p=0,006$), доля от общего количества участников. Участники, сообщившие о наличии эпизодов, имели более низкий индекс массы тела ($21,43 \pm 3,5$) по сравнению с респондентами без обмороков ($22,07 \pm 3,9$) ($p<0,001$).

Преобладающее (65,1%) количество участников ($p<0,001$) охарактеризовало частоту эпизодов как “несколько раз в течение жизни”, а доля повторных

случаев распределена в равной степени между “1 раз в полгода”, “1 раз в мес.” и “1 раз в нед.” ($p=0,1$). Учитывая вариабельность в занятости целевой аудитории тестирования, был оценен уровень дополнительной внеакадемической активности с диапазоном 0-4 балла. Большая часть опрошенных (44,7%) совмещают основной вид деятельности с одним из видов дополнительной занятости, и не было выявлено тенденции к увеличению числа эпизодов по мере увеличения уровня нагрузки (таблица 1).

Участники могли выбрать несколько вероятных триггеров того или иного эпизода, но в анализе данных не был оценен вклад комбинации триггеров в развитие синкопе. Значительная часть (57%) обморочных состояний ($p=0,0009$) была связана с длительным нахождением в вертикальном положении, недостатком кислорода (66,8%) ($p=0,002$).

Респондентам было предложено сообщить об имеющихся у них хронических состояниях. Среди указанных нозологических форм достоверная связь с наличием обморочных состояний присутствует у анемии (96% случаев) и синдрома вегетативной дисфункции (89% случаев) (таблица 2). Из наиболее часто отмеченных состояний, не имеющих достоверной связи с синкопе, были отмечены пролапс митрального клапана, аритмия (тахии- или брадикардия), аномалии развития сердца: открытое овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки — 78% ($p=0,2$); 79% ($p=0,14$); 64% ($p=0,36$), соответственно.

Обсуждение

Большое количество молодых людей ($n=1031$, средний возраст: $20,8 \pm 2,25$ лет) приняли участие в описательном исследовании. Получены результаты, подтверждающие высокую распространенность некардиогенных синкопальных состояний среди молодого населения (70%), при этом выявлено существенное преобладание этих эпизодов у женского пола над мужским — 61% vs 9%, соответственно (рис. 1). Одним из первых исследований, затронувших эту проблематику, было знаменитое Фремингемское исследование, в котором впервые было обращено внимание на более низкую распространенность обморочных состояний: среди женщин — 3,5%, а среди мужчин — 3%, однако оценивались только те обмороки, которые произошли во время исследования, что могло существенно

повлиять на конечный результат [4]. Средний возраст входящих в Фремингемское исследование участников составлял 46 лет, в то время как средний возраст при первом эпизоде обычно составляет 17-22 года. В настоящем исследовании учитывали также продромальные состояния, которые обычно предшествуют кратковременной потере сознания и являются фазой обморока [5]. Более того, продрома без потери сознания была зафиксирована у большего количества опрошенных, чем продрома, закончившаяся обмороком. Из этого следует, что важно обращать внимание на наличие продромы в анамнезе как таковой. Это делает возможным стратификацию групп риска с их дальнейшим обучением для предотвращения эпизодов потери сознания.

Также проблематике вазовагальных синкопальных состояний посвящена докторская диссертация профессора А. В. Певзнера. В своей работе он обращает внимание на то, что причины приступов потери сознания остаются неясными в 25% случаев, а также на нерациональность использования врачами имеющихся методов диагностики. Профессор Певзнер разработал специальную анкету для клинического опроса больного с синкопальными состояниями и создал алгоритм дифференциально-диагностического поиска. Использование этой анкеты и алгоритма повышает эффективность диагностики и снижает потребность в инструментальных методах обследования [6]. В свою очередь, анкета, созданная авторами, является многофакторным опросным листом и включает большее количество положений и предназначена для более широких слоев населения. Ее цель — определить наиболее значимые факторы риска в развитии некардиогенных синкопальных состояний, выявить триггеры и оценить связь между этими факторами и образом жизни с развитием приступов потери сознания.

Вазовагальные синкопальные состояния и влияние на них симпатической иннервации у детей исследовала профессор М. А. Школьников. Она пришла к выводу, что в 72% случаев причиной вазовагальных обмороков является ослабление симпатических и парасимпатических влияний, приводящие к снижению систолического артериального давления. В свою очередь, повышение устойчивости к приступам потери сознания коррелирует с повышением тонуса симпатической нервной системы и, соответственно, повышением диастолического артериального давления, что было расценено как адаптивная реакция организма [7].

Как и в предыдущих исследованиях на эту тему [8], были выявлены следующие наиболее частые триггеры обморока: длительное нахождение в вертикальном положении и недостаток кислорода, что подтверждает вероятную некардиогенную причину обморока. По некоторым данным, преобладание у женщин непереносимости ортостатической

нагрузки связано с отличием сердечного наполнения, а не с реакцией сосудистого тонуса при ортостатическом стрессе [9]. Другие факторы, с которыми люди чаще связывают развитие обморочных состояний: воздействие температуры, нерегулярное питание, забор крови. При исследовании вазовагальных обмороков у доноров, учащихся в средней школе, из 1076 человек европеоидной расы 8,2% упали в обморок. Было отмечено, что к обморочным состояниям были более предрасположены те, кто сдавал кровь впервые, имел низкую массу тела и женский пол. В настоящем исследовании обмороки также чаще отмечались у лиц с низким индексом массы тела — $21,43 \pm 3,5$.

Есть доля респондентов, которые испытывали обморочные состояния в период менструации. В одном исследовании было обнаружено увеличение частоты пресинкопальных состояний у женщин во время менструации и позднюю лютеиновую фазу, что может также быть связано с циклическими изменениями объема плазмы и соотношения эстроген-прогестерон, выделением таких вазодилататоров, как F2a и простагличлинов [10]. Кроме того, имеются литературные данные об увеличении продолжительности обморочных состояний во время менструации [11].

Находкой исследования стал тот факт, что такие хронические состояния, как анемия и синдром вегетативной дисфункции, имеют достоверную связь с развитием обморочных состояний.

Заключение

В ходе проведенного исследования было установлено:

Некардиогенные синкопальные состояния имеют широкую распространенность среди молодого населения, причем эпизоды синкопе чаще возникают у лиц женского пола.

Длительное нахождение в вертикальном положении и недостаток кислорода (душное помещение) являются наиболее вероятными факторами, влияющими на частоту синкопальных эпизодов.

Среди хронических заболеваний, указанных респондентами в ходе опроса, достоверная связь эпизодов некардиогенных синкопе отмечена с анемией и синдромом вегетативной дисфункции, тогда как пролапс митрального клапана, аритмия (тахикардия или брадикардия), аномалии развития сердца (открытое овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки) достоверно не влияют на частоту развития обмороков.

Уровень повседневной физической нагрузки не влияет на частоту эпизодов некардиогенных обмороков.

Важно понимать, что необходимо продолжать изучать возможные триггеры некардиогенных синкопе для улучшения контроля и прогнозирования

развития таких состояний. Хотя некардиогенные обмороки имеют довольно благоприятный прогноз, они существенно влияют на качество жизни: снижают мобильность пациентов, ухудшают их повседневную активность, усиливают депрессию, боль и дискомфорт [11]. Это особенно важно, если учи-

тывать, что некардиогенными обмороками чаще страдают люди молодого возраста.

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

Литература/References

1. Koene RJ, Adkisson WO, Benditt DG. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention. *J Arrhythmia* [Internet]. 2017;33(6):533-44. doi:10.1016/j.joa.2017.07.005.
2. Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: Framework of the syndrome. *Postgrad Med J*. 2007;83(983):568-74. doi:10.1136/pgmj.2007.058198.
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Nov 13];39(21):1883-948. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/21/1883/4939241>. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
4. Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):49-54. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00267.x.
5. Kapoor W. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1856-62. doi:10.1056/NEJM200012213432507.
6. Kheymets GI, Pevzner AV, Pogoza AN, et al. A five-minute tilt table test as part of diagnostic algorithm of syncope. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017;12(3):70-4. (In Russ.) Хейметс Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н. и др. Пятиминутная пассивная ортостатическая проба в алгоритме обследования больных с обмороками. *Кардиологический вестник*. 2017;12(3):70-4.
7. Shkolenko TM, Shkol'nikova MA. Role of the sympathetic failure in the development of reflex syncope in children. *Russ Vestn Perinatol Pediat*. 2013;(3):62-8. (In Russ.) Школенко Т.М., Школьников М.А. Роль симпатической недостаточности в развитии рефлекторных обмороков у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;(3):62-8.
8. Fu Q, Arbab-zadeh A, Perhonen MA, et al. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *Am J Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;75231(October 2003):449-57. doi:10.1152/ajpheart.00735.2002.
9. Muppa P, Sheldon RS, McRae M, et al. Gynecological and menstrual disorders in women with vasovagal syncope. *Clin Auton Res*. 2013;23(3):117-22. doi:10.1007/s10286-013-0190-1.
10. Zysko D, Gajek J, Terpiłowski L, et al. Effects of the menstrual cycle phases on the tilt testing results in vasovagal patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):429-35. doi:10.1007/s00404-012-2308-4.
11. van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, et al. Quality of Life Within One Year Following Presentation After Transient Loss of Consciousness. *Am J Cardiol*. 2007;100(4):672-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.085.

Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек

Болотова Е. В.¹, Являнская В. В.^{1,2}, Дудникова А. В.²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Краснодар, Россия

Цель. Определение независимых предикторов больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. В исследование включены 279 пациентов с ХОБЛ 2-4 степени тяжести согласно классификации GOLD 2014г. На первом этапе у всех пациентов находили потенциальные факторы риска БКВС и определяли уровень витамина Д (25(ОН)Д). Через 12 мес. у всех пациентов собирали анамнез БКВС. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие БКВС в течение предшествующих 12 мес., и без них. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам унвариантного анализа далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов БКВС. Для определения переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения.

Результаты. Группу пациентов, перенесших БКВС, составили 37 человек, у которых были зафиксированы 40 БКВС. Из регистрируемых показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ранней стадией ХБП достоверно вносили вклад в развитие БКВС, уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., скорость клубочковой фильтрации (СКФ), сумма баллов по шкале PROCAM. Для

построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как $R^2=0,76$, критерий Хосмера-Лемешова $=0,8$. Площадь под кривой для модели $=0,95$. По результатам ROC-анализа установлено, что независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56 , частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2 , СКФ <80 мл/мин/1,73 м², уровень витамина Д $<34,3$ нг/мл.

Заключение. Независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56 , частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2 , СКФ <80 мл/мин/1,73 м², уровень витамина Д $<34,3$ нг/мл.

Ключевые слова: витамин Д, кардиоваскулярный риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-75-80>

Поступила 28/02-2018

Рецензия получена 28/03-2018

Принята к публикации 05/10-2018



Predicting of the risk of major cardiovascular events developing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction

Bolotova E. V.¹, Yavlyanskaya V. V.^{1,2}, Dudnikova A. V.²

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

Aim. To identify the independent predictors of major cardiovascular events (MCVE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with the early stages of chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. The study included 279 patients with GOLD 2014 2-4 severity COPD. At the first stage, we surveyed the potential risk factors for MCVE and the level of 25-OH vitamin D. After 12 months, all patients had a history of MCVE. Patients were divided into 2 groups: those who had MCVE during the previous 12 months, and without them. The risk factors for the development of MCVE, significantly differing between the two groups according to the results of a univariate analysis, were included in the logistic regression to determine reliable independent predictors of MCVE. We also studied ROC curve to identify the prognostic cut-off point.

Results. The group of patients who had MCVE consisted of 37 people with 40 MCVE cases. In patients with COPD in combination with the early stage of CKD, the level of vitamin D, the frequency of exacerbations in the preceding 12 months, the glomerular filtration rate (GFR), the score of PROCAM scale significantly influence to the development of MCVE. For the constructed regression equation, the determination coefficient is defined as $R^2=0,76$, Hosmer-Lemeshov criterion $=0,8$. The area under the curve for the model $=0,95$. According to the results of the ROC analysis, it was found that independent predictors of MCVE in a 12-month period in patients with COPD and CKD (early stages) are: the sum of PROCAM scale points >56 , the frequency of COPD exacerbations for the previous 12 months >2 , GFR <80 ml/min/1,73 м², the level of vitamin D $<34,3$ ng/ml.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 471-21-22

e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

[Болотова Е. В. — д.м.н. профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Являнская В. В.* — ¹заочный аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ²врач-эндокринолог, терапевт, ORCID: 000-0002-1463-2610, Дудникова А. В. — к.м.н. врач-терапевт, функциональный диагност, ORCID: 000-0003-261-7831].

Conclusion. Independent predictors of MCVE in a 12-month period in patients with COPD and the early stages of CKD are: the score of the PROCAM scale >56, the frequency of exacerbations of COPD in the preceding 12 months >2, GFR <80 ml/min/1,73 m², the level of vitamin D <34,3 ng/ml.

Key words: vitamin D, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):75–80
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-75-80

Bolotova E. V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Yavlyanskaya V. V. ORCID: 0000-0002-1463-2610, Dudnikova A. V. ORCID: 000-0003-261-7831.

Received: 28/02-2018 **Revision Received:** 28/03-2018 **Accepted:** 05/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, Ал/Кр — альбумин-креатининовое соотношение, БКВС — большие кардиоваскулярные события, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКЧ — индекс курящего человека, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, НРС — нарушение ритма сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, PROCAM — Prospective Cardiovascular Munster Study.

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается не только как прогрессирующее бронхолегочное заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, но и как нозологическая единица со значимыми системными проявлениями и выраженной коморбидностью, важную роль среди которых отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы [1]. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения от 2016г, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и ХОБЛ — основные причины смертности в мире [2]. Помимо основных предикторов развития острых кардиоваскулярных событий, в настоящее время широко обсуждается ассоциация ХОБЛ и хронической болезни почек (ХБП), достигающая по разным данным 22-52%, и являющаяся еще одним предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов этой группы [3]. Наибольший научно-практический интерес представляет группа больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП, риск развития острых кардиоваскулярных событий у которых изучен недостаточно.

В связи с изложенным, целью представленного исследования явилось определение независимых предикторов больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП.

Материал и методы

В исследование включены 279 пациентов с ХОБЛ 2-4 степени тяжести согласно классификации GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014): 72,8% мужчин, средний возраст 70,1±5,9 лет, средний стаж болезни 18,1±6,9 лет, 27,2% женщин, средний возраст 68,5±7,2 лет, средний стаж болезни 18,5±4,9 лет, лечившихся в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 [1]. У всех пациентов была диагностирована ХБП 1-2 стадий согласно рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013г [4].

На первом этапе исследования у всех пациентов помимо общеклинических данных в качестве потенциальных факторов риска БКВС определяли уровень витамина Д (25(ОН)Д), общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), уровень С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали альбумин/креатининовое соотношение (Ал/Кр) в разовой утренней порции мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (кг/м²), определяли объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), учитывали частоту обострений за предшествующие 12 мес., анамнез сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), статуса курения, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день • стаж курения (в годах)/20, суммарный балл по шкале PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) посредством компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator). Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый инфаркт миокарда, аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания, любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, отказ от участия в исследовании, госпитализации по поводу острой хирургической, острой инфекционной патологии, летальный исход по причине, не входящей в рамки БКВС (пациентов, подпадающих под данную категорию, в исследовании выявлено не было).

На втором этапе исследования через 12 мес. у всех пациентов собирали анамнез БКВС: гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства; нарушения ритма сердца (НРС), не купированные на догоспитальном этапе; ОНМК и транзиторная ишемическая атака (ТИА); острый коронарный синдром (ОКС), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА). БКВС регистрировали по результатам предоставленной медицинской документации. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие БКВС в течение предшествующих 12 мес. и без них. 55,6% (n=155) пациентов на момент включения в исследование и на его протяжении в течение года принимали препараты неактивного витамина Д в средней суточной дозе 1733,3МЕ (1500-2000МЕ), 56,2% (n=157) получали гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин в среднесуточной дозе 16,5±4,9 мг, розувастатин 7,2±2,5 мг/сут.). Среди пациентов с подтвержденной по результатам предоставленной медицинской докумен-

тации ИБС статины получали 25,8% (n=104), среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями гиполипидемическую терапию получали 56,3% (n=64) пациента.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы “Excel 2013”, пакета прикладных программ “MedCalcforWindows” (версия 17,4). Оценка распределения производилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) при параметрическом распределении, а также медианы и интерквартильных интервалов (Me (p25-p75)) при непараметрическом распределении; для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам унивариантного анализа ($p < 0,05$) с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ^2 Пирсона для качественных показателей, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью определения прогностической точки отсечения.

