

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>

№ 6, 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 (Q3), EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2017) 3,414
импакт-фактор (2017) 0,897

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 6'2019

Главный редактор	<i>Оганов Р. Г.</i> (Москва)
Заместители главного редактора	<i>Драпкина О. М.</i> (Москва) <i>Шальнова С. А.</i> (Москва)
Ответственный секретарь	<i>Киселева Н. В.</i> (Москва)
Ответственный редактор номера	<i>Марцевич С. Ю.</i> (Москва)
Редакционная коллегия	
<i>Бойцов С. А.</i> (Москва)	<i>Концевая А. В.</i> (Москва)
<i>Бритов А. Н.</i> (Москва)	<i>Мамедов М. Н.</i> (Москва)
<i>Бузиашили Ю. И.</i> (Москва)	<i>Марцевич С. Ю.</i> (Москва)
<i>Бубнова М. Г.</i> (Москва)	<i>Небиеридзе Д. В.</i> (Москва)
<i>Васюк Ю. А.</i> (Москва)	<i>Недогода С. В.</i> (Волгоград)
<i>Вебер В. Р.</i> (Великий Новгород)	<i>Ойноткинова О. Ш.</i> (Москва)
<i>Габинский Я. Л.</i> (Екатеринбург)	<i>Подзолков В. И.</i> (Москва)
<i>Галявич А. С.</i> (Казань)	<i>Погосова Н. В.</i> (Москва)
<i>Глезер М. Г.</i> (Москва)	<i>Скрипникова И. А.</i> (Москва)
<i>Горбунов В. М.</i> (Москва)	<i>Таратухин Е. О.</i> (Москва)
<i>Гринштейн Ю. И.</i> (Красноярск)	<i>Толыгина С. Н.</i> (Москва)
<i>Драпкина О. М.</i> (Москва)	<i>Шальнова С. А.</i> (Москва)
<i>Калинина А. М.</i> (Москва)	<i>Шляхто Е. В.</i> (Санкт-Петербург)
Международный редакционный совет	
<i>Алекперов Э. З.</i> (Баку, Азербайджан), <i>Чазова И. Е.</i> (Москва, Россия), <i>Габинский В. Л.</i> (Атланта, США), <i>Митьковская Н. П.</i> (Минск, Республика Беларусь), <i>Сейсембеков Т. З.</i> (Астана, Казахстан), <i>Mohamed Abdel Shafy</i> <i>Tabl.</i> (Benha, Egypt), <i>Gerald H. Tomkin</i> (Dublin, Ireland), <i>Richard Williams</i> (Oxford, United Kingdom), <i>Zaqa Yakobishvili</i> (Tel Aviv, Israel)	
Редактор	<i>Киселева Н. В.</i> (Москва)
Шеф-редактор	<i>Родионова Ю. В.</i> (Москва)
Выпускающий редактор	<i>Рыжова Е. В.</i> (Москва)
Корректор	<i>Чекрыгина Л. Л.</i> (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 "Силицея-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 (Q3), EBSCO,
DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2017) 3,414
Impact-factor (2017) 0,897

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, Protopopovskiy 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 6'2019

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Buzjashvili J. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Galjavich A. S. (Kazan')

Pogosova N. V. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

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

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

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

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

Эпидемиология и профилактика

Сапунова И. Д., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.
Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования)

Камышова Т. В., Сарычева А. А., Саргсян В. Д., Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.
Реклассификации риска у пациентов, впервые обратившихся к врачу с неосложненной артериальной гипертензией

Разное

Душина Е. В., Лукьянова М. В., Барменкова Ю. А., Томашевская Л. С., Олейников В. Э.

Влияние статуса вегетативной регуляции сердечного ритма на течение постинфарктного периода и кардиореабилитацию

Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стразжеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В.

Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки

Толмачев Д. А., Сон И. М., Иванова М. А., Решетникова О. В.

Организационные аспекты проблемы функциональной диагностики в амбулаторном звене

Ларина В. Н., Головкин М. Г., Захарова М. И., Богущ Н. Л., Порядин Г. В.

Клиническая и прогностическая значимость бендопнеэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях

Мнение по проблеме

Карась С. И., Аржаник М. Б., Баев А. Е., Ваизов В. Х., Васильцева О. Я., Гракова Е. В., Гуляев В. М., Завадовский К. В., Кара-Сал Э. Э., Усов В. Ю.

Виртуальные пациенты с сердечноvascularной патологией: образовательная технология повышения клинической квалификации врачей

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета

Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М.
Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие?

Contents

Epidemiology and prevention

Sapunova I. D., Kontsevaya A. V., Myrzammatova A. O., Mukaneeva D. K., Khudyakov M. B., Ipatov P. V., Drapkina O. M.

Economic damage from smoking associated with four groups of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016

Akimova E. V., Akimov M. Y., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.
Psychosocial risk factors among young people of medium urban Siberian city: a gender aspect (according to a cross-sectional epidemiological study)

Kamyshova T. V., Sarycheva A. A., Sargsyan V. D., Safaryan A. S., Nebieridze D. V.
Risk reclassification in patients first contacting a doctor with uncomplicated hypertension

Miscellaneous

Dushina E. V., Lukyanova M. V., Barmenkova Yu. A., Tomashevskaya L. S., Oleinikov V. E.

Influence of status of heart rate autonomic control on the course of the post-infarction period and cardiac rehabilitation

Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Sharashkina N. V., Strazhresco I. D., Akasheva D. U., Shestakova M. V.

Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall

Tolmachev D. A., Son I. M., Ivanova M. A., Reshetnikova O. V.

Organizational aspects of outpatient functional diagnostics

Larina V. N., Golovko M. G., Zakharova M. I., Bogush N. L., Poryadin G. V.
Clinical and prognostic significance of bendopnea in elderly outpatients

Opinion on a problem

Karas S. I., Arzhanik M. B., Baev A. E., Vaizov V. Kh., Vasil'tseva O. Ya., Grakova E. V., Gulyaev V. M., Zavadovsky K. V., Kara-Sal E. E., Ussov W. Yu.

Virtual patients with cardiovascular pathology: technology for postgraduate medical education

Shepel R. N., Drapkina O. M.

New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels

Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Drapkina O. M.
Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?