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (15 декабря 2015г, протокол № 39).

Результаты

ХОБЛ 2 степени тяжести диагностирована у 44,8% (n=125) пациентов, ХОБЛ 3 степени тяжести — у 49,5% (n=138), крайне тяжелая ХОБЛ — у 5,7% (n=16). В таблице 1 представлены исходные характеристики обследуемых пациентов.

Нормальные значения ИМТ имели 37,3% (n=104) больных ХОБЛ, дефицит массы тела — 5% (n=14), избыточную массу тела — 22,2% (n=62)

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП (n=279)

Показатель	Уровень (Me[25p-75p])
ОФВ ₁ , %	54 (37-70)
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (1-2)
ИМТ, кг/м ²	27,1 (23,25-32,1)
ЛВП, мг/дл	52,2 (41,2-63,8)
ЛНП, мг/дл	243,4 (199,1-270,5)
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,8-2,4)
ИКЧ, пачка/лет	30 (5-45)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 (76-85)
Ал/Кр, мг/моль	2,2 (0,6-5,6)
ОХС, ммоль/л	5,7 (4,9-6,5)
Витамин Д, нг/мл	33,6 (17,8-36,8)
СРБ, мг/л	4,8 (2,2-11,9)
Баллы по шкале PROCAM	52 (49-64)

пациентов, ожирение 1 степени диагностировано у 24,7% (n=69) пациентов, ожирение 2 степени — у 5,4% (n=15), ожирение 3 степени — у 1,1% (n=3). У 51,6% (n=144) больных ХОБЛ выявлена гиперхолестеринемия. Показатели ЛНП >100 мг/дл зарегистрированы у большинства пациентов (97,5%). Нормальные значения ЛВП зарегистрированы менее чем у трети пациентов — 27,9% (n=78).

По результатам расчета Ал/Кр соотношения у 46,2% (n=129) пациентов зафиксированы диагностически значимые уровни альбуминурии, соответствующие стадиям А2, А3 (>3 мг/ммоль, KDIGO 2013). Выраженный дефицит витамина Д обнаружен у 8,2% (n=23) пациентов, дефицит витамина Д имел место у 25,1% (n=70), недостаточность витамина Д отмечена у 11,8% (n=33), адекватные уровни витамина Д имели место у 54,8% (n=153) пациентов. Значения СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² имели 5,7% (n=16) пациентов, СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м² — 94,3% (n=263).

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с БКВС и без них (n=279)

Показатели	Группа БКВС, n=37	Группа без БКВС, n=242	Значение p
Возраст, лет	72,4 $\pm$ 2,4	61,9 $\pm$ 4,5	0,04*
ОФВ ₁ , %	43,5 (35-51)	69,5 (61-75)	0,0012*
Обострения ХОБЛ раз/год	2 (2-4)	1 (1-2)	0,0001*
ИМТ, кг/м ²	32,8 (18,4-37,5)	28,1 (19,1-36,2)	0,875
ЛВП, мг/дл	44,5 (12,6-48,3)	64,1 (59,7-65,1)	0,014*
ЛНП, мг/дл	279 (223,7-290,7)	259 (193-270,7)	0,146
ТГ, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,4)	0,186
ИКЧ, пачка/лет	30 (15-61,2)	15 (9,3-30)	0,031*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,8 (69,1-76,0)	82,1 (80,1-84,6)	0,001*
Ал/Кр, мг/моль	3,4 (0,4-6,3)	2,4 (2,4-6,3)	0,597
ОХС, ммоль/л	5,2 (4,8-7,1)	6,6 (4,9-7,1)	0,008*
Витамин Д, нг/мл	18,7 (14,7-28,5)	34,5 (33,6-35,9)	0,001*
СРБ, мг/л	3 (2,4-8,6)	3,8 (1,2-7,6)	0,678
Баллы по шкале PROCAM	68 (60,8-70,5)	52 (49-62)	0,001
СД, %	16,2	13,2	0,068
АГ, %	81,1	62	0,004
ИБС, %	56,7	64,9	0,061
Цереброваскулярные заболевания, %	35,1	30,6	0,581

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$), СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Прогностическое значение факторов риска БКВС в логистическом регрессионном анализе

Факторы риска БКВС	β	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение p
Уровень витамина Д, нг/мл	-0,29	0,75 (0,6-0,9)	6,59	0,001*
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	1,53	4,6 (1,59-13,4)	7,85	0,005*
Величина СКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,27	0,76 (0,64-0,91)	8,9	0,003*
Баллы по шкале PROCAM	0,14	1,15 (1,1-1,3)	4,4	0,003*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 4

Чувствительность и специфичность предикторов БКВС

Факторы риска БКВС	Витамин Д, нг/мл	Частота обострений/год	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Шкала PROCAM
Точка отсечения	$\leq 34,3$	> 2	≤ 80	> 56
Чувствительность, %	91,89	56,76	86,49	83,8
Специфичность, %	51,65	80,99	67,36	66,5
Площадь под кривой	0,725	0,738	0,796	0,775
95% ДИ	0,668-0,776	0,682-0,789	0,743-0,841	0,721-0,822
Значение p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

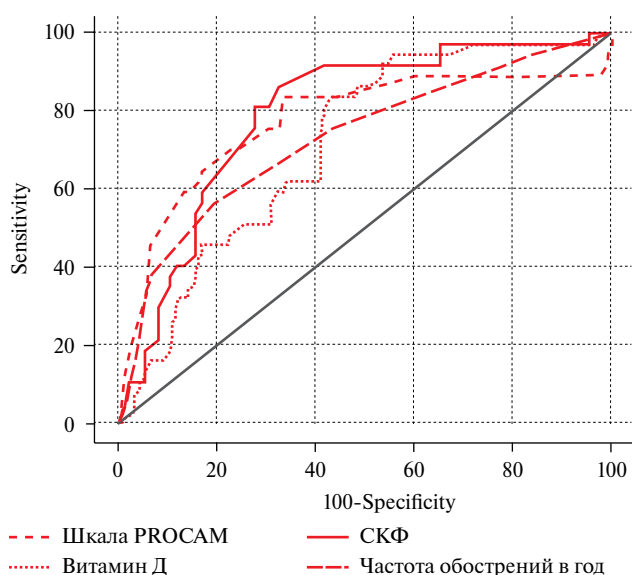


Рис. 1 ROC-кривые для факторов риска БКВС.

Суммарный балл по шкале PROCAM свидетельствовал о $>40\%$ вероятности риска развития осложнений ИБС в течение последующих 8 лет у 36,6% ($n=102$) пациентов с ХОБЛ и дисфункцией почек, 20-40% вероятность риска выявлена у 9,6% ($n=27$) пациентов, 10-20% риск — у 49,5% ($n=138$), 5-10% риск — у 3,2% ($n=9$), 2-5% риск — у 1,1% ($n=3$).

Через 12 мес. пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия БКВС за исследуемый период. Группу пациентов, перенесших БКВС, составили 37 человек, у которых были отмечены 40 БКВС. Гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства, зарегистрирован у 27,5% пациентов, НРС, не купированное на догоспитальном этапе — у 17,5%, ОНМК и ТИА — у 15%, ОКС — у 20%, ТЭЛА — у 20%. Два БКВС, а именно сочетание гипертонического криза, потре-

бовавшего медицинского вмешательства, с ОКС, НРС, не купированном на догоспитальном этапе, и ТЭЛА были зарегистрированы у 3 (8,1%) пациентов. Результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с БКВС и без них по ряду показателей (таблица 2).

Учитывая коллинеарность $ОФВ_1$ и частоты обострений ($r=0,72$, $p=0,002$), полученные межгрупповые различия, а также многофакторность шкалы PROCAM, в логистическую регрессию были включены следующие факторы: СКФ, уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., ИКЧ, Ал/Кр, суммарный балл по шкале PROCAM. Метод логистической регрессии показал, что независимыми предикторами развития БКВС у больных ХОБЛ в сочетании с ранней стадией ХБП являются уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., СКФ, сумма баллов по шкале PROCAM (таблица 3).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как $R^2=0,76$, критерий Хосмера-Лемешова $=0,8$. Площадь под кривой для модели $=0,95$.

ROC-анализ переменных выявил точки отсечения для факторов риска БКВС (рисунок 1), чувствительность и специфичность (таблица 4). По результатам ROC-анализа установлено, что независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56 , частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2 , СКФ <80 мл/мин/1,73 м², уровень витамина Д $<34,3$ нг/мл.

Обсуждение

Установленные данные о независимых предикторах развития БКВС у пациентов с ХОБЛ на ранних

стадиях ХБП согласуются с данными исследований, отдельных факторов риска БКВС у больных ХОБЛ без нарушения функции почек. Продemonстрировано достоверное увеличение риска развития ИМ в 5-суточный срок после обострения ХОБЛ — относительный риск (ОР) 2,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–4,70, и его ступенчатое снижение каждые 5 сут. после острого события [5]. В недавно выполненном исследовании выявлено достоверное повышение риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ в течение 30 сут. после обострения — ОР 13,04, 95% ДИ 1,71–99,7 [6]. Подобные закономерности можно объяснить не только с позиции общности факторов риска, таких как возраст, пол и курение, но и в патофизиологическом аспекте — ввиду бронхоконстрикции увеличивается постнагрузка на правые отделы сердца, что может привести к клинически значимой ишемии правых отделов сердца. В исследовании [7] (2016), указывается на значимое, в >6 раз, повышение риска развития инсульта после тяжелого обострения ХОБЛ — отношение шансов (ОШ) 6,66; 95% ДИ 2,42–18,20. Вместе с тем, есть и другая точка зрения, обозначенная в исследовании Windsor C, et al. (2016), в котором не было найдено зависимости риска развития инсульта от частоты обострений ХОБЛ, напротив, авторы приводят положения, на основании которых говорят о более низкой вероятности (15%) развития инсульта у пациента с ≥ 3 обострениями ХОБЛ в год относительно пациентов, не имевших обострений в течение последних 12 мес. Кроме того, риск развития инсульта уменьшался на 5% с каждым следующим обострением ХОБЛ [8]. В качестве объяснения подобной зависимости приведены такие факты, как гипердиагностика обострений ХОБЛ, основанная лишь на факте назначения антибактериальной терапии в предыдущих исследованиях, получивших ассоциацию развития инсульта и обострений ХОБЛ, а также влияние терапии обострений ХОБЛ на модификацию факторов риска развития инсульта. В частности, авторами указывается на эффект ингаляционных глюкокортикоидов, а также коррекцию таких предикторов, как АГ, гипергликемия, курение. В настоящем исследовании факт обострения ХОБЛ устанавливался врачом-пульмонологом по данным предоставленной медицинской документации, что исключает возможность гипердиагностики, и скорее предполагает вероятность исключения из результатов легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Точка отсечения (≥ 2 обострения в год), полученная в исследовании, позволяет отнести основную когорту пациентов к группам С и D согласно классификации по GOLD 2016 для ХОБЛ с учетом обострений и сопутствующих заболеваний [1], в которых заведомо высоки риски кардиоваскулярных осложнений [9].

СКФ — еще один неоспоримый предиктор кардиоваскулярных осложнений и летальности. В большом количестве работ последних лет проде-

монстрирована ассоциация снижения СКФ и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но, по большей части, такие результаты показательны для пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [10]. Большой интерес исследователей в настоящее время представляют пациенты с более высокими значениями СКФ. Крупномасштабное исследование продемонстрировало линейную непрерывную зависимость частоты возникновения острых кардиоваскулярных событий от уровня снижения СКФ на когорте пациентов без предшествующего кардиологического анамнеза и протеинурии [11]. Оптимальным уровнем СКФ по формуле СКД-ЕРІ в отношении минимального кардиоваскулярного риска был показатель СКФ 100–60 мл/мин/1,73 м². Точкой отсечения в этом исследовании стал уровень СКФ <80 мл/мин/1,73 м², формально относящийся к нормальным значениям СКФ. К возможным причинам более высокого порогового значения СКФ относительно кардиоваскулярной заболеваемости можно отнести достаточно высокий средний возраст пациентов в настоящем исследовании. ИМТ также был учтен в исследовании, но достоверного межгруппового различия по этому показателю получено не было, хотя ряд работ последних лет указывает на биомипедансное исследование, как на наиболее информативный метод оценки мышечно-скелетной массы у пациентов с ХОБЛ, что, в свою очередь, может влиять на значения Кр крови, и, следовательно, на расчетную СКФ [12].

Достоверная межгрупповая разница по Ал/Кр соотношению, полученная в исследовании, не показала достаточной значимости у рассматриваемой когорты пациентов в ходе многофакторного анализа, хотя этот фактор многими авторами рассматривается, как независимый предиктор кардиоваскулярной летальности [10]. Между тем, ряд исследований указывает на большую вариабельность показателя относительно более стабильного значения СКФ [13].

Полученный в исследовании высокий средний балл по шкале PROCAM можно объяснить высокой коморбидностью, тотальной приверженностью курению и преобладанием пациентов старшей возрастной группы. Более низкие значения ОХС в группе пациентов, перенесших БКВС, возможно объяснить преобладанием пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, что подтверждается более низкими значениями ОФВ₁ и большей частотой обострений ХОБЛ в этой группе. Сопоставимые результаты были получены в исследовании [14] (2014), где значение ОХС <150 мг/дл представлено в качестве независимого предиктора летальности у пациентов с ХОБЛ (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,3–2,7). Этот факт можно объяснить с позиции “легочной кахексии”, как системного эффекта, развивающегося при поздних стадиях ХОБЛ, участия холестерина в формировании сурфактанта, истощающегося у пациентов

с более тяжелым течением ХОБЛ, а также более частым приемом гиполипидемических препаратов пациентами с большей коморбидностью, что согласуется с результатами выполненного исследования.

Полученные в представленном исследовании достоверные межгрупповые различия по ИКЧ не внесли достаточного вклада в формирование кардиоваскулярного риска. Вместе с тем, статус курения в бинарной модели вошел в состав шкалы PROCAM и имел достоверную значимость, что может быть объяснено с позиции высокой значимости патофизиологического каскада, запускаемого при употреблении табака, превалирующего над длительностью и интенсивностью курения в данной модели относительно других предикторов и комплексной оценки в виде шкалы.

Согласно литературе, 33-77% пациентов с ХОБЛ имеют уменьшение уровня витамина Д ниже целевых значений, многими авторами отмечается ассоциация кардиоваскулярных событий с более низкими значениями уровня витамина Д [15]. Вместе с тем, в ряде исследований не было получено достоверных данных о влиянии уровня витамина Д на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность [16]. Интересным представляется исследование, где была выявлена обратная J-образная ассоциация уровня витамина Д и фатальных кардиоваскулярных событий с минимальной точкой на уровне 70 нмоль/л, что соответствует 22 нг/мл и классифицируется, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, как недостаточность витамина Д. Ограничением к данному исследованию можно считать относительно небольшое количество пациентов с нормальными значениями уровня витамина Д (~17%), что могло повлиять на формирование точки

отсечения [17]. В настоящем исследовании 54,8% (n=153) пациентов имели адекватные уровни витамина Д, что позволило включить эти значения в расчетные данные. 83,8% (n=24) пациентов группы перенесших БКВС имели значения витамина Д <34,3 нг/мл относительно 64,8% пациентов, имевших значения витамина Д <30 нг/мл (p=0,02), что, наряду с другими факторами риска, подтверждает как многофакторность развития кардиоваскулярной патологии у пациентов данной группы, так и значимость полученной в представленном исследовании точки отсечения. Таким образом, уровень витамина Д 34,3 нг/мл, полученный в исследовании, входит в диапазон нормальных значений витамина Д, но не совпадает с минимальным его значением, что может стать новой терапевтической мишенью коррекции кардиоваскулярных событий у больных ХОБЛ.

Заключение

В структуре БКВС у больных ХОБЛ наиболее часто встречался гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства (27,5%), ОКС — у 20% больных ХОБЛ, НРС, не купированное на догоспитальном этапе — 17,5%, ОНМК и ТИА — 15%, ТЭЛА — 20%.

Независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2, СКФ<80 мл/мин/1,73 м², уровень витамина Д <34,3 нг/мл.

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

Литература/References

- Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January 2015.
- Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1283-9. doi:10.2147/COPD.S80673.
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013;84(3):622-3. doi:10.1038/kisup.2012.37.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-7. doi:10.1378/chest.09-2029.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT Trial. *Lung*. 2011;189:261-8. doi:10.1007/s00408-011-9301-8.
- Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251-8. doi:10.1164/rccm.201505-0962OC.
- Windsor C, Herrett E, Smeeth L, et al. No association between exacerbation frequency and stroke in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:217-25. doi:10.2147/COPD.S95775.
- Vogelmeier C, Vestbo J. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D. *Eur Respir J*. 2014;43(4):949-50. doi:10.1183/09031936.00019714.
- Moiseev VS, Muhin NA, Muhin AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical nephrology*. 2014;2:4-29. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Мухин А.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Клиническая нефрология*. 2014;2: 4-29.
- Eisen A, Hoshen M, Balicer RD, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Within the Normal or Mildly Impaired Range and Incident Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2015 Sep;128(9):1015-22.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.03.024.
- Bolotova EV, Dudnikova AV, Iavlinskaya VV. Features of diagnosis of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nephrology*. 2017;1:18-22. (In Russ.) Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология*. 2017;1:18-22.
- Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:13-24. doi:10.2147/IJNRD.S40522.
- Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2015;349(4):338-43. doi:10.1097/MAJ.0000000000000435.
- Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the Vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65:215-20. doi:10.1136/thx.2009.120659.
- Lee HM, Liu M, Lee K, et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular disease mortality? *Clin Cardiol*. 2014;37(8):473-8. doi:10.1002/clc.22284.
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, et al. Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-46. doi:10.1210/jc.2014-4551.

Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Ежегодно количество пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы. Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. В настоящее время в России доступны к применению лишь несколько антиаритмических препаратов, проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противорецидивной эффективности и минимальными побочными эффектами. Накопленная информация позволяет предполагать, что тактика ведения больных с аритмиями будет направлена на совершенствование новых хирургических и интервенционных методов лечения с одновременным назначением антикоагулянтов и антиаритмических препаратов. Мультидисциплинарная группа специалистов по лечению ФП должна включать в себя кардиолога-эксперта в антиаритмической лекар-

ственной терапии, интервенционного электрофизиолога и кардиохирурга, владеющего технологиями для интервенционной или хирургической аблации аритмии. Эффективное взаимодействие специалистов различного уровня позволят улучшить результаты контроля ритма и профилактики осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, лечение, антиаритмическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-81-87>

Поступила 23/04-2019

Рецензия получена 30/04-2019

Принята к публикации 30/04-2019



Antiarrhythmic therapy in the treatment of atrial fibrillation: yesterday, today, tomorrow

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder encountered in clinical practice. Each year, the number of patients with AF significantly increases. It is associated with an increase of life expectancy and frequency of cardiovascular pathologies. Treatment of AF remains one of the most difficult tasks of modern cardiology. Currently, only a few antiarrhythmic drugs are available for use in Russia. More and more new attempts are being made to create a universal antiarrhythmic drug with a high level of anti-relapsing efficacy and adverse effects. The accumulated information suggests that the tactics of management of patients with arrhythmias will be intended to improving the new surgical and interventional treatment methods with use of anticoagulants and antiarrhythmic drugs. The multidisciplinary team of specialists on AF treatment should include an expert (cardiologist) in antiarrhythmic drug therapy, an interventional electrophysiologist, and a cardiac surgeon — master the technology of interventional or surgical

ablation. Effective interaction of specialists of various levels will improve the results of rhythm control and prevention of complications in patients with AF.

Key words: atrial fibrillation, treatment, antiarrhythmic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-81-87>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I. ORCID: 0000-0001-9536-8307.

Received: 23/04-2019 **Revision Received:** 30/04-2019 **Accepted:** 30/04-2019

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, синдром WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307].

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике [1]. Ежегодно количество пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах: в Швейцарии составляет 0,88%, в США достигает 1,12%, в Португалии — 2,5%, в России — 3,2% на 1 тыс. человек [4, 5]. Во всех странах отмечается непрерывный рост распространенности ФП. Ежегодный прирост числа случаев аритмии на 1 тыс. человек в популяции у пациентов в возрасте 45–49 лет составляет 0,4, а у больных в возрасте 60–64 лет увеличивается в 2 раза [6].

ФП относят к прогностически неблагоприятным нарушениям ритма, т.к. появление этой аритмии значительно увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [7]. Рост смертности больных с ФП связан с развитием тромбоэмболических осложнений, причиной которых может быть тромбоз левого предсердия или его ушка [8, 9]. >20% ишемических инсультов возникают у пациентов с ФП, при этом одинаково часто при пароксизмальной, постоянной или персистирующей формах аритмии [10].

Наряду с увеличением инсультов при ФП наблюдается значительный рост деменции и снижение когнитивной функции, причем этот показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии. Изменение когнитивной функции при ФП может быть связано с увеличением числа транзиторных ишемических атак в момент пароксизма аритмии [11, 12].

В последние годы значительно вырос интерес к вопросам экономической оценки эффективности лечения ФП, что связано с появлением дорогостоящих методов диагностики и лечения аритмий и увеличением числа госпитализаций. ФП лидирует среди причин госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. >20% больных с впервые выявленной аритмией нуждаются в повторной госпитализации через 1 мес. после выписки из стационара [13].

Возникновение ФП увеличивает в >2 раза затраты на медицинское обслуживание. К причинам увеличения стоимости лечения больных с ФП относят: многократные госпитализации этих пациентов в течение года, увеличение продолжительности пребывания больных в стационаре, профилактика тромбоэмболических осложнений, проведение электрофизиологических или хирургических методов лечения аритмии [14].

Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Существуют два основных медикаментозных направления

в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений. К преимуществам тактики контроля частоты желудочковых сокращений при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии [15].

Несмотря на то, что стратегия удержания синусового ритма является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее врачи в большинстве случаев стараются выбрать тактику контроля синусового ритма [16]. >50% врачей в мире и 63% в России выбирают стратегию контроля ритма как первоначальную в лечении пациентов с ФП [17]. Вместе с тем, стратегия сохранения синусового ритма имеет свои недостатки: большинство антиаритмических препаратов обладают нежелательными побочными эффектами, в ряде случаев их назначение может повысить риск общей смертности; эффективность длительного удержания синусового ритма на протяжении 5-летнего периода наблюдений составляет <50%.

В настоящее время в России доступны к применению лишь несколько антиаритмических препаратов. Лекарственные средства IA класса не применяются из-за высокого риска развития проаритмических побочных эффектов. Несмотря на их высокую популярность в прошлом веке, сегодня препараты этой группы практически не используют в лечении ФП. В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению ФП наряду с известными пропafenоном, соталолом и амиодароном присутствуют препараты: вернакалант, ибутилид, флекаинид и дронадарон [1, 17]. Перечисленные лекарственные средства не зарегистрированы в России, что значительно суживает арсенал антиаритмических препаратов, доступных для лечения ФП.

Медикаментозная кардиоверсия. При выборе тактики сохранения синусового ритма перед лечащим врачом возникают два вопроса: как купировать пароксизм ФП и какой антиаритмический препарат назначить для удержания синусового ритма?

Наиболее популярными препаратами для медикаментозной кардиоверсии в стране являются пропafenон и амиодарон. В современных рекомендациях пропafenон относится к препаратам выбора для купирования пароксизмов ФП у пациентов без тяжелой органической патологии сердца [17]. Новые возможности фармакологической кардиоверсии ФП возникли в России в 2016г с появлением инъекционной формы пропafenона. Внутривенное введение нагрузочной дозы препарата позволяет быстро и безопасно восстановить синусовый ритм. Основные показания к внутривенному введению

пропафенона: купирование пароксизмов ФП, трепетания предсердий, наджелудочковых тахикардий, в т.ч. при синдроме WPW (Вольфа-Паркинсона-Уайта), желудочковых тахикардий у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Пропафенон противопоказан больным с низкой фракцией выброса ЛЖ (<40%) и при гипертрофии миокарда ЛЖ — толщина стенок ЛЖ $\geq 1,5$ см по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин. При отсутствии терапевтического эффекта такую дозу можно ввести повторно через 90–120 мин. Восстановление синусового ритма в первый час после внутривенной инфузии пропафенона наблюдается у 32% пациентов, в первые 5 ч — у 50%, в первые 8 ч у 75% больных, что значительно выше при сравнении с терапией амиодароном [18]. Проведенные исследования эффективности и безопасности нагрузочной дозы пропафенона не обнаружили опасных побочных эффектов препарата [19–22]. При сравнении с новокаиномидом пропафенон имеет более высокую эффективность и лучший профиль безопасности [23], что позволяет рекомендовать его использование для купирования пароксизмов ФП на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Фармакодинамика пропафенона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом — стратегия лечения “таблетка в кармане”. Эффективность перорального приема нагрузочной дозы пропафенона по данным рандомизированных, клинических исследований составляет от 56% до 92% [19–22]. Преимущества стратегии “таблетка в кармане”: позволяет больному самостоятельно купировать приступ в кратчайшие сроки без госпитализации и вызова бригады скорой помощи; минимизирует нежелательные последствия пароксизма; снижает затраты на лечение; уменьшает нагрузку на кардиологическую службу скорой медицинской помощи и стационаров [23].

Препаратом выбора для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурным поражением сердца является амиодарон, который относится к III классу антиаритмических препаратов [17]. Для купирования ФП амиодарон вводится внутривенно, рекомендованная суточная доза может достигать 1200 мг. После введения амиодарона быстрого восстановления синусового ритма не происходит. Максимальный эффект развивается через 12–24 ч, поэтому применение препарата для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Препарат замедляет синоатриальную, предсердную и атриовентрикулярную проводимость, что приводит к удлинению интервалов PQ и QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удли-

нение интервала QT — не >500 мс или не > чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия.

Рефралон — новый отечественный анти-аритмический препарат III класса. Доказательная база рефралона ограничивается небольшим количеством исследований в России. Препарат обладает высокой эффективностью, однако с учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов и особенностей фармакокинетики, рефралон может использоваться только в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) в течение не <24 ч [24, 25]. Отсутствуют данные о применении рефралона у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Длительный контроль синусового ритма. Эффективность и безопасность антиаритмических препаратов для сохранения синусового ритма при длительном лечении ФП была оценена в мета-анализе [26] (2012г). При анализе 113 публикаций обнаружено, что эффективность препаратов IC и III классов в предотвращении рецидивов ФП достаточно высокая, однако имеется небольшой процент проаритмического действия, что оказывает негативное влияние на качество жизни и прогноз пациентов [26].

При анализе 45 исследований, в который были включены >12 тыс. пациентов с ФП было показано, что эффективность удержания синусового ритма при лечении препаратами I и III классов составляет от 30% до 80%. В мета-анализе [27] (2012г) при изучении результатов 56 рандомизированных исследований, с включением 20771 пациента с ФП, было получено, что минимальное проаритмическое действие вызывают пропафенон и амиодарон [27, 28].

Остается предметом дискуссий вопрос о назначении антиаритмических препаратов у пациентов с ФП с коморбидными состояниями. Больным артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда ЛЖ <14 мм по данным ЭхоКГ, рекомендованы препараты IC класса, в первую очередь пропафенон. При выборе антиаритмической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо учитывать наличие рубцовых изменений миокарда и фракцию выброса ЛЖ. Препаратом выбора для лечения ФП у больных без тяжелой органической патологии сердца является пропафенон. В исследовании “ПРОСТОР” (Пропанорм — антиаритмическая эффективность и безопасность применения при фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией, ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией ЛЖ) (2009–2012) пропафенон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении синусового ритма и лучший профиль безопасности по сравне-

нию с амиодароном. Применение пропафенона у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ не ухудшало показатели гемодинамики. Сохранение синусового ритма в течение 12 мес. оказывало кардиопротективное действие [29].

К лекарственным средствам первой линии для удержания синусового ритма у пациентов с ФП относят соталол, который обладает свойствами антиаритмических препаратов II и III классов. В исследовании SAFE-T (Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП у больных ИБС была сопоставимой ($p=0,53$) [30]. Риск аритмогенного действия соталола повышен у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией, при брадикардии и желудочковых аритмиях [30].

Одним из эффективных антиаритмических препаратов, доступных на сегодняшний день в России, является амиодарон. В отличие от большинства других лекарственных средств, его можно назначать пациентам с тяжелыми органическими заболеваниями сердца и ХСН [31]. При длительном применении препарата часто наблюдаются экстракардиальные побочные эффекты. В большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата второй линии при неэффективности других антиаритмических средств.

К менее изученным антиаритмическим препаратам, зарегистрированным только в России, относят аллапинин и этацинин (IC класс). Оба лекарственных средства не включены в международные рекомендации, а отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность аллапинина и этацицина в различных клинических ситуациях, что делает их препаратами резерва [32].

Генетические исследования позволили объяснить возникновения различной эффективности антиаритмических препаратов при лечении пациентов с ФП. В исследовании [33] было показано, что эффективность удержания синусового ритма зависит от генотипических особенностей пациентов. При обследовании >500 больных с ФП различной этиологии авторы показали, что полиморфизм гена 4q25 (rs2200733 и rs10033464) определяет эффективность длительного приема антиаритмических препаратов. Носители аллеля rs10033464 имели достоверно более высокую эффективность удержания синусового ритма, чем носители аллеля rs2200733. Эффективность назначения антиаритмических препаратов I и III классов также имела генетические предпосылки. У пациентов, имеющих дикий аллель rs10033464, применение антиаритмических препаратов III класса было более эффективным ($p=0,02$), чем препаратов I класса. Возникающие генные

мутации могут изменять проницаемость ионных каналов и снижать эффективность антиаритмических препаратов, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма [34].

Одним из наиболее важных аспектов в лечении больных с ФП является безопасность антиаритмической терапии. К возможным причинам возникновения проаритмогенных эффектов при приеме нагрузочной дозы препарата относят выявление генетически детерминированной каналопатии [35, 36]. Бессимптомные носители мутантных генов, кодирующих натриевые или калиевые каналы, могут быть более чувствительными к препарату, удлиняющим реполяризацию.

На протяжении последних лет предпринимаются все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем эффективности и минимальными побочными эффектами. В настоящее время ведутся исследования препаратов, ингибирующих ультрабыстрый калиевый поток и других ингибиторов атипичных ионных каналов [37–39].

Несмотря на большие достижения в применении хирургических и катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. Антиаритмическая терапия обычно назначается для уменьшения ранних рецидивов ФП в течение 8–12 нед. после абляции. Прием антиаритмических препаратов способствует увеличению положительного результата нефармакологической терапии, т.к. даже после выполнения катетерных вмешательств >80% пациентов с ФП получают, как минимум, один антиаритмический препарат. Лучшая клиническая эффективность для профилактики рецидивов ФП была подтверждена у пропафенона [40]. Антиаритмические препараты IC класса обладают прямым мембранстабилизирующим действием на кардиомиоциты, что позволяет предупреждать пароксизмы ФП воспалительного генеза, возникающие за счет термического повреждения предсердной ткани. Дополнительный β -адреноблокирующий эффект пропафенона позволяет уменьшить возбудимость миокарда в раннем послеоперационном периоде радиочастотной абляции.

Накопленные данные позволяют предполагать, что тактика ведения больных с аритмиями будет направлена на совершенствование новых хирургических и интервенционных методов лечения с одновременным назначением антикоагулянтов и антиаритмических препаратов. Мультидисциплинарная группа специалистов по лечению ФП должна включать в себя кардиолога-эксперта в антиаритмической лекарственной терапии, интервенционного электрофизиолога и кардиохирурга, владеющего технологиями для интервенционной или хирургической

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

пропафенона гидрохлорид

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ*

Реклама. ЛС-001169 от 29.04.2011



- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 - ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Рекомендации:
Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКО, АССХ, 2012;
Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии
«Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013;
Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016;
Клинические рекомендации «наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017;
Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента).

При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

www.propanorm.ru

Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ческой аблации ФП. Эффективное взаимодействие специалистов различного уровня позволят улучшить результаты контроля ритма и профилактики осложнений у пациентов с ФП.

ФП имеет мультифакторную этиологию, и ассоциирована с рядом потенциальных предикторов, комбинированная или “гибридная” терапия контроля ритма в виде совместного назначения

антиаритмических препаратов и проведения радиочастотной аблации представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем.