- Васильев Д. К., Руденко Б. А.*
Современные аспекты реваскуляризации миокарда при хронических окклюзиях коронарного русла
- Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В.*
Статины и риск развития катаракты
- Ильин Н. В., Иванов К. И., Мартынюк Т. В.*
Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина селексипаг
- Клиника и фармакотерапия**
- Ойноткинова О. Ш., Никонов Е. Л., Крюков Е. В., Баранов А. П., Воевода М. И.*
Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактической нутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом
- Исследования и регистры**
- Андреевко Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Воробьев А. Н., Кудряшов Е. В., Явелов И. С., Кляшторный В. Г., Переверзева К. Г., Бойцов С. А., Драпкина О. М.*
Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА)
- Васюкова Н. О., Лукина Ю. В., Звонарева О. И., Воронина В. П., Толпыгина С. Н., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Загребельный А. В., Будаева И. В., Некошнова Е. С., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.*
Оценка приверженности к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших участие в международных рандомизированных контролируемых исследованиях
- Клинический случай**
- Рабицун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Карпенко А. А.*
Хирургическое лечение пациента с гигантской аневризмой подвздошной артерии типа E и подковообразной почкой ☼
- Цыганкова О. В., Латынцева Л. Д., Батлук Т. И., Платонов Д. Ю., Ахмеджанов Н. М.*
Использование миокардиального цитопротектора триметазидина у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции ☼
- Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.*
Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии ☼
- Обзоры**
- Шарыкин А. С., Бадтиева В. А., Трунина И. И., Османов И. М.*
Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? ☼
- 69 *Vasiliev D. K., Rudenko B. A.*
Modern considerations of myocardial revascularization in coronary chronic total occlusion
- 75 *Butina E. K., Bochkareva E. V., Kim I. V.*
Statins and the risk of cataract
- 80 *Ilyin N. V., Ivanov K. I., Martynyuk T. V.*
New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag
- Clinic and pharmacotherapy**
- 88 *Oinotkinova O. Sh., Nikonov E. L., Kryukov E. V., Baranov A. P., Voevoda M. I.*
Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice
- Studies and registers**
- 99 *Andreenko E. Yu., Lukyanov M. M., Yakushin S. S., Vorobyev A. N., Kudryashov E. V., Yavelov I. S., Klyashporny V. G., Pereverzeva K. G., Boytsov S. A., Drapkina O. M.*
Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register)
- 107 *Vasyukova N. O., Lukina Yu. V., Zvonareva O. I., Voronina V. P., Tolpygina S. N., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Zagrebelyny A. V., Budaeva I. V., Nekoshnova E. S., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu.*
Assessment of adherence to medication and visits in healthcare facilities for cardiovascular patients who participated in international randomized controlled trials
- Clinical study**
- 113 *Rabitsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Karpenko A. A.*
Surgical treatment of a patient with a giant iliac artery type E aneurysm and a horseshoe kidney ☼
- 116 *Tsygankova O. V., Latyntseva L. D., Batluk T. I., Platonov D. Yu., Akhmedzhanov N. M.*
The use of the myocardial cytoprotector trimetazidine in a patient with angina as an example of off-label use ☼
- 121 *Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vasiliev D. K.*
A clinical case of radiofrequency pulmonary artery denervation for treatment of a patient with residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension ☼
- Reviews**
- 126 *Sharykin A. S., Badtieva V. A., Trunina I. I., Osmanov I. M.*
Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? ☼

Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.

Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий

Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С.

Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии

Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2019 году

136 GavriloVA N. E., Zhatkina M. V., Metelskaya V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M.

Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries

142 Nagibina Yu. V., Kubareva M. I., Knyazeva D. S.

Medical and social features of patients with coronary artery disease and depression

Information

153 Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2019



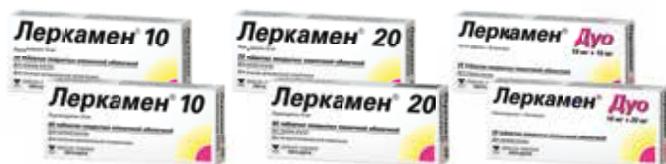
текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, покраснение, снижение АД). Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо: Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг), Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе – в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомицин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; утяжеление костномозгового кровооттока (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаиномидом; одновременное применение с индукторами СУР3А4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли, гиперкалиемию; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам переносчиков; анафилактические реакции во время афереза плазмотроновой низкой плотности; пациенты нетрадиционной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарей, рвоты, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монотерапии лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг + 20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже перечислены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотензия, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкциях по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту. 1. Barrios V., Navarro A., Esteros A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J.L., Heranz I., Navarro-Gd J., Rulllope L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypsy study. Blood Pressure, 2002; 11:95-100. 2. Barrios V., Escobar C., Navarro A., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.

По лицензии Recordati
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>



Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Сапунова И. Д., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Табакокурение является значимым поведенческим модифицируемым фактором риска (ФР) развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Как показывают многочисленные исследования, во всех странах курение ассоциировано со значительным экономическим ущербом (ЭУ).

Цель. Оценить ЭУ табакокурения в РФ за 2016г, в т.ч. прямые затраты системы здравоохранения РФ и потери в экономике, связанные с заболеваемостью и смертностью от четырех основных видов ХНИЗ, ассоциированных с курением, а именно: сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 2 типа (СД-2) и десяти видов основных онкологических заболеваний (ОЗ).

Материал и методы. На основании данных о распространенности потребления табака и относительных рисков, по данным крупных исследований и мета-анализов, рассчитан популяционный атрибутивный риск для четырех групп ХНИЗ: ССЗ, ХОБЛ, СД-2 и основных десяти видов ОЗ. Для оценки ЭУ была определена доля каждого ФР в заболеваемости и смертности. ЭУ, ассоциированный с потреблением табака, рассчитывался на основании его распространенности в российской популяции по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ.

Результаты. Рассчитанный популяционный атрибутивный риск, ассоциированный с табакокурением в РФ (2016г), в смертности для всех ССЗ составил 12,8%, в заболеваемости — 8,8%. Риск развития ишемической болезни сердца составил 11,5%, инсульта — 9,6%, а смертности от них — 10,6% и 5,6%, соответственно. ЭУ, ассоциированный с потреблением табака в 2016г, превысил 421,4 млрд руб. (0,49% валового внутреннего продукта). В структуре ЭУ каждой

из проанализированных нозологий табакокурением обусловлено от 12,41% (ССЗ в целом), 18,74% (при ХОБЛ), 11,32% (при СД-2) и 23,13% (при ОЗ бронхолегочной системы) всего ущерба.

Заключение. ЭУ потребления табака в 2016г составил 421,41 млрд руб. или 0,49% внутреннего валового продукта. Оценка величины ЭУ, ассоциированного с табакокурением — важный аргумент в обосновании мер, направленных на улучшение общественного здоровья, в частности, анализ популяционных мер по снижению и отказу от потребления табака, отбор мер с высоким потенциалом внедрения в РФ и разработка предложений по их внедрению.

Ключевые слова: экономический ущерб, табакокурение, потребление табака, хронические неинфекционные заболевания, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 16/09-2019

Рецензия получена 24/10-2019

Принята к публикации 29/10-2019



Для цитирования: Сапунова И. Д., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Ипатов П. В., Драпкина О. М. Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):6–12

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-6-12

Economic damage from smoking associated with four groups of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016

Sapunova I. D., Kontsevaya A. V., Myrзаматова A. O., Mukaneeva D. K., Khudyakov M. B., Ipatov P. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Tobacco smoking is a significant behavioral modifiable risk factor (RF) for the development of chronic non-communicable diseases (CNCD). As numerous studies show, in all countries, smoking is associated with significant economic damage (ED).

Aim. To evaluate ED of tobacco smoking in 2016, in the Russian Federation and costs associated with tobacco use in economy, connected with morbidity and mortality from main four groups of CNCD:

cardiovascular diseases (CVD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), type 2 diabetes (DM2) and the main ten cancer types (CT).