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

Литература/References

- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;Jan:1-64. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Darby A. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork. *Europace*. 2012;14:8-27. doi:10.1093/europace/eur241. Epub 2011 Jul 26.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Outpatient registry of cardiovascular disease (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):470-80. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):470-80. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480.
- Bonhorst D, Mendes M, Adragao P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):331-50.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8. Epub 2015 May 7.
- Apostolakis S, Lane DA, Buller H, et al. Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost*. 2013;110:1074-9. doi:10.1160/TH13-07-0552. Epub 2013 Sep 19.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-68. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.002. Epub 2016.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410. doi:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. doi:10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590257. Epub 2010 Oct 21.
- Graifer IV, Reshet'ko OV, Furman NV. Pharmacoepidemiological analysis of the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in every day clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):177-84. (In Russ.) Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(2):177-84. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-2-177-184.
- Sculpher M. Subgroups and Heterogeneity in Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):799-806.
- Camm AJ, Breithardt G, Crijns H. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORD AF. *JACC*. 2011;58:493-501. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.034.
- De Vos CB, Limantoro I, Pisters R. The mechanical fibrillation pattern of the atrial myocardium is associated with acute and long-term success of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1514-21. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.029. Epub 2014 Apr 21.
- ESC guidelines for the treatment of patients with atrial fibrillation, developed in conjunction with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7-86. (In Russ.) Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016;18(4):568-71. doi:10.1093/europace/euv195. Epub 2015 Jun 7.
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *JACC*. 2001;37(2):542-7.
- Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(Suppl.):2-10. doi:10.3109/14017431.2012.740572. Epub 2012 Nov 13.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Propafenone in the treatment of heart rhythm disorders. *Kardiologia*. 2012;5:70-3. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. Кардиология. 2012;5:70-3.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1721-5. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.059.
- Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, et al. Clinical effectiveness of a systematic “pill-in-the-pocket” approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):9-16. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
- Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of a new domestic anti-arrhythmic drug class III of niferidel. Message I: electrophysiological effects of niferidel in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Vestnic of Arrhythmology*. 2012;70:5-13. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Вестник аритмологии. 2012;70:5-13.
- Mikov EB, Juricev YA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidel) is a new antiarrhythmic class III drug for pharmacological cardioversion of persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkh*. 2015;1:38-48. (In Russ.) Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. Тер архив. 2015;1:38-48. doi:10.17116/terarkh201587138-48.
- Sullivan SD. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012;31:345-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.070. Epub 2012 Apr 1.
- Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:5049-51. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31. doi:10.1053/ehuj.2000.2249.
- Miller ON, Starichov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Efficacy and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in atrial fibrillation patients with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;4(4):56-72. (In Russ.) Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2010;4(4):56-72.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-72.

31. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, et al. Which antiarrhythmic drug to choose after electrical cardioversion: A study on non-valvular atrial fibrillation patients. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197352. doi:10.1371/journal.pone.0197352.
32. Nedostup AV, Blagova OV. Etatsizin: a place in the treatment of arrhythmias. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009;4:62-8. (In Russ.) Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;4:62-8.
33. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic Responseto Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphismin Atrial Fibrillation. *JACC*. 2012;60(6):539-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070.
34. Lunshof JE, and Gurwitz D. Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:387-9. doi:10.1038/clpt.2011.339.
35. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009;41:879-81. doi:10.1038/ng.416.
36. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2010;42:240-4. doi:10.1038/ng.537.
37. Burashnikov A Barajas-Martinez H. Atrial-selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:539-46. doi:10.1097/FJC.0b013e31824e1b93.
38. Ford J, Milnes J, Wettwer E. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/IKur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61:408-15. doi:10.1097/FJC.0b013e31828780eb.
39. Loose S, Mueller J, Wettwer E. Effects of IKur blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol*. 2014;5:26. doi:10.3389/fphar.2014.00026. eCollection 2014.
40. Tarasov AV, Davtyan KV, Shatakhtsyan VS. Effectiveness of antiarrhythmic therapy for different types of atrial tachyarrhythmias relapses in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of pulmonary veins. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;2:70-7. (In Russ.) Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахтян В.С. Эффективность антиаритмической терапии для разных типов рецидивов предсердных тахикардий в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;2:70-7. doi:10.17116/kardio201710270-77.

Специфические факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек в додиализный период

Хрулёв А. Е., Никитина А. А., Хрулёва Н. С.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород, Россия

Церебральные сосудистые расстройства являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В статье представлена имеющаяся к настоящему времени информация о факторах риска (ФР) развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП в додиализный период. Выделены две группы ФР: традиционные и нетрадиционные (специфические). Традиционные ФР, к которым относят артериальную гипертензию, сахарный диабет и гиперхолестеринемию, независимо воздействуют на сосудистое церебральное русло и усугубляются на фоне ХБП. Специфические ФР связаны с особенностями патогенеза ХБП. К ним относят повышение уровня в крови гомоцистеина, β 2-микроглобулина, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, накопление уремических токсинов и токсинов кишечных бактерий, анемия и другие факторы. В представленном обзоре особое внимание уделено специфическим ФР, подробно описаны возможные патогенетические механизмы развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП в додиализный период.

Своевременное выявление факторов церебрального риска и у этой категории больных может способствовать улучшению ранней диагностики и профилактики церебральных сосудистых расстройств, оптимизации терапии пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, цереброваскулярные нарушения, инсульт, факторы риска, гипергомоцистеинемия, вторичный амилоидоз, уремические токсины, токсины кишечных бактерий, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-88-93>

Поступила 06/08-2018

Рецензия получена 14/09-2018

Принята к публикации 17/09-2018



Specific risk factors for cerebrovascular disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period

Khrulev A. E., Nikitina A. A., Khruleva N. S.

Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia

Cerebral vascular disorders are one of the leading causes of disability and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). The article presents the currently available data on risk factors (RF) for the development of cerebrovascular disorders in pre-dialysis patients with CKD. Two groups of RF are identified: traditional and non-traditional (specific). Traditional RF, which include arterial hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia, independently affect the cerebral vascular bed and get worse against the background of CKD. Specific RF is associated with features of the CKD pathogenesis. It includes increased blood levels of homocysteine, β 2-microglobulin, impaired calcium-phosphorus metabolism, accumulation of uremic toxins and toxins of intestinal bacteria, anemia and other factors. In the present review, special attention is paid to specific RF and pathogenetic mechanisms of the development of cerebrovascular disorders in pre-dialysis patients with CKD. Timely detection of cerebral risk factors may lead to the improvement of early diagnosis and prevention of cerebral vascular disorders, optimization of therapy for patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, cerebrovascular disorders, stroke, risk factors, hyperhomocysteinemia, secondary amyloidosis, uremic toxins, intestinal bacteria toxins, impaired calcium-phosphorus metabolism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-88-93>

Khrulev A. E. ORCID: 0000-0003-0169-3956, Nikitina A. A. ORCID: 0000-0001-7973-3482, Khruleva N. S. ORCID: 0000-0003-3311-4437.

Received: 06/08-2018 **Revision Received:** 14/09-2018 **Accepted:** 17/09-2018

АГ — артериальная гипертензия, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ГМК — гладкомышечная клетка, ГХС — гиперхолестеринемия, ГЦ — гомоцистеин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТKB — токсины кишечных бактерий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия, FGF23 — fibroblast growth factor 23 (фактора роста фибробластов 23), RAGE — receptor for advanced glycation end products (рецептор конечных продуктов гликозилирования), β 2-M — β 2-микроглобулин.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asia333@yandex.ru

[Хрулёв А. Е. — к. м. н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-0169-3956, Никитина А. А. — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0001-7973-3482, Хрулёва Н. С. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0003-3311-4437].

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это структурное или функциональное повреждение почек в течение ≥ 3 мес., главным критерием которого является уровень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время распространенность ХБП прогрессивно растет, достигая, по мнению некоторых ученых, характера пандемии [1]. Среди наиболее частых причин возникновения ХБП выделяют хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), системные заболевания соединительной ткани, подагру и др.

В последнем пересмотре Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016г) помимо таких факторов риска (ФР), как дислипидемия, АГ, СД, особое внимание уделяется ХБП, а именно снижению СКФ и увеличению экскреции альбумина [1]. В настоящий момент снижение СКФ и/или альбуминурия считаются независимыми факторами сердечно-сосудистого и церебрального рисков.

Ежегодно в РФ затраты на лечение пациентов с ХБП превышают 450 млрд рублей [2]. Это связано с дорогостоящим лечением больных ХБП, особенно на поздних стадиях заболевания, высокой инвалидизацией и смертностью, частыми госпитализациями в связи с сердечно-сосудистыми и церебральными осложнениями ХБП. В клинической практике остается проблема поздней профилактики cerebroваскулярных нарушений у пациентов с ХБП. Приоритетом работы с этими больными часто оказывается проведение заместительной почечной терапии, а не использование возможностей cerebro-нефропротекции на ранних стадиях заболевания. Исследований и публикаций, посвященных cerebroваскулярным неврологическим расстройствам и их ФР при ХБП в додиализный период, в доступной литературе крайне мало, что требует дальнейшего изучения.

Традиционные ФР cerebroваскулярных нарушений додиализного периода ХБП

К cerebroваскулярным нарушениям у пациентов с ХБП додиализного периода принято относить хроническую ишемию головного мозга на фоне церебральной амилоидной ангиопатии и/или кальцифицирующей уремической артериолопатии, транзиторные ишемические атаки, ишемические и геморрагические инсульты, субарахноидальные кровоизлияния. Эти cerebroваскулярные расстройства формируются на фоне “традиционных” и “нетрадиционных” (специфических) ФР ХБП. К “традиционным” ФР развития cerebroваскулярных расстройств главным образом относят АГ, СД и гиперхолестеринемия (ГХС), под влиянием которых происходят структурные и функциональные перестройки микро- и макрососудистого цере-

брального русла. В исследовании 2010г [3] было показано, что у пациентов с ХБП без АГ, СД и ГХС риск церебральных сосудистых катастроф оказался в 1,94 раза выше, чем у пациентов без ХБП с наличием АГ, СД и ГХС — 95% доверительный интервал (ДИ), 1,45-2,60 ($p < 0,001$). Полученные результаты, по-видимому, могут быть объяснены особой ролью специфических для ХБП механизмов cerebroваскулярных рисков.

Специфические ФР церебральных сосудистых расстройств додиализного периода ХБП

Особый интерес исследователей представляют специфические для ХБП факторы сосудистого риска, к которым относятся повышение уровней в крови гомоцистеина (ГЦ) и $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2$ -М), нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификация сосудистой стенки, накопление уремических токсинов и эндотелиальная дисфункция, накопление в крови токсинов кишечных бактерий и хроническое воспаление, анемия, дисфункция форменных элементов крови и тромбоцитов, окислительный стресс и др. факторы.

Одним из специфических ФР cerebroваскулярных нарушений при ХБП считается гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая играет важную роль в формировании злокачественного атеросклероза при ХБП и тромбоvascularных нарушений. Патологическое накопление ГЦ происходит в связи с нарушением его реабсорбции и метаболизма клетками канальцев почек в условиях ХБП [4]. По мнению ряда исследователей, концентрация ГЦ > 15 мкг/л оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, инициирует развитие атеросклероза, нарушает соотношение между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, а также повышает свертываемость крови [5]. Другие исследователи верхней границей нормы ГЦ в плазме крови считают 10 мкг/л. Кроме повреждения сосудистого русла у пациентов с ХБП, при ГГЦ создаются условия для дополнительного поражения гломерулярного и канальцевого аппаратов почек, что приводит к прогрессированию ХБП [6].

Еще одним специфическим метаболитом, который в норме элиминируется почками, является $\beta 2$ -М, играющий негативную роль в развитии церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА). $\beta 2$ -М представляет собой низкомолекулярный пептид, компонент легкой цепи МНС I, который в норме синтезируется лимфоцитами и макрофагами человека. На фоне длительно сниженной функции и хронического воспалительного процесса почек создаются условия для агрегации $\beta 2$ -М, осаждения амилоида и формирования вторичного амилоидоза [7]. По-видимому, развитие ЦАА может являться причиной более частых нетравматических церебральных кровоизлияний среди пациентов с ХБП [8], но достоверной информации о распространен-

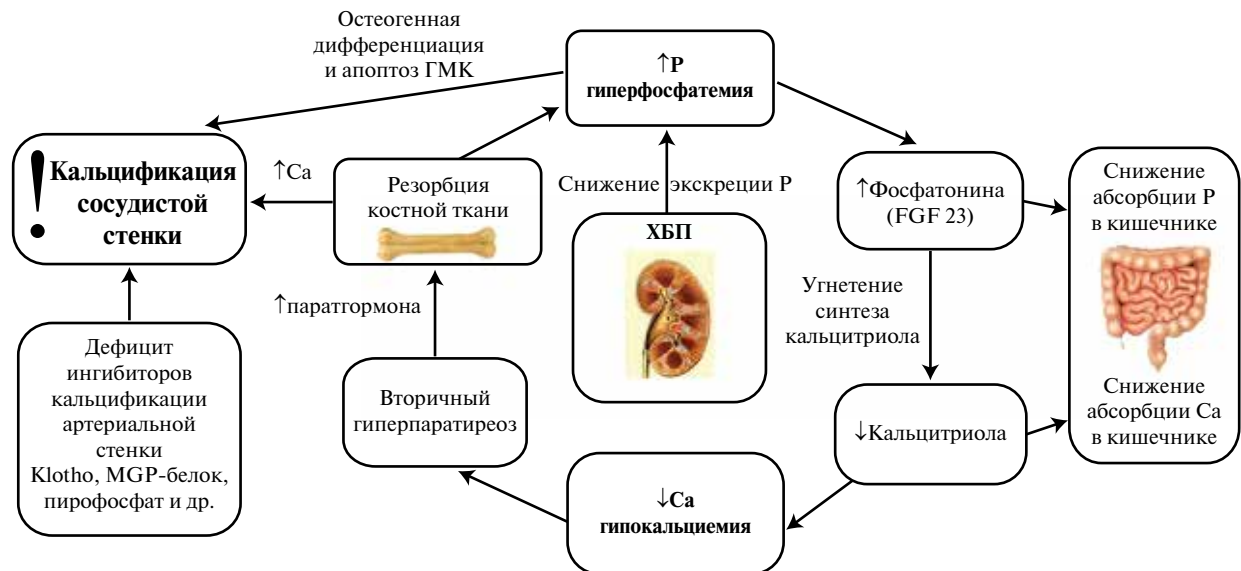


Рис. 1 Порочный круг фосфорно-кальциевого обмена при ХБП и факторы, способствующие кальцификации артериальной стенки.

ности $\beta 2$ -микроглобулинемии и ЦАА в популяции больных ХБП додиализной стадии в доступной литературе не приводится.

Известно, что на ранних стадиях развития ХБП происходит прогрессивное нарушение фосфорно-кальциевого обмена (рисунок 1). Эти нарушения включают в себя избыток факторов, способствующих кальцификации артериального русла, а также недостаток факторов, ингибирующих кальцификацию артериальной стенки.

Факторы, способствующие кальцификации артериальной стенки. В патологическом круге нарушений фосфорно-кальциевого обмена и кальцификации артериальной стенки участвуют следующие механизмы. На первом этапе, в связи с наличием почечной патологии и развитием ХБП, происходит уменьшение экскреции фосфатов с мочой и формирование гиперфосфатемии. В ответ на повышение концентрации сывороточного фосфора снижается абсорбция фосфора в кишечнике (обсуждается, что этот процесс опосредован повышением уровня фосфатонина (FGF23 — фактора роста фибробластов-23). Длительно повышенный уровень FGF23 в сочетании с деструкцией проксимальных канальцев почек при ХБП приводят к снижению уровня кальцитриола, а значит, к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и подавлению его реабсорбции в почках с последующим формированием гипокальциемии. На следующем этапе порочного круга нарушений фосфорно-кальциевого обмена происходит компенсация потерь кальция организмом в основном за счет развития вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. При высвобождении из кости кальция компенсаторно нарастает уровень сывороточного фосфора, таким образом, порочный круг фосфорно-кальцие-

вого обмена замыкается [9]. Избыточный сывороточный кальций впоследствии осаждается в эктопических мягких тканях, в т.ч. в стенках сосудов, происходит кальцификация артериального русла [10]. Считается что, процесс кальцификации и увеличения жесткости сосудистой стенки ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, однако отдельные данные о цереброваскулярном риске на фоне артериальной кальцификации отсутствуют [11].

В литературе приводятся данные о другом возможном механизме, посредством которого избыток фосфатов приводит к кальцификации артерий, а именно *изменение* фенотипа гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов по “остеогенному типу”. ГМК сосудистой стенки перестают вырабатывать SM22 α -актин и вместо него синтезируют факторы формирования костной ткани, участвующие в кальцификации сосудов (щелочная фосфатаза, остеокальцин) [12]. Есть сведения о том, что минерализация сосудистой стенки также усугубляется за счет деградации эластина на фоне возникновения остеогенно-модифицированных ГМК [13]. Распавшийся эластин повышает афинность кальция и способствует росту гидроксипатитов вдоль эластических волокон. По мнению [14] 2010г, избыточный фосфат может активировать апоптоз ГМК. Постепенная редукция гладкомышечной мускулатуры сосуда приводит к дополнительному фиброзу срединной оболочки малых и средних артерий, уменьшению церебрального кровотока и возможным цереброваскулярным рискам.

Известно, что при ХБП в додиализный период также отмечается недостаток эндогенных факторов, ингибирующих кальцификацию артериальной стенки: корцептора FGF-23 klotho, MGP-белка

(matrix glutamate protein, матриксный gla протеин), пирофосфата и др. Корцептор klotho синтезируется почками, и способствует выведению фосфатов путем подавления их реабсорбции в почечных канальцах [15]. Обсуждается роль klotho как защитного фактора сосудистой стенки, препятствующего остеогенной дифференциации ГМК [16]. Считается, что по мере прогрессирования ХБП уровень klotho постепенно уменьшается, однако данных о влиянии сниженных концентраций klotho на развитие цереброваскулярных заболеваний недостаточно [17]. Пирофосфат и MGP-белок (матриксный gla протеин, витамин К-зависимый глутаматсодержащий белок) в норме синтезируются здоровыми ГМК и ингибируют сосудистую минерализацию [18].

Некоторые авторы выделяют накопление уремических токсинов как особый ФР цереброваскулярных заболеваний в додиализном периоде ХБП. Уремические токсины могут иметь как прямые нейротоксические и сосудистые влияния, так и косвенное, опосредованное через усугубление негативного воздействия вышеописанных специфических ФР. В 2014г было обнаружено, что влияние таких уремиических токсинов как мочевая кислота, соединения гуанидина, индоксил сульфат, а также провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1 β , 6, фактора некроза опухоли α , негативно влияют на когнитивные функции и работу центральной нервной системы в целом в условиях уремии [19]. Нейротоксические эффекты этих соединений могут осуществляться через лиганд- и вольтаж-зависимые кальциевые каналы. В других исследованиях отмечается прямое влияние уремиических токсинов на скорость церебрального кровотока [20]. Считают, что уремиические токсины могут усиливать окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и сосудистую кальцификацию [21]. Исследования на мышцах с ХБП показали, что повышение уровня ряда уремиических токсинов повышает содержание молекул межклеточной адгезии: VCAM-1 (CD106) и ICAM-1 (CD31) [22]. Молекулы клеточной адгезии выполняют важные функции по узнаванию, адгезии, миграции иммуннокомпетентных клеток. В случаях нарушений адгезивной функции эндотелия и баланса в соотношении молекул межклеточной адгезии, по данным ряда авторов, возможно прогрессирование ангиопатии и злокачественного атеросклероза. В частности, обнаружено, что уремиические токсины индуцируют формирование ангиопатии у пациентов с ХБП, провоцируют кальцификацию ГМК аорты [23]. Пока неизвестно насколько эти механизмы влияют на развитие цереброваскулярных заболеваний, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Выделяют еще один специфический ФР развития церебральных сосудистых нарушений у больных ХБП — токсины кишечных бактерий (ТКБ).

В эксперименте на животных с ХБП было описано нарушение эпителиального барьера кишечника [24] и попадание ТКБ в системный кровоток [25]. По мнению [26] ТКБ усугубляют системное сосудистое воспаление. Предполагаемыми механизмами нарушения проницаемости кишечной стенки являются провоспалительные воздействия повышенного уровня мочевины и недостаток фактора транскрипции Nrf2 [27, 28]. Известно, что при отсутствии клинически выраженной инфекции эндотоксин клеточной стенки Грам “-” бактерий кишечника может определяться в крови пациентов с ХБП и коррелировать с тяжестью системного сосудистого воспаления [29]. Было показано, что при нарастании тяжести ХБП изменяется кишечный микробиом, возникает чрезмерный рост бактерий, продуцирующих уремиические токсины (индоксил сульфат, *D*-крезил сульфат и триметиламин-N-оксид) [26]. Согласно [30, 31] наличие этих токсинов коррелирует с маркерами системного сосудистого воспаления, ригидностью сосудистой стенки и повышенным риском смерти пациентов с ХБП. В другом исследовании [32] 2015г отмечено, что ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки взаимосвязаны с измененным микробиомом кишечника, но, в целом, необходимы более масштабные исследования для определения взаимосвязи “кишечник-мозг” у пациентов с ХБП.

Необходимо отметить еще один важный специфический ФР церебральных сосудистых расстройств у больных ХБП — наличие анемии и дисфункции форменных элементов крови, главным образом, тромбоцитов. Развитие анемии у пациентов с ХБП связано с длительной протеинурией, которая сопровождается потерями эритропоэтина, трансферрина и ионизированного железа, приводя к стойкому снижению уровня гемоглобина [33]. По мере прогрессирования почечной недостаточности анатомические структуры, продуцирующие эритропоэтин, постепенно замещаются фиброзной тканью, что сопровождается утратой ими гормонпродуцирующих свойств. Наблюдения [34] 2013г показывают, что наличие анемии при ХБП повышает распространенность и тяжесть цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что вероятность развития ишемического инсульта значительно выше у пациентов с анемией на фоне ХБП, а при достижении целевых значений уровня гемоглобина и эритроцитов, риск инсульта достоверно снижается [35]. Не существует единого мнения о необходимости использования стимуляторов эритропоэза с целью коррекции анемии при ХБП, т.к. данные об их применении противоречивы [36, 37].

Дисфункция тромбоцитов при ХБП является результатом комбинации собственных тромбоци-

тарных аномалий и нарушений взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой [38]. Это приводит к ухудшению тромбоцитарной агрегации и нарушению связывания между поверхностным гликопротеиновым комплексом GPIIb/IIIa и фибриногеном на субэндотелиальной поверхности, тем самым способствуя гипoaгрегации и возможным геморрагическим событиям. Анемия, сопровождающая ХБП, усугубляет тромбоцитарную дисфункцию. По-видимому, это связано с дефицитом эритропоэтина, который в норме улучшает функции тромбоцитов за счет увеличения плотности поверхностных рецепторов GPIIb/IIIa [39].

В литературе имеются работы о роли трансмембранного рецептора RAGE (The receptor for advanced glycation end products — рецептор конечных продуктов гликозилирования) в формировании хронического сосудистого воспаления путем индуцирования провоспалительных цитокинов и хемокинов. Повышение концентрации конечных продуктов гликирования, наблюдаемое у пациентов ХБП в связи с нарушенной экскреторной функцией, приводит к повышению экспрессии RAGE в клетках сосудистой стенки. Это приводит к увеличению концентрации sRAGE — сывороточной формы этого рецептора, которая является маркером воспаления и в противоположность самому RAGE может нейтрализовать некоторые из воспалительных эффектов через конкурентное связывание с циркулирующими лигандами [40]. У пациентов с ХБП уровень sRAGE в 2,4 раза выше, чем в общей популяции, а концентрация провоспалительных лигандов в 4 раза выше по сравнению с контрольной группой без ХБП [41]. Предполагают, что это может влиять на формирование микроангиопатии глубоких областей головного мозга посредством активации воспалительного ответа, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникно-

вения микрокровоизлияний [42], однако убедительных данных об этом пока нет.

Заключение

ХБП — это структурное или функциональное повреждение почек в течение ≥ 3 мес., главным критерием которого является уровень снижения СКФ. В настоящий момент наличие ХБП, а именно, снижение СКФ и/или альбуминурия считаются независимыми факторами сердечно-сосудистого и церебрального рисков.

Системное поражение сосудистого русла в додиализный период ХБП происходит под действием как “традиционных”, так и специфических факторов, каждый из которых вносит свой ощутимый вклад в формирование структурных и функциональных перестроек микро- и макрососудистого русла.

Особый интерес исследователей представляют специфические для ХБП факторы церебрального сосудистого риска, к которым относятся повышение уровней в крови ГЦ и $\beta 2$ -М, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификация сосудистой стенки, накопление уремических токсинов и эндотелиальная дисфункция, накопление в крови токсинов кишечных бактерий и хроническое воспаление, анемия, дисфункция форменных элементов крови и тромбоцитов, окислительный стресс и другие факторы.

Контроль и своевременная коррекция специфических факторов церебрального сосудистого риска додиализного периода ХБП могут способствовать совершенствованию профилактических мероприятий, а также развитию новых методов лечения такой категории больных.

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

Литература/References

1. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Redzhapova NA, et al. Nephro- and cerebroprotection in chronic kidney disease: opportunities of candesartan. *Kardiologiya*. 2017;6:69-75. (In Russ.) Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Реджапова Н.А. и др. Нефро- и церебропротекция при хронической болезни почек: возможности кандесартана. *Кардиология*. 2017;6:69-75. doi:10.18565/cardio.2017.6.69-75.
2. Yagudina RI, Serpik VG, Abdrashitova GT, et al. Economic burden of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*. 2014;2(4):34-9. (In Russ.) Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т. и др. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(4):34-9.
3. Chen YC, Su Y-C, Lee C-C, et al. Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2012;7(4):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0036332.
4. Nesterenko OV, Borodulin VB, Goremykin VI, et al. Importance of hyperhomocysteinemia (HHC) in chronic pyelonephritis. *Fundamental research*. 2014;7(1):193-6. (In Russ.) Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И. и др. Значение гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе хронического пиелонефрита. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(1):193-6.
5. Zobova DA, Kozlov SA. The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2016;3:132-44. (In Russ.) Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016;3:132-44. doi:10.21685/2072-3032-2016-3-15.
6. Efimov VS, Ozolinia LA, Kashezheva AZ, et al. Hyperhomocysteinemia in clinical practice: manual. M.: GEOTAR-Media; 2013. 80 p. (In Russ.) Ефимов В.С., Озолина Л.А., Кашежева А.З. и др. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013. 80 с. ISBN 978-5-9704-2320-2.
7. Kuzmichev DE, Skreblov RV, Chirkov SV, et al. Amyloidosis. *Zdravooohranenie Ugru: opyt i innovacii*. 2016;1:59-64. (In Russ.) Кузьмичев Д.Е., Скреблов Р.В., Чирков С.В. и др. Амилоидоз. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2016;1:59-64.
8. Ochiai H, Uezono S, Kawano H. Factors affecting outcome of intracerebral hemorrhage in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ren Fail*. 2010;8(32):923-7. doi:10.3109/0886022X.2010.502279.
9. Mineral and osteal disorders in chronic kidney disease (MOD-CKD). <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/МИНЕРАЛЬНЫЕ-И-КОСТНЫЕ-НАРУШЕНИЯ-ПРИ-ХРОНИЧЕСКОЙ-БОЛЕЗНИ-ПОЧЕК.pdf>. (08 May 2018). (In Russ.) Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП). <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/МИНЕРАЛЬНЫЕ-И-КОСТНЫЕ-НАРУШЕНИЯ-ПРИ-ХРОНИЧЕСКОЙ-БОЛЕЗНИ-ПОЧЕК.pdf>. (08 мая 2018).
10. Hruska K, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;4(2):148-57. doi:10.1038/ki.2008.130.

11. Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):93-105. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.011.
12. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 2001;89(12):1147-54. doi:10.1161/hh2401.101070.
13. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(6):523-9.
14. Shroff R, McNair R, Skepper JN, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):103-12. doi:10.1681/ASN.2009060640.
15. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(2):282-91. doi:10.1152/ajprenal.90742.2008.
16. Chen T, Mao H, Chen C, et al. The role and mechanism of α -Klotho in the calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/194362.
17. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-36. doi:10.1681/ASN.2009121311.
18. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):568-75. doi:10.2215/CJN.07081009.
19. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology.* 2014;44:184-93. doi:10.1016/j.neuro.2014.06.014.
20. Bugnicourt JM, Da Silveira C, Bengrine A, et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:1143-52. doi:10.1152/ajpheart.01237.2010.
21. Watanabe H, Miyamoto Y, Otagiri M et al. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci.* 2011;100:3682-95. doi:10.1002/jps.22592.
22. Six I, Maizel J, Barreto FC, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res.* 2012;96:130-9. doi:10.1093/cvr/cvs240.
23. Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2051-8. doi:10.1093/ndt/gfn757.
24. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2686-93. doi:10.1093/ndt/gfr624.
25. Szeto CC, Kwan BC-H, Chow K-M, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):431-6. doi:10.2215/CJN.03600807.
26. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015;130(2):92-8. doi:10.1159/000381990.
27. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(1):1-6. doi:10.1159/000345969.
28. Lau WL, Liu S-M, Pahlevan S, et al. Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption. *Dig Dis Sci.* 2014;60:1215-22.
29. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(3):317-26. doi:10.1053/j.jrn.2011.05.004.
30. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res.* 2014;45(4):309-17. doi:10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
31. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent Trimethylamine N-Oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
32. Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):1-12. doi:10.1161/JAHA.115.002699.
33. Korzh AN. Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and coronary heart disease. *Pochki.* 2015;1:45-51. (In Russ.) Корж А. Н. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца. *Почки.* 2015;1:45-51.
34. Chang YL, Hung SH, Ling W, et al. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(12):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0082952.
35. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:288-94. doi:10.1038/ki.2011.49.
36. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract.* 2012;121:95-101. doi:10.1159/000345158.
37. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23-33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
38. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:872-81. doi:10.1681/ASN.2008080824.
39. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl. Stroke Res.* 2017;8:67-76.
40. Charidimou A, Werring DJ. A raging fire in acute lacunar stroke: inflammation, blood-brain barrier dysfunction and the origin of cerebral. *J Neurol Sci.* 2014;340(1-2):1-2. doi:10.1016/j.jns.2014.03.004.
41. Xiao L, Sun W, Lan W, et al. Correlation between cerebral microbleeds and S100B/RAGE in acute lacunar stroke patients. *J Neurol Sci.* 2014;340(1-2):208-12. doi:10.1016/j.jns.2014.03.006.
42. Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):84-91. doi:10.1093/ndt/gfu259.

Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное?

Подзолков В. И.¹, Брагина А. Е.¹, Подзолкова Н. М.²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти женщин старших возрастных групп. В течение многих десятилетий делаются попытки профилактики их развития путем применения эстрогенов. В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждены результаты основных рандомизированных клинических и обсервационных исследований в этой области, проведенных за несколько десятилетий. Описана концепция «окна возможностей», в соответствии с которой улучшение сердечно-сосудистого прогноза можно ожидать только при начале МГТ у женщин в возрасте <60 лет в ранней постменопаузе с давностью менопаузы <10 лет. Имеются экспериментальные и клинические данные, объясняющие различное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистый прогноз у женщин разных возрастных групп, с разной продолжитель-

ностью постменопаузы. Приведенные в обзоре рекомендации по применению МГТ базируются на современных международных руководствах по этому вопросу.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистый риск, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз эмболии, эстрогены.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):94–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-94-106>

Поступила 26/04-2019

Рецензия получена 30/04-2019

Принята к публикации 30/04-2019



Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid?

Podzolkov V. I.¹, Bragina A. E.¹, Podzolkova N. M.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases are the main cause of death for women in older age groups. For many decades, specialists have tried to prevent their development by the use of estrogen. The review of the literature presents current data on the effect of menopausal hormone therapy (MHT) on the risk of cardiovascular complications. The results of the main randomized clinical and observational studies in this area, conducted over several decades, are discussed. We described the concept of “window of opportunities”, in accordance with which an improvement in cardiovascular prognosis can be expected only at the onset of MHT in women under the age of 60 years in early postmenopause (menopause duration <10 years). There are experimental and clinical data explaining the different effects of estrogen on the cardiovascular prognosis in women of various age groups and different duration of postmenopause. The recommendations given in the review on the use of MHT are based on modern international guidelines.

Key words: menopausal hormone therapy, cardiovascular risk, myocardial infarction, stroke, thromboembolism, estrogens.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):94–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-94-106>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Podzolkova N. M. ORCID: 0000-0001-9183-7030.

Received: 26/04-2019 **Revision Received:** 30/04-2019 **Accepted:** 30/04-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВТЭ — венозные тромбозы эмболии, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККЭ — конские конъюгированные эстрогены, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ММП — матриксные металлопротеазы, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, WHI — Women's Health Initiative study.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (499) 245-45-32, +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Подзолкова Н. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-9183-7030].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти пациентов обоих полов. Тем не менее, мужской пол традиционно рассматривается в качестве значимого немодифицируемого фактора риска (ФР) развития большинства ССЗ и хронической болезни почек. В связи с этим настороженность врачей и самих женщин в отношении их сердечно-сосудистого здоровья недостаточно высока. Большинство женщин не считают ССЗ важной причиной для беспокойства и не знают о собственном уровне сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Женщин реже направляют на скрининговые программы, им реже проводят нагрузочные тесты и инвазивные вмешательства [1]. Врачи общей практики и кардиологи менее склонны назначать женщинам такие, обладающие доказанными протективными свойствами препараты, как статины, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [3, 4]. Аналогичные факты в 1991г легли в основу предложенного доктором Nealy B. синдрома Йентл (Yentl syndrome) [5]. В своем комментарии по поводу двух статей, посвященных гендерным различиям в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), Nealy B. назвал ситуацию с доступностью для женщин современных лечебных подходов, схожей с сюжетом пьесы, в которой главная героиня женщина была вынуждена переодеться мужчиной, чтобы добиться желаемого. Возможно, от безысходности кардиологи отмечают: "...для большинства женщин в возрасте 18-64 лет посещение гинеколога является единственным путем контакта с врачами, в связи с чем, как это не парадоксально, на плечи врачей именно этой специальности ложится основная ответственность по раннему выявлению сердечно-сосудистых ФР и самих ССЗ. Существенное значение для развития ССЗ имеет ряд патологических состояний, развивающихся во время беременности, родов, послеродовом периоде, менопаузальном переходе и постменопаузе" [6].