Material and methods. According to data on the prevalence of tobacco smoking and relative risks of large studies and meta-analyses, the population attributive risk was calculated for four groups of CNCD: CVD, COPD, DM2 and the main ten CT. To assess ED, the proportion of each RF in morbidity and mortality was determined. The ED associated

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISapunova@gnicpm.ru, 05121979-79@mail.ru

Тел.: +7 (905) 520-00-44

[Сапунова И. Д.* — к.м.н., с.н.с. отдела "Укрепление общественного здоровья", ORCID: 0000-0001-8064-7215, Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Мырзаматова А. О. — н.с. отдела "Укрепление общественного здоровья", ORCID: 0000-0001-8064-7215, Муканеева Д. К. — м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Худяков М. Б. — ведущий инженер отдела, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Ипатов П. В. — в.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

with tobacco smoking was calculated based on its prevalence in the Russian population according to an ESSE-RF population study.

Results. The calculated population attributable risk associated with smoking in the Russian Federation (2016), in mortality for all CVDs, was 12,8%, in morbidity — 8,8%. The risk of coronary artery disease was 11,5%, stroke — 9,6%, and its mortality — 10,6% and 5,6%, respectively. The ED associated with tobacco smoking in 2016 exceeded 421,4 billion rubles (0,49% of gross domestic product). In the ED structure of the analyzed nosologies, tobacco smoking accounts for 12,41% (for CVD in general), 18,74% (for COPD), 11,32% (for DM2) and 23,13% (for bronchopulmonary CT).

Conclusion. The ED of tobacco smoking amounted to 421,41 billion rubles or 0,49% of gross domestic product in 2016. Assessing of the smoking-related ED is an important argument in improving public health measures; in favor, analysis of population measures to reduce the prevalence of smoking, determination of measures with a high practice potential in the Russian Federation, and developing proposals for their implementation.

Key words: economic damage, smoking, tobacco smoking, chronic non-communicable diseases, risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Sapunova I. D. ORCID: 0000-0001-8064-7215, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Myrzamatova A. O. ORCID: 0000-0001-8064-7215, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Khudyakov M. B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received 16/09-2019

Revision Received 24/10-2019

Accepted 29/10-2019

For citation: Sapunova I. D., Kontsevaya A. V., Myrzamatova A. O., Mukaneeva D. K., Khudyakov M. B., Ipatov P. V., Drapkina O. M. Economic damage from smoking associated with four groups of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):6–12. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-6-12

БЛС — бронхо-легочная система, ВВП — валовой внутренний продукт, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПЦ — индекс потребительских цен, ОЗ — онкологические заболевания, ОР — относительный риск (RR relative risk), ПАР — популяционный атрибутивный риск, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — обструктивная болезнь легких, ЭУ — экономический ущерб, ЭССЭ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации.

Табакокурение является значимым поведенческим модифицируемым фактором риска (ФР) развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), с которым связаны до 90% всех случаев рака легких, 75% случаев хронического бронхита и эмфиземы легких, 25% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), потребление табака уносит >7 млн жизней ежегодно, а к 2030г число смертей в год может возрасти до 8 млн [2].

В РФ в 2013г в рамках реализации ФЗ № 15 “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” от 23.02.2013г был внедрен комплекс мер, рекомендованных ВОЗ для сокращения потребления табака среди населения на государственном уровне. Эти меры оказали положительный эффект на распространенность как активного, так и пассивного табакокурения в России. Результаты Глобального опроса взрослого населения о пользовании табачными изделиями (GATS — Global Adult Tobacco Survey), проведенного в 2009 и 2016гг продемонстрировали снижение курения взрослого населения с 39,1% до 30,5% [3], однако этот показатель остается существенно выше по сравнению с рядом стран Организации экономического сотрудничества и развития, в которых распространенность курения в настоящее время составляет 18,4% [4].

Исследования по оценке экономического бремени курения и других форм потребления табака проводятся во многих странах [5] и демонстрируют его значительный экономический ущерб (ЭУ),

который сопоставим с общемировыми затратами, связанными с вооруженным насилием, войнами и терроризмом, и в 2014г он составил 2,1 трлн долл. США [6].

Специалистами ФГБУ “ГНИЦПМ” в 2009г были проведены исследования по оценке затрат системы здравоохранения [7] и потерь, обусловленных преждевременной смертностью [8], связанных с потреблением табака. Однако в настоящее время, несмотря на достигнутые успехи, ущерб курения остается высоким, поэтому необходимо обновление данных об ЭУ курения в РФ в современных условиях для демонстрации оснований для внедрения мер популяционной профилактики и прогнозирования их экономической эффективности.

Цель — оценить ЭУ табакокурения в РФ за 2016г, в т.ч. прямые затраты системы здравоохранения РФ и потери в экономике, связанные с заболеваемостью и смертностью от четырех основных видов ХНИЗ, ассоциированных с курением, а именно: сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 2 типа (СД-2) и десяти видов основных онкологических заболеваний (ОЗ).

Материал и методы

В анализ ЭУ, ассоциированного с курением, были включены ССЗ, ХОБЛ, СД, ОЗ 10-ти основных локализаций, а именно — рак желудка, печени и внутриспеченочных желчных протоков поджелудочной железы и колоректальный рак, рак трахеи, бронхов и легкого, рак молочной железы, рак шейки матки, рак яичника, рак предстательной железы и рак почки.

Распространенность табакокурения в РФ была установлена по данным популяционного исследования ЭС-СЕ-РФ, и составила 23,6% в РФ для населения в возрасте 25-64 года [9].

На основании данных о распространенности курения и относительных рисков (ОР) (RR — relative risk), определенных по данным литературы (таблица 1), рассчитывался популяционный атрибутивный риск (ПАР) по формуле:

$$\text{ПАР} = \frac{P_{\text{exp}} (RR - 1)}{[P_{\text{exp}} (RR - 1)] + 1},$$

где: P_{exp} — доля лиц в популяции лиц с ФР — потреблением табака; RR — ОР развития заболевания, который получен на основании литературных данных.

ПАР, рассчитанный для каждого анализируемого ХНИЗ, ассоциированного с курением, был использован для определения доли заболеваемости/смертности, ассоциированных с ним. Для оценки ЭУ была определена доля ФР в заболеваемости и смертности от ХНИЗ, включенных в анализ, в т.ч. отдельно проводились расчеты для исследуемых заболеваний, методология оценки которых была детально описана ранее [7]. Результаты анализа ЭУ ОЗ готовятся к печати, а ЭУ ССЗ и ЭУ ХОБЛ опубликованы [37, 38].

Для расчета ЭУ каждого ХНИЗ были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru), показатели из Годовых форм федерального статистического наблюдения с учетом ф.14, ф.141, ф.12, ф.7, ф.16-ВН, описание которых было опубликовано ранее [37, 38], а также применены показатели программы Государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016г.

Для каждого ХНИЗ рассчитали прямые медицинские затраты, а именно затраты на амбулаторно-поликлиническую, стационарную, включая дневной стационар, и скорую медицинскую помощь. Прямые немедицинские затраты системы здравоохранения включали

расходы на выплаты пособий по инвалидности. Прямые затраты, ассоциированные с раком желудка, определяли на основании проведенного в 2013г исследования стоимости болезни [39]. На основании литературных публикаций о стоимости лечения пациентов с ОЗ был произведен перерасчет прямых затрат на 2016г. Затраты системы здравоохранения, ассоциированные с раком поджелудочной железы, в расчёт не включены из-за отсутствия информации в отечественной литературе. Для приведения затрат на лечение в 2016г проводили индексацию текущей стоимости прямых медицинских затрат на фактический уровень инфляции по формуле:

$$\text{COST}_{\text{пмз16}} = \text{COST}_{\text{пмз0}} * \text{In}_0 * \text{In}_1 * \dots * \text{In}_{16},$$

где: $\text{COST}_{\text{пмз16}}$ — приведенные прямые медицинские затраты на 2016г; $\text{COST}_{\text{пмз0}}$ — прямые медицинские затраты на момент исследования; In_0 — темп роста индексов потребительских цен (ИПЦ) в РФ, следующим за годом анализа прямых медицинских затрат; In_1 и In_{16} — темпы роста ИПЦ до 2016г.

Недополученный валовой внутренний продукт (ВВП) вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте <72 лет, и потери заработка были отнесены к непрямым затратам.

Статистический анализ. Расчёты проводили в программе Microsoft Excel 10.0.

Результаты

На первом этапе был проведен анализ литературы, по результатам которого были выделены ОР заболеваемости и смертности от ХНИЗ, ассоциированные с курением, на основании которых в отношении ССЗ, ХОБЛ СД и ОЗ были проведены расчеты ПАР [37] (таблица 1).

Расчеты выявили наиболее высокий ПАР смертности, ассоциированный с курением, в РФ в 2016г для ХОБЛ (19,1%) и ССЗ (12,8%) и немногим

Таблица 1

ХНИЗ, ассоциированные с курением, ОР и расчетная величина ПАР

Заболевание	ОР для расчета		ПАР		Источник	
	Заболеваемость, муж/жен	Смертность, муж/жен	Заболеваемость	Смертность	Заболеваемость	Смертность
ССЗ	1,46/1,31	1,64	0,088	0,128	[10]	[11]
ИБС	1,55/1,85	1,5	0,115	0,106	[12]	[11]
Инсульт	1,45/1,64	1,25	0,096	0,056	[12]	[11]
ХОБЛ	1,45	2,0	0,096	0,191	[13]	[14]
СД	1,44	1,55	0,094	0,115	[15]	[16]
Рак легких	23,6/7,8	1,8	0,253	0,170	[17]	[13]
Колоректальный рак	1,51	1,32/1,41	0,107	0,075	[18]	[19]
Рак молочной железы	1,17	1,52	0,039	0,109	[20]	[21]
Рак шейки матки	2,0	1,21	0,191	0,047	[22]	[23]
Рак печени	1,36/1,17	1,33	0,068	0,072	[24]	[25]
Рак желудка	1,25	1,36	0,056	0,078	[26]	[27]
Рак поджелудочной железы	1,17	1,76	0,039	0,152	[28]	[29]
Рак гортани	19,46	1,71	0,167	0,144	[30]	[31]
Рак почки	1,52	2,0	0,109	0,191	[32]	[33]
Рак предстательной железы	1,04	1,14	0,009	0,032	[34]	[34]
Рак яичников	1,06	1,36	0,014	0,078	[35]	[36]

Таблица 2

ЭУ ХНИЗ в РФ в 2016г, использованный в расчетах (руб.)*

Исход	Прямые затраты, млрд руб.	Потери в экономике, млрд руб.	Всего, млрд руб.
ССЗ	240,6	2458,1	2 698,6
СД-2	17,8	197,7	215,5
ХОБЛ	6,2	162,1	168,3
ОЗ (10 локализаций)	166,1	68,1	234,3
Рак желудка	12,4	9,2	21,6
Колоректальный рак	54,7	10,5	65,2
Рак печени и внутрипеченочных желчных протоков	6,2	3,1	9,1
Рак поджелудочной железы	0,9	5,9	6,8
Рак трахеи, бронхов, легкого	53,1	19,2	72,3
Рак молочной железы	23,4	8,3	31,7
Рак шейки матки	5,0	3,2	8,2
Рак яичника	1,5	3,0	4,6
Рак предстательной железы	6,8	2,7	9,6
Рак почки	2,1	3,0	5,2
Итого затрат по ХНИЗ (руб.)	430,6	2 886,1	3316,6

Примечание: * — расчеты проводили по единой методологии, результаты анализа ЭУ опубликованы [36, 37].

Таблица 3

ЭУ, ассоциированный с табакокурением, анализируемых ХНИЗ в РФ в 2016г

Заболевание	Прямые затраты			Непрямые затраты	
	Прямые медицинские затраты (всего), млрд руб.	Выплаты пособий по инвалидности, млрд руб.	Прямые затраты (всего), млрд руб.	Потери ВВП из-за преждевременной смертности, обусловленной ФР, млрд руб.	ЭУ всего, млрд руб.
Болезни системы кровообращения, всего	21,0	0,3	21,3	313,8	335,0
ИБС	11,0	0,1	11,1	103,3	114,5
Инсульт	2,9	0,003	3,0	21,9	24,8
СД-2	1,7	0,01	1,7	22,7	24,4
ХОБЛ	0,6	0,03	0,6	30,9	31,5
ОЗ (локализаций), всего	21,3	1,4	22,7	7,9	30,6
Рак желудка	0,6	0,07	0,7	0,7	1,4
Колоректальный рак	5,6	0,3	5,9	0,8	6,7
Рак печени и внутрипеченочных желчных протоков	0,4	0,03	0,4	0,2	0,6
Рак поджелудочной железы	---	0,03	0,03	0,9	0,9
Рак трахеи, бронхов, легкого	12,8	0,6	13,5	3,3	16,7
Рак молочной железы	0,8	0,1	0,9	0,9	1,8
Рак шейки матки	0,8	0,1	0,9	0,2	1,1
Рак яичника	0,01	0,01	0,02	0,2	0,3
Рак предстательной железы	0,05	0,01	0,06	0,1	0,1
Рак почки	0,1	0,1	0,2	0,6	0,8
Итого затрат по ХНИЗ (руб.)	44,6	1,7	46,2	375,3	421,6

меньше для СД (11,5%). Среди ОЗ, обусловленных курением, ПАР смертности был наиболее высоким для рака почки (19,1%) и рака бронхо-легочной системы (БЛС) (17%). Для других ОЗ ПАР смертности был в пределах 15,2%-10,9%, а наименьшим для рака предстательной железы (3,2%). В отношении заболеваемости наибольший ПАР был выявлен для ОЗ, причем наибольшим он был в отношении ОЗ БЛС и ОЗ шейки матки. Для других ХНИЗ ПАР

составил не более 10%, за исключением ИБС — 11,5%.

На втором этапе исследования, используя данные статистических форм и полученный ПАР, провели расчет всего ЭУ ХНИЗ (таблица 2) и вклада курения, как ФР в ЭУ (таблица 3).