На протяжении >15 лет проводится глобальная программа Go Red for women, направленная на привлечение внимания к проблеме ССЗ у женщин, повышение их информированности о своем сердечно-сосудистом статусе. Несмотря на эти усилия настороженность в отношении ССЗ среди женщин, по-прежнему, низкая. На основании исследования, проведенного в США, в службу 911 при возникновении болей в груди обращаются только 53% женщин, а принимают аспирин — всего 23% [7]. При этом настороженность в отношении ССЗ у женщин существенно ниже, чем, например, в отношении рака молочной железы. На основании опроса >1500 женщин в Канаде сделаны выводы о том, что наиболее опасным для себя заболеванием женщины считают рак молочной железы (39%), в то время как развитием ССЗ обеспокоены лишь 18% опрошен-

ных [8]. Это отчасти связано с активной работой средств массовой информации, привлечением к профилактическим программам медийных персон. По данным того же исследования частота упоминания проблемы рака молочной железы в 2,6 раз выше, чем сердечно-сосудистой патологии. В реальности от рака молочной железы умирает одна из 30 женщин, в то время как от ССЗ одна из трех. На долю ССЗ приходится столько же смертельных исходов, сколько вследствие всех злокачественных опухолей, заболеваний легких и болезни Альцгеймера вместе взятых [1].

В мировой литературе имеются многочисленные данные о гендерных различиях в эффективности, безопасности и переносимости многих методов лечения и профилактики ССЗ, характеризующихся благоприятным профилем в популяции в целом. Гендерные анализы результатов ряда исследований выявили различия в эффективности и переносимости вмешательств при остром коронарном синдроме [9]. Имеются сведения о том, что применение аспирина не уменьшает риск развития инфаркта миокарда у женщин по сравнению с мужчинами, у которых снижение относительного риска (ОР) достигает 32% [10, 11]. Определенные гендерные различия характерны в отношении эффективности применения статинов. Многочисленные публикации свидетельствуют о более низкой частоте достижения целевых цифр холестерина у женщин по сравнению с мужчинами, принимающими сходные дозировки препаратов [12-14]. В нашумевшем исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Study), результаты которого легли в основу снижения целевых цифр артериального давления (АД), также отмечены гендерные различия. Применение исследуемого, интенсивного контроля АД среди мужчин сопровождалось снижением частоты достижения первичных конечных точек: отношение шансов (ОШ) 0,72 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,59; 0,88) и отсутствовало у женщин — 0,84, 0,62; 1,14 ($p=0,45$). Аналогичные различия были получены в отношении показателя общей смертности — ОШ 0,71 (95% ДИ 0,55; 0,91) у мужчин и 0,85 у женщин (0,57; 1,26) ($p=0,49$) [15]. Более того, несмотря на увеличение за последние 15 лет в США показателей информированности женщин о наличии у них ССЗ, основным мотивом для лечения является улучшение качества жизни, а не увеличение ее продолжительности [1]. Можно полагать, что в настоящее время изучение гендерных особенностей течения ССЗ и нюансов их эффективной первичной профилактики у женщин является актуальным трендом мировой медицинской науки.

Во многом факт недооценки важности ССЗ у женщин обусловлен представлением о том, что женщины обеспечены естественной защитой от их

Таблица 1

Стадии старения репродуктивной системы женщины
согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW +10) [18]

Стадия	Менархе				ПМ (0)			
	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b +1c +2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД		ПОСТМЕНОПАУЗА	
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний	Поздний
Перименопауза								
Продолжительность	различная				различная	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет
								Остальной период жизни
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ								
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥7 дней	Период аменореи ≥60 дней		
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ								
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑ >25 МЕ/л**	↑Различный*	Стабильный
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ								
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Весьма вероятно	Усугубление симптомов урогенитальной атрофии

Примечание: ПМ — последняя менструация, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, АМГ — антимюллеров гормон, * — кровь исследуют на 2-5 день менструального цикла, ↑ — повышенный, ** — приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

развития, в то время как сам по себе мужской пол является ФР развития сердечно-сосудистой патологии. Общеизвестно, что в репродуктивном возрасте частота ССЗ среди женщин существенно ниже. Согласно Фремингемскому исследованию, в возрасте <40 лет этот показатель составляет 0,6 на 1 тыс. человек в пременопаузе и 2,2 в постменопаузе, в возрасте 40-44 лет — 0,6 и 3,6, в группе 45-49 лет — 2,0 и 4,0, в группе 50-54 — 3,6 и 6,5, соответственно [16]. Распространенность ССЗ у женщин в постменопаузе существенно выше во всех возрастных категориях. С учетом же разницы в средней продолжительности жизни, составляющей ~6-12 лет, абсолютное число смертей от ССЗ у женщин оказывается значительно выше, чем среди мужчин [17].

В настоящее время в европейских странах 52% смертельных исходов среди женщин обусловлены ССЗ, по сравнению с 42% у мужчин.

Таким образом, менопауза и климактерический период являются переломными моментами в развитии и прогрессировании ССЗ у женщин. С терминологической точки зрения климактерий включает в себя продолжительный отрезок жизни от 40 до 65-70 лет, и подразделяется на несколько периодов [18] (таблица 1). Следует подчеркнуть, что возрастные рамки периодов и их продолжительность индивидуальны и определяются не паспортным возрастом, а совокупностью индивидуальных клинико-эндокринных характеристик. Выделяют следующие периоды климактерия: менопауза,

период менопаузального перехода, постменопауза. Менопауза констатируется ретроспективно и определяется по прошествии 12 мес. с момента последней спонтанной менструации. Причиной менопаузы является прекращение гормональной активности яичников вследствие утраты фолликулярного препарата. Возраст наступления менопаузы характеризуется этнической и региональной вариабельностью, у женщин европеоидной расы в среднем составляет 50 ± 4 года. Выделяют преждевременную менопаузу (<40 лет), раннюю (40-45 лет), своевременную (46-54 года) и позднюю (>55 лет). Так называемый период менопаузального перехода начинается в 40-45 лет, характеризуется вариабельностью менструальных циклов и заканчивается наступлением менопаузы, от которой в дальнейшем отсчитывается начало постменопаузы. Ранняя постменопауза продолжается в течение 5-8 лет после последней менструации, затем наступает поздняя постменопауза, которая продолжается до конца жизни женщины.

Эндокринные сдвиги, свойственные периоду менопаузального перехода, негативно влияют на многие традиционные сердечно-сосудистые ФР, в т.ч. накопление и перераспределение жировой ткани с формированием андроидного (висцерального) типа ожирения, нарушение толерантности к глюкозе, липидного обмена, повышение АД, симпатического тонуса, развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления в сосудистой стенке.

Увеличение средней продолжительности жизни человека связано с изменениями образа жизни, полноценным питанием, механизацией производства, совершенствованием санитарно-гигиенических мер, широким применением антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний, вакцинацией и иных методов лечения с доказанной протективной эффективностью. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость разработки и широкого внедрения методик, способных еще более увеличить продолжительность физически и психически качественной жизни человека. Применение половых гормонов с точки зрения увеличения продолжительности жизни и предотвращения развития процессов, характерных для старения организма, является логичным и обсуждается на протяжении многих десятилетий. Многочисленные вазо- и кардиопротективные свойства эндогенных эстрогенов делают их привлекательными с позиций профилактики развития ССЗ у женщин в постменопаузе. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы, способствуя снижению частоты новых случаев сахарного диабета (СД) [19]. С другой стороны, при обсуждении

вопроса о применении гормональной терапии в профилактике ССЗ нередко встает вопрос о ее целесообразности и безопасности. Противники этого подхода высказывают мнение о том, что угасание репродуктивной функции и, соответственно эстроген-продуцирующей активности яичников, является естественным, физиологическим процессом, который не требует коррекции и может сопровождаться большими рисками, нежели пользой. В течение многих лет сформировался стереотип, что МГТ эффективна и может применяться лишь для устранения вазомоторных проявлений, типичных для раннего постменопаузального периода, и генитоуринарного синдрома, более характерного для поздней постменопаузы.

В связи с этим встает ряд вопросов. Каковы позиции МГТ в вопросах предотвращения развития ССЗ у женщин? В какие сроки ее наиболее целесообразно начинать? Как долго можно проводить МГТ с позиций эффективности и безопасности? Какие препараты, используемые для МГТ, являются предпочтительными?

МГТ и риск развития ССЗ

История применения гормональной терапии менопаузальных расстройств насчитывает несколько десятилетий. Впервые эстрогены в виде конских конъюгированных эстрогенов (ККЭ) были одобрены для применения в США в 1942г. Применение эстрогенов в постменопаузе широко пропагандировалось в конце 60-х годов, и стало особенно популярным после 1988г, когда Food and Drug Administration одобрила их в качестве средств профилактики развития постменопаузального остеопороза. В последующем десятилетии в многочисленных обсервационных исследованиях было показано уменьшение не только частоты остеопороза, но заболеваемости ИБС и смертности от нее, а также риска развития болезни Альцгеймера [20-22]. В ряде подобных исследований было продемонстрировано впечатляющее снижение показателя общей смертности на 20-40% [23, 24], распространенности сердечно-сосудистых событий на 35% на фоне МГТ [25]. Тем не менее, появились работы о том, что монотерапия эстрогенами (без прогестеронового компонента) у женщин с сохраненной маткой способствует увеличению риска возникновения гиперпластических процессов и рака эндометрия. Позднее было показано, что добавление к эстрогенной терапии прогестерона нивелирует этот риск [26]. В ходе обсервационных исследований были выявлены неоднозначные данные в отношении риска развития рака молочной железы и инсульта на фоне монотерапии эстрогенами.

Все эти соображения легли в основу проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности МГТ. Первоначально проведенные РКИ были ориентиро-

рованы на проведение системной МГТ в рамках вторичной профилактики ССЗ у женщин >60 лет с уже установленным диагнозом ИБС [27-29]. Часть из них, в т.ч. HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [27], имели небольшую продолжительность наблюдения, в среднем 3-4 года [27-29] и маломощные выборки (n=200-300) [28-29], однако позволили констатировать увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в течение первых 1-2 лет МГТ.

Следующей большой вехой в изучении роли МГТ в профилактике развития ССЗ стало крупномасштабное исследование WHI (Women's Health Initiative study), в котором приняли участие >98 тыс. женщин в возрасте 50-79 лет, которые получали либо монотерапию ККЭ/плацебо при гистерэктомии в анамнезе, либо комбинацию ККЭ+медроксипрогестерона ацетат/плацебо у женщин с сохраненной маткой. Опубликованные в 2002г результаты WHI продемонстрировали увеличение риска ИБС на фоне приема эстрогенов [30]. Подобные результаты оказались крайне неожиданными, что стало поводом для появления таких публикаций, как статья [31], в которой авторы указывают на необходимость поиска причины того, что "...препарат, который снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), повышает уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), положительно влияет на некоторые другие ФР, например, дисфункцию эндотелия, не только не оказывает действия на сердечно-сосудистый риск, но даже может увеличить его..." [31]. Это послужило основанием для повторного анализа и пересчета результатов исследования WHI. Существенным негативным фактором оказался возраст участниц исследования. При заявленном возрасте 50-79 лет, только 20% из них были в возрастной группе 50-60 лет и всего лишь 5% <54 лет. Таким образом, большинство (80%) женщин на старте исследования были >60 лет, и имели ИБС и/или атеросклеротическое поражение коронарных сосудов [32]. Таким образом, первоначально опубликованные данные фактически относились к вторичной профилактике ИБС, на нецелесообразность которой указывали и проведенные ранее исследования, в т.ч. HERS [27-29]. Вторым фактором, вероятно определяющим полученные результаты, был неудовлетворительный контроль АД. В исходном состоянии 38% обследованной группы имели артериальную гипертонию (АГ), из них только у одной трети ее эффективно контролировали [33]. И, наконец, в качестве еще одного возможного объяснения полученных данных, высказывалось мнение о недостаточном применении базисной терапии ИБС, в т.ч. статинов и аспирина, среди участниц WHI. Проведенный субанализ результатов в группе женщин с ИБС, получавшей как гормональную тера-

пию, так и статины±аспирин, продемонстрировал, что частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой группе не увеличилась, в отличие от лиц без базисной противоишемической терапии [34].

Однако наиболее важным выводом, полученным в ходе пересмотра результатов исследования WHI, стала концепция терапевтического окна эффективности МГТ для профилактики ССЗ.

Сроки начала МГТ

Первая информация о частоте сердечно-сосудистых исходов на фоне МГТ в зависимости от возраста участниц исследования WHI была опубликована в 2006г [35]. Разделение пациенток по возрастному принципу (50-59 лет и ≥60 лет) позволило выявить протективные эффекты МГТ в более молодой группе (50-59 лет) при существенном ухудшении прогноза у женщин более старших возрастных групп (≥60 лет). Было показано, что у женщин в возрасте 50-59 лет или тех, у которых срок постменопаузы не превышал 10 лет, МГТ сопровождалась достоверным снижением общей смертности на 30% [36]. Таким образом, эти результаты совпадали с наиболее ранними обсервационными исследованиями [23, 24], в которых было показано снижение общей смертности на 20-40%. Следует подчеркнуть, что эти исследования в отличие от РКИ представляют собой отражение реальной клинической практики, в соответствии с которой МГТ назначалась для лечения климактерических расстройств женщинам более молодых возрастных групп в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Сходные результаты были получены в ряде аналогичных работ [35, 37-39].

Таким образом, к настоящему времени накоплены доказательства того, что терапия эстрогенами может иметь кардиопротективную эффективность у женщин с преждевременной или хирургической менопаузой, а также при своевременной менопаузе при условии, что МГТ начата в период, не превышающий 10 лет от последней самостоятельной менструации. В то же время, системная МГТ может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы вне зависимости от возраста последней [27]. Этот подход к выбору тактики МГТ называют "окном возможностей" или гипотезой "выбора времени" [40].

Экспериментальные данные, полученные на животных, также подтверждают эффективность раннего назначения МГТ. Было показано, что начало терапии эстрогенами в течение первых двух лет после овариэктомии у самок обезьян предотвращает развитие атеросклероза. Напротив, назначение эстрогенов в более отдаленные сроки после овариэктомии не влияет на темпы развития атеросклероза. Авторами был сделан вывод о том, что влияние эстрогенов на сосудистую стенку во мно-

гом зависит от репродуктивного возраста женщины и стадии атеросклеротического процесса [41, 42]. Аналогичные результаты о наличии ограниченных сроков протективной активности МГТ в отношении головного мозга были получены в работе 2009г [43]. В эксперименте изучено развитие и исходы ишемического инфаркта головного мозга после окклюзии средней мозговой артерии у мышей после овариэктомии, которым назначался эстрадиол или плацебо в различные сроки после удаления яичников. Было показано, что использование эстрадиола в раннем периоде после операции уменьшает в дальнейшем объем повреждения ткани мозга.

Основные положения, сформулированные в концепции “окна возможности” применения МГТ, подтверждены результатами ряда мета-анализов в первую очередь в исследовании WHI [44-46]. Показано, что начало МГТ в течение первых 10 лет после менопаузы приводит к снижению частоты ИБС на 32% (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,48-0,96) [47]. В анализе Кокрановского сообщества продемонстрировано снижение риска общей смертности — ОР 0,70, 95% ДИ 0,52-0,95, и сердечно-сосудистой смертности — ОР 0,52, 95% ДИ 0,29-0,96, на фоне МГТ у женщин с давностью менопаузы <10 лет [48]. В обсервационном исследовании, выполненном в Финляндии, показано, что различные режимы (циклические/монофазные), комбинации (монотерапия эстрадиолом/комбинация 17β — эстрадиола или эстрадиола валерата±прогестаген) и способы введения препаратов (пероральные/трансдермальные) для системной, длительной МГТ (на протяжении, по крайней мере, 10 лет) снижали коронарную, общую и смертность от инсульта на 12-54% [49].