Затраты, связанные с заболеваемостью всех анализируемых ХНИЗ, ассоциированных с курением, составили 46,1 млрд руб. (0,05% ВВП),

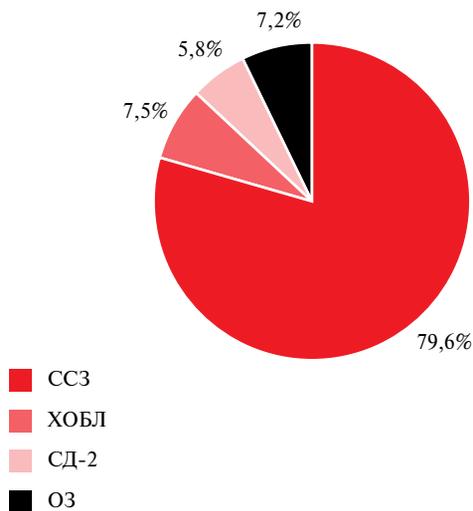


Рис. 1 Структура ЭУ, ассоциированного с курением в РФ в 2016г.

из которых 44,4 млрд руб. пришлось на медицинские затраты и 1,7 млрд руб. на прямые немедицинские затраты, а именно выплаты пособий по инвалидности.

Наибольшие прямые медицинские затраты были обусловлены ОЗ (22,3 млрд руб.), среди которых лидируют затраты, связанные с ОЗ БЛС — 12,8 млрд руб. и колоректальным раком — 5,6 млрд руб. На втором месте — прямые медицинские затраты, ассоциированные с ССЗ (21,0 млрд руб.). Прямые медицинские затраты, ассоциированные с СД, составили 1,7 млрд руб., с ХОБЛ — 0,6 млрд руб.

В прямых немедицинских затратах (потерях в экономике от временной утраты трудоспособности и инвалидности) преобладают потери, связанные со всеми ОЗ (1,4 млрд руб.) и ССЗ (0,3 млрд руб.).

Затраты, связанные с заболеваемостью ССЗ, ассоциированными с курением, превысили 21 млрд руб., из которых >11 млрд руб. приходится на ИБС и ~3 млрд руб. на инсульт. Заболеваемость ОЗ стоила экономике 22,6 млрд руб., в т.ч. 13,5 млрд руб. на ОЗ БЛС и 5,9 млрд руб. на колоректальный рак, ХОБЛ — 0,6 млрд руб., СД — 1,7 млрд руб.

Непрямые затраты (экономические потери), а именно недополучение ВВП вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте, ассоциированные с курением составили 373,4 млрд руб., что соответствовало 0,43% ВВП, в т.ч. 313,8 млрд руб. пришлось на ССЗ, 30,9 млрд руб. на ХОБЛ, 22,7 млрд на СД и 7,9 млрд руб. на ОЗ.

В 2016г ЭУ, ассоциированный с курением, из-за высокой распространенности данного ФР превысил 419,5 млрд руб., т.е. 0,49% ВВП в РФ за анализируемый год. Таким образом, наибольший вклад курение вносит в ущерб, связанный с ССЗ (335 млрд руб.), где ~1/2 составляет ущерб от ИБС (114,5 млрд

руб.). Следует отдельно выделить ЭУ от ХОБЛ и СД-2, который составил 31,5 млрд руб. и 24,4 млрд руб., соответственно. Значимый вклад в ЭУ от курения вносят ОЗ (30,5 млрд руб.), лидирующее место среди которых занимают ОЗ БЛС (16,7 млрд руб.).

Структура ЭУ, ассоциированного с курением, представлена на рисунке 1. 79,6% экономических потерь, ассоциированных с курением, определялись ССЗ, в то время как ОЗ обуславливали 7,2%, о ХОБЛ и СД — 7,5% и 5,8%, соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании величина ЭУ курения, обусловленного четырьмя основными группами ХНИЗ, составила 421,4 млрд руб., что равно 0,49% ВВП. Это немногим меньше, чем показатели, полученные по результатам мониторинга экономического положения и здоровья российского населения в 2006г, когда потери составили 207,5 млрд руб., что соответствует 0,77% ВВП [40]. Однако сравнение этих данных не совсем корректно, ввиду различий в методологии расчета ЭУ, т.к. в 2006г во внимание принимались все косвенные затраты с учетом более низкой производительности труда курильщиков и распространенности курения как ФР.

Однако при сравнении показателей, полученных в рамках представленного исследования, с общемировыми расходами, которые составляют 1,8% ВВП [41], необходимо учитывать, что при расчете последних были включены затраты системы здравоохранения, которые включали туберкулез, острые респираторные инфекции и др. В то же время согласно исследованиям, проведенным в Восточной Европе, ЭУ курения составлял 3,6% ВВП, а наибольшие экономические потери на здравоохранение, ассоциированные с курением, несут Америка — 2,4% ВВП, Европа и Юго-Восточная Азия — 1,8% ВВП, наименьшие потери — Восточное Средиземноморье (0,6% ВВП), Западная часть Тихого океана (0,9% ВВП) и Африка (1,0% ВВП) [41]. Таким образом, показатели расходов в РФ, ассоциированные с курением, в отношении к ВВП наиболее приближены к Латинской Америке — 0,7% ВВП, а именно Мексике и Перу — 0,4% [42]. Основными факторами полученных различий можно считать в первую очередь методические, а именно — использование в анализе затрат разных групп заболеваний. Важным фактором таких различий может послужить частота развития заболеваний в исследуемых популяциях.

Затраты на лечение заболеваний, связанных с курением, а также затраты на проведение мероприятий по прекращению курения существенно различаются в разных странах, но, как и в РФ, достаточно высоки. Ежегодные расходы на один случай лечения рака легких, связанного с курением, в 2016-2017гг составляли от 5074 евро (Венгрия)

до 52106 евро (Германия); ИБС от 1521 евро (Испания) до 3955 евро (Нидерланды); ХОБЛ от 1280 евро (Англия) до 4199 евро (Испания); инсульта от 1829 евро (Венгрия) до 14880 евро (Нидерланды) [43]. По результатам представленной работы 47,3% прямых медицинских затрат было ассоциировано с ССЗ и 47,9% с ОЗ.

В настоящем исследовании оценивали ЭУ, ассоциированный с курением, в отношении четырех групп основных ХНИЗ. Это свидетельствует о необходимости дальнейших усилий антитабачной политики в РФ, включая законодательное регулирование электронных средств доставки никотина, дальнейшее увеличение налогов и другие меры.

Отечественными исследователями при проведении моделирования SimSmoke показано, что повышение налогов на сигареты до 70% от розничной цены приведет к снижению табакокурения в стране на 23% к 2050г, а ужесточение всего комплекса мер по снижению потребления табака, уже реализованного в РФ, будет способствовать снижению распространенности табакокурения на 50% к 2055г [44].

Также необходимо отметить, что ужесточение антитабачной политики способствует снижению затрат на здравоохранение, что нашло отражение в результатах немецких исследователей, которые показали, что применение комплексной политики в борьбе против табака позволило сократить расходы на здравоохранение Германии для нынешних курильщиков, по крайней мере, на 4%, а отсутствие усиления политики приведет к потере 41,56 млрд евро [45].

Результаты представленного исследования показали, что в РФ курение ассоциировано со значительными экономическими потерями, что в свою очередь свидетельствует о целесообразности инвестирования ресурсов в профилактические меры.