Влияние МГТ на коронарные события оценивалось еще в двух проспективных исследованиях: DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study) [50], ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) [51]. В DOPS участвовали 1006 женщин в возрасте 45-58 лет с небольшим стажем постменопаузы, которые на протяжении 11 лет получали монотерапию эстрадиолом (при отсутствии матки), комбинацию 17β эстрадиол+норэтистерон ацетат (при наличии матки) или плацебо. Выбор метода лечения являлся открытым и основывался на особенностях гинекологического статуса (наличие или отсутствие матки). Общая продолжительность периода наблюдения составила 16 лет. Отмечено достоверное снижение смертности и случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у пациенток, получавших МГТ, по сравнению с лицами, не принимавшими гормоны: ОР комбинированной конечной точки составил 0,48 (95% ДИ 0,26-0,87) ($p=0,015$) [50].

В исследовании ELITE приняли участие 643 здоровых женщин, которые были разделены на две

группы в зависимости от давности менопаузы: с ранней и поздней постменопаузой — продолжительностью <6 лет и >10 лет, соответственно. Одна группа пациенток получала 17β-эстрадиол+прогестерон на протяжении в среднем 5 лет. Вторая группа принимала плацебо. В данном исследовании зарегистрировано достоверное замедление утолщения комплекса интима-медиа стенки сонной артерии у женщин в ранней постменопаузе на 0,0078 мм в год ($p<0,008$) по сравнению с плацебо на 0,0044 мм в год ($p>0,05$) [53]. У женщин, находящихся в поздней постменопаузе (длительностью >10 лет), различия в динамике толщины комплекса интима-медиа отсутствовали — 0,0088 и 0,0100 мм/г, соответственно ($p=0,29$). Это свидетельствует о том, что МГТ у женщин с большой продолжительностью постменопаузы не обладает вазопротективным действием. Помимо этого, при компьютерной томографии сердца оценивался кальциевый индекс, как неинвазивный маркер коронарного атеросклероза. Показано, что системное применение 17β-эстрадиола у женщин в поздней постменопаузе не оказывает существенного влияния на формирование атеросклероза [51].

В литературе даны несколько возможных объяснений этому временному феномену. Высказано предположение, что назначение МГТ в фазу менопаузального перехода может способствовать восстановлению оптимального функционального состояния рецепторного аппарата эстрогенов во многих органах и системах. Более позднее назначение МГТ, так называемая “реэстрогенизация”, как показали исследования WHI и HERS, не всегда приводит к восстановлению функции эстрогеновых рецепторов [52]. Помимо этого, высказываются другие предположения. Эстрогены, которые входят в состав МГТ, могут иметь протективные свойства на ранних стадиях атеросклероза, и быть потенциально опасными при сформировавшемся атеросклеротическом поражении сосудистой стенки [53]. Очевидно, на ранних этапах поражения сосудистой стенки эстрогены реализуют свои благоприятные эффекты через стимуляцию рецепторов эстрогенов посредством геномного и негеномного путей. Это реализуется улучшением липидного профиля, сохранением функции и структуры эндотелиальных клеток и стимуляции синтеза оксида азота [54]. В противоположность этому, при сформировавшейся бляшке эстрогены могут индуцировать экспрессию матриксной металлопротеазы, что способствует нестабильности фиброзной покрышки и последующему разрушению бляшки (таблица 2). Помимо этого, высказывается мнение о том, что эстрадиол оказывает протективные эффекты за счет опосредованного через рецепторы эстрадиола снижения активности воспалительного процесса. Имеются данные о том, что эстрадиол регулирует экс-

Таблица 2

Влияние МГТ на сосудистую стенку [54]

Ранние этапы поражения сосудистой стенки	Сформированная атеросклеротическая бляшка
Молодой возраст (<60 лет), срок от менопаузы <10 лет	Пожилые возраст (>60 лет), срок от менопаузы >10 лет
Функционирующие рецепторы эстрагенов α	↓ Экспрессии и функции рецепторы эстрагенов α
Благоприятные эффекты МГТ	Негативные эффекты МГТ
↑ Вазодилатации	↓ Вазодилатации
— ↑ оксида азота, простагландина I ₂	
— ↑ циклооксигеназы 2	
— ↓ эндотелина I	
↓ Воспаления	↑ Воспаления
— ↑ оксида азота	
— ↓ молекул клеточной адгезии	
— ↓ фактора некроза опухоли α	
— ↓ моноцитарного белка-хемоаттрактанта I	
— ↓ перекисного окисления липопротеидов низкой плотности	
↓ Прогрессирования поражения	↑ Нестабильности бляшки
— ↑ оксида азота	— ↑ матриксных металлопротеаз
— ↓ воспалительной адгезии клеток	— ↑ неоваскуляризации
— ↓ окисления и связывания липопротеидов низкой плотности	
— ↓ активации тромбообразования	
— ↓ пролиферации гладкомышечных клеток	
↓ Пролиферации гладкомышечных клеток	

Таблица 3

Влияние на показатель общей смертности МГТ продолжительностью ≥ 5 лет у женщин в возрасте <60 лет

Мета-анализ обсервационных исследований 0,78 (0,69-0,90) [64]
Мета-анализ РКИ 0,73 (0,52-0,96) [64]
WHI все вмешательства 0,70 (0,62-0,82) [65]
WHI монотерапия ККЭ (кумулятивные данные 13-летнего наблюдения) 0,78 (0,59-1,03) [35]
WHI комбинация ККЭ+медоксипрогестерон (кумулятивные данные 13-летнего наблюдения) 0,88 (0,70-1,10) [35]
Байесовский мета-анализ 0,72 (0,62-0,82) [64]
Кокрановский мета-анализ РКИ 0,70 (0,52-0,95) [66]
DOPS монотерапия эстрадиолом (по данным РКИ) 0,66 (0,41-1,08) [67]
DOPS комбинация эстрадиол/норэтиндрон ацетат (по данным РКИ) 0,57 (0,30-1,08) [67]
Финский регистр (проведенный до WHI) (по данным обсервационных исследований) 0,57 (0,48-0,66) [68]
Финский регистр (проведенный после WHI) (по данным обсервационных исследований) 0,46 (0,32-0,64) [68]
Финское обсервационное исследование эстрадиола 0,63 (0,62-0,65) [69]

прессию провоспалительных цитокинов, в т.ч. интерлейкина-6, моноцитарного белка хемоаттракции-1 и фактора некроза опухоли- α [55].

Благоприятное влияние МГТ на воспаление было продемонстрировано в работе 2018г [56]. На примере фиксированной комбинации 17 β -эстрадиола и дигидрогестерона было выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1 β , 6 и 8, фактора некроза опухоли α и интерферона γ , у пациенток с коморбидным СД 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких и климактерическим синдромом. Существенным результатом этого исследования стало достижение контроля гликемии и отсутствие отрицательной динамики показателей бронхиальной проходимости на фоне 6 мес. терапии фиксированной комбинацией 17 β -эстрадиола+дигидрогестерон, которая использовалась в трех дозировках: стандартной 2/10, низкодозированной 1/10 и ультранизкодозированной 0,5/2,5 мг [56].

Результаты исследования [57] (2001) свидетельствуют об отсутствии негативных метаболических нарушений и, прежде всего, достоверного увеличения массы тела и доли абдоминальной жировой ткани после 36 мес. МГТ у женщин в ранней постменопаузе, в отличие от плацебо группы, в которой был зарегистрирован достоверный прирост указанных параметров. Последние рекомендации указывают на положительный эффект МГТ в отношении гликемического профиля, обращая внимание на целесообразность в качестве первой линии терапии (при отсутствии противопоказаний!) использовать пероральные комбинированные препараты, в которых в качестве гестагенного компонента используется дигидрогестерон. РКИ подтвердили возможность такой терапии климактерических нарушений у женщин с СД 2 типа при условии модификации образа жизни, диеты, отказа от курения и потребления алкоголя [58].

Аналогично коронарным событиям в ранних исследованиях МГТ поднимался вопрос о риске церебральных осложнений. Исследования последнего десятилетия показали, что риск развития ишемического инсульта находится в тесной связи с возрастом, при этом инсульт является крайне редким сердечно-сосудистым событием у женщин в возрасте <60 лет [59]. Имеется информация о том, что заболеваемость ишемическим инфарктом головного мозга может увеличиться при начале МГТ в возрасте >60 лет. С другой стороны, исходя из результатов 13-летнего наблюдения в рамках исследования WHI и по данным Кокрановского анализа, старт МГТ у женщин в возрасте <60 лет и/или при давности менопаузы <10 лет существенно не влияет на риск развития инсульта [59]. В обсервационном исследовании COMPREHEND (Combined cohorts of menopausal women — Studies of register-based health outcomes in relation to hormonal drugs), проведенном в Швеции в период 1987–2002 гг. были проанализированы сроки развития первого случая инфаркта в зависимости от проведения МГТ и сроков ее начала. Средний срок наблюдения 88914 женщин составил 14,3 лет. Было показано, что у женщин, у которых системная МГТ была начата в течение первых 5 лет после менопаузы, период до развития инсульта был достоверно длиннее, чем у женщин, никогда не принимавших МГТ. Женщины, у которых МГТ была начата поздно, имели достоверно худшие показатели заболеваемости инсультом [60]. Конкретизированы данные о влиянии своевременно начатой системной МГТ на сердечно-сосудистый прогноз и общую смертность (таблица 3). Все это стало основанием для разработки рекомендаций “Менопауза: диагностика и лечение” National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 г [61] и рекомендаций международного общества менопаузы, 2016 г [62]. В обоих руководствах подчеркивается, что немотивированный отказ от назначения (по показаниям!) МГТ у женщин в период менопаузального перехода может ухудшить прогноз как в плане развития ССЗ, так и остеопороза. В связи с этим ряд экспертов рекомендуют проведение МГТ как важнейшую составную часть комплексной стратегии по профилактике развития возраст-зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы и остеопороза у женщин в период менопаузы [19, 63]. МГТ в ранней постменопаузе безопасна с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза женщины. В рекомендациях NICE подчеркивается, что женщины должны быть информированы о том, что наличие у них сердечно-сосудистых ФР (АГ, дислипидемия) не является противопоказанием к проведению МГТ, а требует адекватной коррекции [61]. Это означает, что повышенное АД не является противопоказанием к назначению МГТ или пока-

занием для ее досрочного прекращения. Наличие любых сердечно-сосудистых ФР у женщин, которым проводится или планируется МГТ, является основанием для своевременного и полноценного вмешательства, направленного на нивелирование этих ФР, сходного с таковыми для женщин, которые не получают МГТ [61].

Продолжительность МГТ с позиций безопасности

Результаты современных исследований не дают четкий ответ на вопрос об оптимальной продолжительности МГТ с позиций кардиопротекции. На основании результатов WHI и других исследований [49, 50, 70, 71] складывается впечатление, что первые 5–10 лет от момента наступления менопаузы являются оптимальными сроками начала применения МГТ, которая в абсолютном большинстве наблюдений не требует последующего пожизненного продолжения.

Выбор препарата для МГТ с позиций сердечно-сосудистого риска

Важнейшим фактором эффективности и безопасности МГТ является выбор ее компонентов [62, 72]. Общеизвестен факт повышения коагуляционной активности крови при приеме некоторых видов гормональных препаратов, и соответственно, повышения частоты венозных и артериальных тромбозов [73–75].

В постменопаузе описан механизм нарастания тромбогенной дилатации вен вследствие нарушений кровотока и венозного стаза, уменьшения эластичности и тонуса венозной стенки, важнейшим ФР которого является возраст. Прогрессирование функциональных нарушений гемостаза приводит к повышению свертывающей активности крови и снижению фибринолиза. Возникновение венозных тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий (ВТЭ) является одним из наиболее тяжелых побочных эффектов применения пероральных эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе, как правило, при одновременной констатации наличия таких дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, врожденные или приобретенные тромбофилии [62]. Однако, согласно последним данным, учитывая когортное исследование 2019 г в Великобритании, можно предположить, что влияние на риск ВТЭ при МГТ не имеет достоверной зависимости от индекса массы тела. Применение трансдермальных эстрогенов, а также ряда пероральных комбинаций (в частности, эстрадиола с дидрогестероном) не приводит к повышению риска ВТЭ даже у женщин с таким ФР тромботических осложнений, как избыточная масса тела и ожирение [76].

Согласно результатам РКИ и обсервационных исследований, частота возникновения ВТЭ наиболее высока в течение первого года перорального приема эстрогенов вне зависимости от наличия

или отсутствия в составе МГТ прогестерона [77, 78]. В исследовании WHI было показано, что риск развития тромбоэмболии легочной артерии у женщин 50-59 лет увеличивается на 6 дополнительных случаев на 10 тыс. женщин в год при комбинированной эстроген-прогестеронной терапии и на 4 дополнительных случая на 10 тыс. женщин при монотерапии эстрогенами. Наличие только одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе в 3-4 раза увеличивает риск его повторения у больных, перенесших инсульт, и исключает безопасную возможность применения МГТ.

*Вместе с тем в рекомендациях IMS (International menopause society) (2016) подчеркивается, что проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед применением МГТ не показано, однако может быть целесообразен **выборочный скрининг** на основании выявленного при анкетировании отягощенного персонального и семейного анамнеза [62].*

Индивидуальный выбор эстрогенного, прогестеронного компонента, дозы препаратов или их компонентов, а также путь их введения имеют принципиальное значение. Накоплены данные о преимуществах 17 β -эстрадиола перед другими существующими эстрогенными компонентами МГТ и, в частности ККЭ. Результаты опубликованного одновременно с первоначальными данными исследования WHI свидетельствовали об отсутствии прогрессирования ангиографических признаков коронарного атеросклероза при монотерапии 17 β -эстрадиолом или комбинации 17 β -эстрадиола+медрокси-прогестерон ацетата [79]. В исследовании, проведенном на о. Тайвань, с участием 5489 пациенток (средний возраст 55 лет) были показаны преимущества 17 β -эстрадиола по сравнению с ККЭ в отношении развития фибрилляции предсердий, инсульта и основных кардиальных событий. ОР развития этих событий на фоне ККЭ составил 1,96, 1,30 и 1,26, соответственно, по сравнению с 17 β -эстрадиолом [80]. Отличия 17 β -эстрадиола от ККЭ касаются как большей физиологичности этой терапии, так и более существенной безопасности, в первую очередь в отношении коагуляционного потенциала. По данным исследования ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk — Esther Istusy Group), в котором приняли участие >800 пациентов, пероральный прием 17 β -эстрадиола сопровождался недостоверным увеличением риска ВТЭ, который в отсутствие других значимых ФР не приводил к повышению частоты ВТЭ [81]. С другой стороны, в ряде работ показано существенное повышение коагуляционной активности крови при приеме ККЭ, что делает их менее приемлемыми по сравнению с 17 β -эстрадиолом [74].

Не меньшее значение имеет и доза эстрогена. Как описано выше, матриксные металлопротеазы (ММП) и их тканевые ингибиторы являются важными факторами сосудистого ремоделирования.

Эстрадиол дозозависимо повышает активность ММП. В связи с этим применение эстрогена в низкой дозе может сопровождаться увеличением уровня ММП и тем самым балансируют процессы сосудистого ремоделирования. В противоположность этому высокие дозы эстрогенов приводят к гиперстимуляции высвобождения ММП, что сопровождается активным ремоделированием сосудистого русла [82]. Главный принцип индивидуального подбора терапии состоит в том, что “дозы гормонов в препаратах должны быть настолько велики, как это необходимо, и так малы, как это возможно”.

Прогестероны, входящие в состав системной комбинированной МГТ, оказывают различное влияние на сердечно-сосудистый риск, ввиду некоторых существенных внутривидовых различий фармакологических свойств, в частности, наличия или отсутствия у прогестерона андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [83, 84]. В большинстве ранних исследований эффективности и безопасности системной МГТ использовался медроксипрогестерон, который наряду с мощным прогестеронным эффектом и, соответственно антипролиферативным действием в отношении эндометрия, обладает умеренной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, которые, по-видимому, определяют ослабление некоторых благоприятных метаболических и протективных эффектов эстрогенного компонента МГТ. Ряд прогестеронных препаратов, не обладающих андрогенной активностью или наоборот демонстрирующих антиандрогенные свойства, представляются более перспективными с позиций профилактики ССЗ. Прогестерон в меньшей степени подавляет сердечно-сосудистые эффекты эстрогенов в отличие от прогестеронов с более выраженными андрогенными свойствами [85]. Складывается впечатление, что дидрогестерон и микронизированный прогестерон обладают нейтральным или даже благоприятным действием на уровень АД и гликемии у женщин в постменопаузе [86]. В противоположность другим прогестеронам, прогестерон является антагонистом альдостерона, способствует тем самым натриурезу и снижению АД [87]. В исследовании ESTHER было показано, что микронизированный прогестерон и производные прегнана не влияют на риск развития ВТЭ — ОР 0,7; 95% ДИ 0,3-1,9 и ОР 0,995% ДИ 0,4-2,3, соответственно, что делает их применение более привлекательными с позиций безопасности по сравнению с производными нор-прегнанового ряда, на фоне которых было выявлено 4-кратное повышение риска развития ВТЭ — ОР 3,9; 95% ДИ 1,5-10,0 [73, 88]. В исследовании, проведенном в Великобритании, с участием ~27 тыс. женщин был показан наиболее низкий уровень ВТЭ на фоне комбинации эстрадиола с дидрогестероном по сравнению с ком-

бинацией с медроксипрогестероном и другими прогестагенами — ОШ 1,19; 95% ДИ 0,95-1,50 и 1,51; 95% ДИ 1,09-2,09, соответственно [76].

Известно, что уровень “защитной”, антиатерогенной фракции холестерина — ЛВП — снижается в постменопаузе в среднем на 25%, что, бесспорно, отражается на повышении сердечно-сосудистого риска. Одновременно увеличиваются концентрации проатерогенных фракций липопротеидов, в первую очередь ЛНП и липопротеина (а). Последний считается медиатором, связывающим липиды и систему свертывания крови, отражающим степень вязкости крови, а также является независимым ФР заболеваний сердечно-сосудистой системы. Липопротеин (а) активно участвует не только в обмене липидов, но и функционировании проантисвертывающей системы, которая также играет важнейшую роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови по сравнению с трансдермальными препаратами, т.к. при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4-5 раз выше, чем при парентеральном пути введения.

Гепатоциты содержат эстрогеновые рецепторы, влияние эстрогенов на обмен липопротеидов отчасти может быть обусловлено прямым действием на печень. Показано, что применение комбинированной пероральной терапии эстрадиолом и дидрогестероном на протяжении 24 мес. сопровождается значимым повышением уровня ЛВП (+7%; 95% ДИ 1-14) и снижением уровня ЛНП (-11,8%; 95% ДИ 6,3-19) и липопротеида (а) [89, 90]. Вместе с тем, учитывая отсутствие эффекта первого прохождения через печень, у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени и мигренью предпочтительными являются трансдермальные эстрогены как в виде монотерапии,

так и в сочетании с микронизированным прогестероном, дидрогестероном или внутриматочными релизинговыми системами [91, 92].

Таким образом, несмотря на более полувековую историю применения МГТ в мире, позиции этого подхода к коррекции женского здоровья продолжают изучаться и совершенствоваться на платформе междисциплинарных взаимодействий с учетом новых данных доказательной медицины. Именно эти позиции легли в основу создания международных рекомендаций (NICE, IMS, 2016) по применению системной МГТ [61, 62], в которых подчеркивается:

— У женщин <60 лет с недавно наступившей менопаузой и отсутствием данных о наличии ССЗ начало монотерапии эстрогенами снижает смертность от ИБС и общую смертность. (А)

— Данные по ежедневному применению непрерывного комбинированного эстроген-прогестагенного режима менее надежны, но другие комбинированные режимы терапии, по-видимому, оказывают кардиопротективное действие, как было показано в Датском и Финском исследованиях. (А)

— ССЗ являются ведущей причиной смерти среди женщин, при этом в отношении женщин, начинающих МГТ в возрасте <60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы показано стабильное снижение общей смертности. (А)

— Не рекомендуется начинать МГТ в возрасте >60 лет с единственной целью первичной профилактики ИБС. (А)

— Пероральная терапия эстрогенами противопоказана женщинам с указаниями на ВТЭ в личном анамнезе. (А)

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

Литература/References

- Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013;127(11):1254-63, e1-29. doi:10.1161/CIR.0b013e318287cf2f.
- Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, et al. Management of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopause: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. *Consilium Medicum*. 2008;10(6):5-18. (In Russ.) Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium Medicum*. 2008;10(6):5-18.
- Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):514-20.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1337-44. doi:10.1093/eurheartj/ehr027.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-6.
- Ehrenthal DB, Catov JM. Importance of Engaging Obstetrician/Gynecologists in Cardiovascular Disease Prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(5):547-53. doi:10.1097/HCO.0b013e31828364299e.
- Mosca L, Greenberger MH, Dolor RJ, et al. Twelve-year follow-up of American Women's Awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3(2):120-7. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.915538.
- Berry TR, Stearns JA, Courneya KS, et al. Women's perceptions of heart disease and breast cancer and the association with media representations of the diseases *J Public Health (Oxf)*. 2016;38(4):e496-503. doi:10.1093/pubmed/fdv177.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*. 2004;109:580-6.
- Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *Can Med Assoc J*. 2007;176(6):S1-44.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396-404. doi:10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008.
- Cooke CE, Hammerash WJ Jr. Retrospective review of sex differences in the management of dyslipidemia in coronary heart disease: an analysis of patient data from a Maryland-based health maintenance organization. *Clin Ther*. 2006;28(4):591-9. doi:10.1097/MD.00000000000005469.

13. Zhang W, Ji F, Yu X, et al. Factors associated with unattained LDL-cholesterol goals in Chinese patients with acute coronary syndrome one year after percutaneous coronary intervention. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(1):e5469. doi:10.1097/MD.00000000000005469.
14. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, et al. EUROASPIRE Study Group. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart*. 2010;96(21):1744-9. doi:10.1136/hrt.2010.196170.
15. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
16. Kannel W, Hjortland M, McNamara P, et al. Menopause and coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.
17. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107181546.
18. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-14. doi:10.3109/136971372011650656.
19. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014;17:540-56. doi:10.3109/136971372014.933411.
20. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20:47-63.
21. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336:1769-75.
22. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279:688-95.
23. Ross RK, Pike MC, Henderson BE, et al. Stroke prevention and oestrogen replacement therapy. *Lancet*. 1989;1:505.
24. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 1991;151:75-8.
25. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Post-menopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;313:1038-43.
26. Woodruff JD, Pickar JH. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1213-23.
27. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-13.
28. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.
29. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002;109:1056-62.
30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
31. Herrington DM, Howard TD. From presumed benefit to potential harm — hormone therapy and heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:519-21. doi:10.1056/NEJMp038108.
32. Goldman JA. The Women's Health Initiative 2004 — Review and Critique. *Med Gen Med*. 2004;6(3):65.
33. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-9.
34. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. Women's Health Initiative Investigators. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-34. doi:10.1056/NEJMoa030808.
35. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-65. doi:10.1001/archinte.166.3.357.
36. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
37. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *FertilSteril*. 2005;83:558-66. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.012.
38. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol*. 2005;162:404-14. doi:10.1093/aje/kwi223.
39. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronize progesterone, a safer HRT. *Climacteric*. 2013;16(Suppl1):44-53. doi:10.3109/136971372013.808563.
40. Hodis HN, Collins P, Mock WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;12:217-28. doi:10.3109/136971372012.656401.
41. Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Atherosclerosis and vascular biologic responses to estrogens: histologic, immunohistochemical, biochemical, and molecular methods. *Methods Mol Biol*. 2016;1366:517-32. doi:10.1007/978-1-4939-3127-9_40.
42. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med*. 2015;77(3):267-78. doi:10.1097/PSY.0000000000000163.
43. Wise PM, Suzuki S, Brown CM. Estradiol: a hormone with diverse and contradictory neuroprotective actions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):297-303.
44. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. A Brief report. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J GenIntern Med*. 2006;21:363-6. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
45. Salpeter SR, Cheng J, Thabarne L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *AnnIntern Med*. 2009;122:1016-22. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.021.
46. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122:42-52. doi:10.1016/j.amjmed.2008.07.026.
47. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x.
48. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormonal therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4.
49. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-case mortality. *Menopause*. 2015;22:97-83. doi:10.1097/GME.0000000000000450.
50. Schierbeck LL, Reinmark L, Tofteng L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi:10.1136/bmj.e6409.
51. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
52. Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(5):43-8. (In Russ.) Юрeнeвa C.Б., Aвepкoвa B.Г. Вaзoмoтopнoе cимптoмы в мeнoпaузe: цeнтpaльнoе тpиггepы, эффeктopы и нoвыe вoзмoжнocти пaтoгeнeтичecкoй тeрaпии. Poccийcкий вecтник акушepa-гинeкoлoгa. 2018;18(5):43-8. doi:10.17116/rosakush20181805143.
53. Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause*. 2017;24:589-95. doi:10.1097/GME.0000000000000847.
54. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-7. doi:10.1126/science.1112062.
55. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31. doi:10.1038/nrendo.2016.164.
56. Panevina AS, Smetneva NS, Vasilenko AM, Shestakova MV. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic archive*. 2018;10:79-83. (In Russ.) Панeвинa A. C., Cмeтнeвa H. C., Bacилeнкo A. M., Шecтaкoвa M. B. Bлияниe мeнoпaузaльнoй гoрмoнaльнoй тeрaпии нa coдepжaниe пpoвocпaлитeльных цитoкинoв и иммунoглoбулинoв при coмopбиднocти caxapнoгo диaбeтa 2-гo типa и xpoничecкoй oбcтpуктивнoй бoлeзни лeгкиx в пepиoд пepимeнoпaузы. Tepaпeвтичecкий apxiv. 2018;10:79-83. doi:10.26442/terarkh2018901079-83.
57. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:125-32. doi:10.1016/S0378-5122(01)00194-3.
58. Slopiana R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi:10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
59. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:90-8. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.06.001.
60. Carrasquilla GD, Frumeto P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002445. doi:10.1371/journal.pmed.1002445.
61. Menopause. Full guideline Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations. Version 1.5. NCC-WCH. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-559549261> (24 Apr 2019).
62. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-50. doi:10.3109/136971372015.1129166.

63. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254: 282-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005.
64. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:1027-32. doi:10.1001/archinte.166.9.1027.
65. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295:1647-57. doi:10.1001/jama.295.14.1647.
66. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-60. doi:10.7326/M14-0353.
67. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 1999;43:985-91.
68. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11. doi:10.1007/s10549-007-9604-x.
69. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1038-48. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0043.
70. Tuomikoski P, Lyytinen HJ, Korhonen P. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2014;124:947-53. doi:10.1097/AOG.0000000000000461.
71. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12:445-53. doi:10.1080/13697130902780853.
72. Smetnik VP, Suhit GT, Andreeva EN. Menopausal hormone therapy and preservation of the health of women in adulthood (clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia), 2014. (In Russ.) Сметник В. П., Сухих Г. Т., Андреева Е. Н. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте (клинические рекомендации Минздрава России), 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf> (24 Apr 2019).
73. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
74. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):25-31. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11074.
75. Blondon M, van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL, et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):879-86. doi:10.1111/jth.12560.
76. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810.
77. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80. doi:10.1001/jama.292.13.1573.
78. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166:772-80. doi:10.1001/archinte.166.7.772.
79. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003;349(6):535-45. doi:10.1056/NEJMoa030830.
80. Tsai WC, Haung YB, Kuo HF, et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6:24132. 2016 Apr 7. doi:10.1038/srep24132.
81. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1259-65. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
82. Wingrove CS, Garr E, Goddard IF, et al. 17beta-oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1406:169-74.
83. Schindler A. E. Differential effects of progestins: European Progestin Club. *Maturitas*. 2003;46(1):3-5. doi:10.1016/j.maturitas.2003.09.013.
84. Podzolkova NM, Kuznetsova IV, Korennaya VV. Hormonal therapy in peri- and postmenopause. M.: Geotar-Media. 2012;p.112. (In Russ.) Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Коренная В. В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; p.112. ISBN: 978-5-9704-2155-0.
85. Stanczyk FZ, Hargood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34:171-208. doi:10.1210/er.2012-1008.
86. Honisett SY, Pang B, Stojanovska L, et al. Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *J Hypertens*. 2003;21:1145-9.
87. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometshnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. 2010;13:307-13. doi:10.3109/13697131003624649.
88. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. doi:10.1080/13697137.2016.1183624.
89. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:708-17.
90. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2001;76(1):13-24. doi:10.1016/S0015-0282(01)01829-5.
91. Sturdee W, Pines A, Archer DF, et al. International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20. doi:10.3109/13697137.2011.570590.
92. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-5. doi:10.1080/13697137.2016.1196047.

К 90-летию со дня рождения академика РАН Е. И. Чазова



10 июня 2019г исполняется 90 лет со дня рождения академика Российской академии наук Евгения Ивановича Чазова.

Имя академика РАН Е.И. Чазова золотыми буквами вписано в историю российской медицины и мировой кардиологии. Он крупный организатор здравоохранения и общественный деятель, внесший огромный вклад в создание и совершенствование кардиологической службы СССР и РФ. Его всегда отличали высочайшая эрудиция, умение выделить и поддержать наиболее перспективные направления развития медицины, международного сотрудничества.

В возрасте 36 лет Е.И. Чазов становится директором Института терапии АМН СССР, который по его инициативе в 1966г реорганизуется в Институт кардиологии. На базе института в 1975г, в основном благодаря усилиям Е. И. Чазова, создается мощный кардиологический научный центр — Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР (сегодня ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России), директором которого Е. И. Чазов был более 35 лет (в настоящее время — Почетный директор). Понимание руководством Центра важности единства клиники, профилактики и экспериментальных исследований отразилось в подходе к организации структуры учреждения. С момента создания в состав Центра входили Институт клинической кардиологии, Институт профилактической кардиологии и Институт экспериментальной кардиологии, а в 1987г в связи с активной работой по созданию новых отечественных лекарственных средств в Центре органи-

зуют Экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Под руководством Е.И. Чазова фактически создавалась кардиологическая служба огромной страны — СССР. Быстрыми темпами шло становление и развитие кардиологической науки: разрабатывались методы лечения и система организации помощи больным инфарктом миокарда, в т.ч. 3-уровневая система кардиологической реабилитации; активно проводились эпидемиологические исследования, в т.ч. в отношении факторов риска ишемической болезни сердца и ее распространенности, в различных регионах страны, разрабатывались программы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Событиями международного масштаба стало проведение по инициативе Е.И. Чазова в Москве X Конгресса международного общества по исследованию сердца (1980г), IX Всемирного конгресса кардиологов (1982г) и 1-й Международной конференции по профилактической кардиологии (1985г).

В 1988г по инициативе академика Е. И. Чазова Институт профилактической кардиологии был реорганизован во Всесоюзный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, который возглавил профилактическую службу в РФ. Под руководством академика Е. И. Чазова была выполнена серия популяционных кооперативных исследований по артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, которые и сегодня являются основополагающими в медицине. Е. И. Чазов был инициатором развития в стране интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний и автором серии работ по политике и стратегии профилактики неинфекционных заболеваний в России.

Ученым всего мира известно имя Е. И. Чазова, прежде всего, по его вкладу в лечение острого инфаркта миокарда методом внутрикoronарного тромболизиса. В 1974г, когда группа исследователей под руководством Е.И. Чазова предложила такой подход, — это было открытие. Сегодня метод широко используется во всем мире, благодаря которому спасены миллионы жизней.

С 1987 по 1990гг Е. И. Чазов был Министром здравоохранения СССР. Он имеет звание Героя Социалистического труда, трижды лауреат Государственной премии СССР и Ленинской премии, за выдающиеся заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки. За многолетнюю добросовестную работу награжден орденом «За заслуги перед отечеством» I и II степени, четырьмя орденами Ленина, большой золотой медалью им. М.В. Ломоносова, золотой медалью им. И.П. Павлова,

Международной премией Андрея Первозванного “За веру и верность”; золотой медалью имени Альберта Швейцера, премией Фонда Леона Бернара с вручением медали “За выдающиеся заслуги в области общественной медицины”. В 2013г Е. И. Чазов был награжден золотой медалью Европейского общества кардиологов за вклад в развитие кардиологии.

Научные исследования Е. И. Чазова получили признание в СССР, РФ и за рубежом. Он почетный член Американской ассоциации сердца, Болгарской академии наук, Венгерской академии наук, Колумбийской академии медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины, Сербской академии наук и искусств, Польской академии медицины, Шведского научного медицинского общества, Научного совета Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария), почетный доктор

Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Иенского университета (ФРГ), университета Куинс (Канада) и других иностранных университетов.

Академик РАН Е. И. Чазов является почетным гражданином Нижнего Новгорода, имеет звание заслуженного деятеля науки России, Узбекистана, Киргизии.

Особое внимание Е. И. Чазов всегда уделял подготовке высококвалифицированных кадров. Под его научным руководством защищены более 30 докторских и 57 кандидатских диссертаций. Он является автором более 550 научных трудов, в т.ч. 17 монографий, 6 из которых переведены на иностранные языки и изданы за рубежом.

Редакционная коллегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют академика РАН Е. И. Чазова с юбилеем, и искренне желает ему здоровья и благополучия.



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