Литература/References

- Masironi R, Rothwell K. Trends in and effects of smoking in the world. World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales. ISSN: 0379-8070.
- Hitchman SC, Fong GT. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. Bulletin of the World Health Organization. 2011;3(89):195-202. doi:10.2471/BLT.10.079905.
- Global Adult Tobacco Survey (GATS): Russian Federation. Country Report 2016 (2018). http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/392887/gats-rus-rep-eng.pdf?ua=1. (In Russ.) Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS): Российская Федерация. Краткий обзор 2016 (2018). https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf (Дата обращения: 25.07.2019).
- Organization for Economic Cooperation and Development. Health at a Glance 2017, OECD Indicators. OECD Publishing, Paris. doi:10.1787/health_glance-2017-en. (25.07.2019).
- Muka T, Imo D, Jaspers L, et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review. Eur J Epidemiol. 2015;30(4):251-77. doi:10.1007/s10654-014-9984-2.
- McKinsey Global Institute. Overcoming obesity: An initial economic analysis. Discussion paper, 2014. https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/business%20functions/economic%20studies%20temp/our%20insights/how%20the%20world%20could%20better%20fight%20obesity/mgi_overcoming_obesity_full_report.ashx (25.07.2019).
- Kontsevaya AV, Drapkina OM. Economics of the prevention of chronic non-communicable diseases. Preventive Medicine. 2018;2(21):4-10. (In Russ.) Концевая А. В., Драпкина О. М. Экономика профилактики неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2018;2(21):4-10. doi:10.17116/profmed20182124-10.
- Ostroumova OD, Izvekov AA, Voevodina NY. Smoking as a risk factor of cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(6):871-9. (In Russ.) Остроумова О. Д., Извеков А. А., Воеводина Н. Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(6):871-9. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879.
- Balanova YuA, Koncevaya AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. Preventive Medicine. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42-52.

Ограничение исследования. В анализ были включены не все компоненты для расчета прямых затрат. Не учитывались затраты на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе, потери в экономике, связанные со снижением производительности труда из-за заболевания при присутствии на рабочем месте. Большинство компонентов ущерба рассчитывали по унифицированной методике (непрямые потери ВВП, выплаты пособий по инвалидности и временной нетрудоспособности). Прямые затраты системы здравоохранения рассчитывали на основании результатов ранее проведенных исследований, которые различались как методологически, так и по времени проведения, что могло повлиять на результаты расчетов. Частично были учтены вызовы скорой медицинской помощи — учтены только те, которые завершились госпитализацией (форма 14), и потери в связи с инвалидностью — учтены только при первичном выходе на инвалидность. В анализ были включены не все заболевания, ассоциированные с курением, целью публикации являлась демонстрация вклада курения в ущерб от четырех основных групп ХНИЗ.

Заключение

ЭУ потребления табака в 2016г составил 421,41 млрд руб. или 0,49% ВВП. Оценка величины ЭУ, ассоциированного с табакокурением — важный аргумент в обосновании мер, направленных на улучшение общественного здоровья, в частности, анализ популяционных мер по снижению и отказа от потребления табака, отбор мер с высоким потенциалом внедрения в РФ и разработка предложений по их внедрению.

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

10. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ. British Medical Journal Publishing Group.* 2018; 360:5855. doi:10.1136/bmj.j5855.
11. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality. *Circulation.* 2005;112(4):489-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521708.
12. Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, et al. Risk of Cardiovascular Disease from Cumulative Cigarette Use and the Impact of Smoking Intensity. *Epidemiology.* 2016;27(3):395-404. doi:10.1097/EDE.0000000000000437
13. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. PMID: 24455788.
14. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-53. doi:10.1183/09031936.00160007.
15. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2007; 298(22):2654. doi:10.1001/jama.298.22.265.
16. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2015;132(19):1795-804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926.
17. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210-9. doi:10.1002/ijc.27339.
18. Cross AJ, Boca S, Freedman ND, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis.* Oxford University Press. 2014;35(7):1516-22. doi:10.1093/carcin/cgq071.
19. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(23):1888-96. doi:10.1093/jnci.92.23.1888.
20. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2204-9. doi:10.1007/s13277-015-4685-3.
21. Sollie M, Bille C. Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer—a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* AME Publications. 2017;(6):4385-93. doi:10.21037/gs.2017.04.06.
22. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(2):453-66. doi:10.1002/ijc.28666.
23. Coker AL, DeSimone CP, Eggleston KS, et al. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995-2005. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):365-9. doi:10.1016/j.ygyno.2008.10.013.
24. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, et al. Smoking and liver cancer in China: Case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer.* 2003;107(1):106-12. doi:10.1002/ijc.11342.
25. Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Cigarette Smoking and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(7):445-56. doi:10.1093/jjco/hyl040.
26. Praud D, Rota M, Pelucchi C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(2):124-33. doi:10.1097/CEJ.0000000000000290.
27. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, et al. Cigarette smoking and mortality due to stomach cancer: findings from the JACC Study. *J Epidemiol.* 2005;15(2):S113-9. doi:10.2188/jea.15.s113.
28. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol.* 2009;170(4):403-13. doi:10.1093/aje/kwp134.
29. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):1822-8. doi:10.1200/JCO.2016.71.2026.
30. Vassileiou A, Vlastarakos PV, Kandiloros D, et al. Laryngeal cancer: smoking is not the only risk factor. *B-ENT.* 2012;8(4):273-8.
31. Tovar-Guzmán VJ, Barquera S, López-Antuñano FJ. Mortality trends in cancer attributable to tobacco in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2002;44(1):20-8.
32. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. *Int J Cancer.* 2008;122(1):155-64.
33. Liss M, Natarajan L, Hasan A, et al. Physical Activity Decreases Kidney Cancer Mortality. *Curr. Urol. Karger Publishers.* 2017;10(4):193-8. doi:10.1159/000447180.
34. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a Risk Factor for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 24 Prospective Cohort Studies. *Am J Public Health.* 2010;100(4):693-701. doi: 10.2105/AJPH.2008.150508.
35. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer C.G. on E.S. of O. et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet. Oncol Elsevier.* 2012;13(9):946-56. doi:10.1016/S1470-2045(12)70322-4.
36. Nagle CM, Bain CJ, Webb PM. Cigarette Smoking and Survival after Ovarian Cancer Diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2557-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0592.
37. Kontsevaya AN, Drapkina OM, Balanova YA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):156-66. (In Russ.) Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А. др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):156-66. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
38. Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Russian Pulmonology.* 2019;29(2):159-66. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Баланова Ю. А. и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. Пульмонология. 2019;29(2):159-66. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
39. Hvastunov RA, Ivanov AI. Rasprostranennaya adenokarcinoma zheludka: prognoz, klinicheskoe techenie, lechenie, farmakoeconomicheskie aspekty. *Lekarstvennyj vestnik.* 2014;4(56):10-4. (In Russ.) Хвастунов Р. А., Иванов А. И. Распространенная аденокарцинома желудка: прогноз, клиническое течение, лечение, фармакоэкономические аспекты. Лекарственный вестник. 2014;4(56):10-4.
40. Berdnikova AV, Zasimova NP, Kolosnitsyna MG, Lukinykh OA. Economic evaluation of factors affecting public health (for example Smoking and overweight) <https://pandia.ru/text/78/053/93028.php> (22.08.2019). (In Russ.) Бердникова А. В., Засимова Л. С. Колосницына М. Г., Лукиных О. А. Экономические оценки факторов, влияющих на общественное здоровье (на примере курения и избыточного веса) <https://pandia.ru/text/78/053/93028.php> (22.08.2019).
41. Goodchild M, Nargis N, Tursan d'Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob. Control BMJ Publishing Group.* 2018;27(1):58-64. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053305.
42. Pichon-Riviere A, Bardach A, Augustovski F, et al. Financial impact of smoking on health systems in Latin America: A study of seven countries and extrapolation to the regional level. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(4):213-21.
43. Trapero-Bertran M, Leidl R, Muñoz C, et al. Estimates of costs for modelling return on investment from smoking cessation interventions. *Addiction (Abingdon, England).* 2018;113(1):32-41. doi:10.1111/add.14091.
44. Maslennikova GY, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Russia simsmoke: The long-term effects of tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in Russia. *Tob Control.* 2013;0:1-7. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051011.
45. Sonntag D, Gilbody S, Winkler V, Ali S. German EstSmoke: estimating adult smoking-related costs and consequences of smoking cessation for Germany. *Addiction.* 2018;113:125-36. doi:10.1111/add.13956.

Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования)

Акимова Е. В.¹, Акимов М. Ю.², Гакова Е. И.¹, Каюмова М. М.¹, Гафаров В. В.³, Кузнецов В. А.¹

¹Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Томск; ²ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет». Тюмень; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». Новосибирск, Россия

Цель. Определить уровни психосоциальных факторов (ПСФ) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин молодого возраста в гендерном аспекте (на модели г. Тюмень).

Материал и методы. Эпидемиологическое кросс-секционное исследование было проведено на репрезентативной выборке населения (на модели г. Тюмень) среди мужчин (n=1000, отклик 85,0%) и женщин (n=1000, отклик 70,3%) 25-64 лет, по 25,0% в каждой возрастной декаде жизни. В аналитический массив вошли данные, полученные у лиц молодого возраста 25-34 и 35-44 лет сравнительно со стандартизованным по возрасту показателем в диапазоне 25-64 лет. Исследование ПСФ проводилось по алгоритмам программы ВОЗ МОНИКА-психосоциальная.

Результаты. Среди лиц молодого возраста открытой городской популяции (на модели г. Тюмень) установлено преобладание средних уровней депрессии и жизненного истощения, высокого уровня враждебности, среднего уровня личностной тревожности у мужчин и высокого уровня личностной тревожности у женщин. У мужчин младшей возрастной категории 25-34 лет сравнительно с общепопуляционным показателем выявлена наиболее высокая распространенность среднего уровня личностной тревожности, по высоким уровням ПСФ неблагоприятная ситуация отмечалась в отношении распространенности враждебности среди молодых мужчин, личностной тревожности, депрессии, враждебности среди молодых женщин. В гендерном аспекте женщины молодого возраста характеризовались существенно большей распространенностью высоких уровней ПСФ ССЗ: личностной тревожности, депрессии, враждебности, жизненного истощения, средних уровней жизненного истощения, мужчины — средних уровней личностной тревожности и враждебности.

Заключение. Необходимо отметить значительную востребованность полученных данных при формировании научно обоснованных

программ профилактики ССЗ, построенных с применением новых технологий дифференцированного приоритетного воздействия на уровни ПСФ, начиная с молодого возраста.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, молодой возраст, гендерные различия, психосоциальные факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 18/03-2019

Рецензия получена 04/04-2019

Принята к публикации 23/04-2019



Для цитирования: Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):13–18. doi:10.15829/1728-8800-2019-2245

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2245

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: akimovaEV@infarkta.net

Тел.: +7 (912) 920-60-43

[Акимова Е. В. — д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-9961-5616, Акимов М. Ю. — к. т. н., доцент, доцент кафедры ЭАТ, ORCID: 0000-0003-1016-7560, Гакова Е. И. — к. м. н., с. н. с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0255-697X, Каюмова М. М. — н. с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5326-119X, Гафаров В. В. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Кузнецов В. А. — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-1970-2606].

Psychosocial risk factors among young people of medium urban Siberian city: a gender aspect (according to a cross-sectional epidemiological study)

Akimova E. V.¹, Akimov M. Y.², Gakova E. I.¹, Kayumova M. M.¹, Gafarov V. V.³, Kuznetsov V. A.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center — branch of the Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Tyumen Industrial University. Tyumen;

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

Aim. To determine the levels of psychosocial factors (PSF) of the cardiovascular risk (CVR) in young men and women in gender dimension (on the model of Tyumen).

Material and methods. An epidemiological cross-sectional study was conducted on a representative sample of the Tyumen population among men (n=1000, response 85,0%) and women (n=1000, response 70,3%) of 25-64 years old; 25,0% in each life decade. Data were obtained from young people aged 25-34 and 35-44 years old compared with a standardized age value (25-64 years). The PSF examination was carried out according to the algorithms of the WHO MONICA-Psychosocial Program.

Results. Among young open urban population, the prevalence of moderate levels of depression and life exhaustion, a high level of hostility, moderate level of personal anxiety in men and a high level of personal anxiety in women was observed. In men of 25-34 years, compared with the general population values, the highest prevalence of the personal anxiety moderate level and hostility high level was revealed. There were high personal anxiety, depression and hostility levels among young women. In the gender dimension, young women were characterized by a significantly higher prevalence of high levels of CVR PSF: personal anxiety, depression, hostility, life exhaustion, moderate levels of life exhaustion, men — moderate levels of personal anxiety and hostility.

Conclusion. The data obtained should be useful for formation of preventive cardiology programs on the basis of PSF assessing, starting from a young age.

Key words: epidemiological study, young age, gender differences, psychosocial risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Akimova E. V. ORCID: 0000-0002-9961-5616, Akimov M. Y. ORCID: 0000-0003-1016-7560, Gakova E. I. ORCID: 0000-0002-0255-697X, Kayumova M. M. ORCID: 0000-0001-5326-119X, Gafarov V. V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606.

Received: 18/03-2019

Revision Received: 04/04-2019

Accepted: 23/04-2019

For citation: Akimova E. V., Akimov M. Y., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Psychosocial risk factors among young people of medium urban Siberian city: a gender aspect (according to a cross-sectional epidemiological study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):13–18. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2245

Ahead of print: Akimova E. V., Akimov M. Y., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Levels of psychosocial risk factors among young people in an open population of a mid-urbanized Siberian city: a gender aspect (according to a cross-sectional epidemiological study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2245

BP — враждебность, Д — депрессия, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛТ — личностная тревожность, ПСФ — психосоциальные факторы, СП — стандартизованный по возрасту показатель, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Введение

Одной из составляющих психосоциальных факторов (ПСФ) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обозначенных в Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике как факторы психоэмоционального напряжения, являются такие характеристики личности, как личностная тревожность (ЛТ), депрессия (Д), враждебность (ВР) или агрессия, тип личности D, жизненное истощение (ЖИ) [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов, эмоциональный стресс может провоцировать различные поражения сердечно-сосудистой системы. Острый эмоциональный стресс вызывает такие нарушения системы кровообращения, как инфаркт миокарда, гипертонический криз, инсульт, внезапная сердечная смерть. Хроническое течение эмоционального стресса или частые повторные эпизоды эмоциональных стресс-реакций также играют существенную роль в патогенезе ССЗ [2-7]. В научной литературе показано, что актуальным, с точки зрения рисков ССЗ, является изучение распространенно-

сти ПСФ не только с гендерных позиций, но и с учетом демографических тенденций к росту распространенности кардиоваскулярной патологии в молодых возрастных категориях [8, 9].

Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований показал востребованность изучения ПСФ в молодом возрасте, поскольку эта возрастная категория является приоритетной в среднесрочной оценке трудовых ресурсов в регионе. В то же время, своевременная коррекция общественного здоровья в молодом возрасте с позиции влияния на ПСФ обусловлена доказанной концепцией, согласно которой ПСФ являются ведущими в иерархии факторов риска (ФР) ССЗ [8, 9]. По мнению многих авторов, влияние ПСФ на развитие ССЗ опосредовано через соматические и поведенческие ФР, модификация которых является наиболее эффективной у молодых [9, 10]. Гендерные особенности соматических и поведенческих ФР ССЗ в отношении ПСФ являются еще более значительными, что определяет необходимость изучения ПСФ, а тем самым, и возможностей изменения

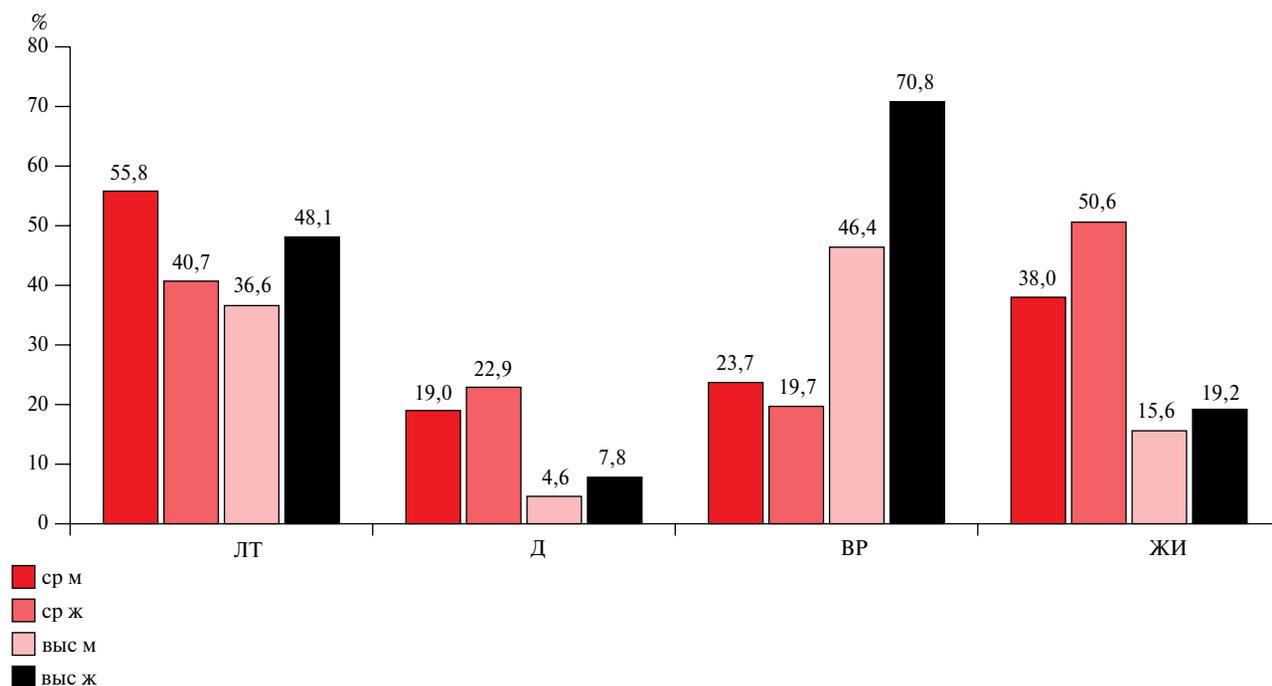


Рис. 1 Распространенность ПСФ в открытой городской популяции 25-64 лет — СП, %. Примечание: ср — средние уровни ПСФ, выс — высокие уровни ПСФ, м — мужчины, ж — женщины.

эпидемиологической ситуации по ССЗ в регионе [11, 12].

Цель исследования — определить уровни ПСФ риска ССЗ у мужчин и женщин молодого возраста в гендерном аспекте (на модели г. Тюмень).

Материал и методы

Кросс-секционное исследование было проведено на репрезентативной выборке населения г. Тюмени среди мужчин (скрининг 2010г, n=1000, отклик 85,0%) и женщин (скрининг 2015г, n=1000, отклик 70,3%) 25-64 лет, по 25,0% в каждой поло-возрастной декаде жизни. В аналитический массив вошли результаты, полученные на лицах молодого возраста 25-34 и 35-44 лет сравнительно со стандартизованным по возрасту показателем (СП) в диапазоне 25-64 лет.

Исследование ПСФ проводили в рамках кардиологического скрининга по алгоритмам программы ВОЗ МОНИКА-психосоциальная — MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Sybstudy) [11].

Для оценки Д, ВР, ЖИ использовался тест MOPSY. ЛТ определяли по шкале самооценки Спилбергера. Выраженность ПСФ оценивалась как низкая, средняя и высокая.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка материала проводилась с применением базового пакета прикладных программ по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0. Стандартизация данных по возрасту выполнена прямым методом стандартизации с использованием повозрастной

структуры городского населения 25-64 лет РФ. Для оценки статистически значимых различий показателей между группами использовался критерий Пирсона (χ^2). Статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Результаты

Стандартизованные по возрасту показатели распространенности ПСФ в открытой городской популяции представлены на рисунке 1. Наибольшая распространенность средних уровней в общей популяции 25-64 лет определялись у мужчин по ЛТ (55,8%) и женщин — по ЖИ (50,6%), наибольшая распространенность высоких уровней — у мужчин (46,6%) и женщин (70,8%) в отношении ВР (рисунок 1).

На рисунках 2 и 3 показана распространенность ПСФ у лиц разного пола в возрастных категориях 25-34 и 35-44 лет.

В отношении распространенности ЛТ в младшей возрастной группе у мужчин преобладал средний уровень над высоким — 62,1% vs 28,8% ($p < 0,001$), у женщин, напротив, преимущественно выявлялся высокий уровень тревоги относительно ее среднего уровня — 36,9% vs 50,8% ($p < 0,05$) (рисунок 2). В возрасте 35-44 лет средний уровень ЛТ над высоким преобладал у мужчин — 60,1% vs 33,8% ($p < 0,001$), у женщин показатели среднего и высокого уровней тревоги были практически одинаковыми (рисунок 3). Вместе с тем, сравнительно с СП, распространенность среднего уровня ЛТ у мужчин 25-34 лет была существенно выше — 62,1% vs 55,8% ($p < 0,05$), у женщин, напротив, несколько ниже, однако статистически значимых различий по среднему уровню

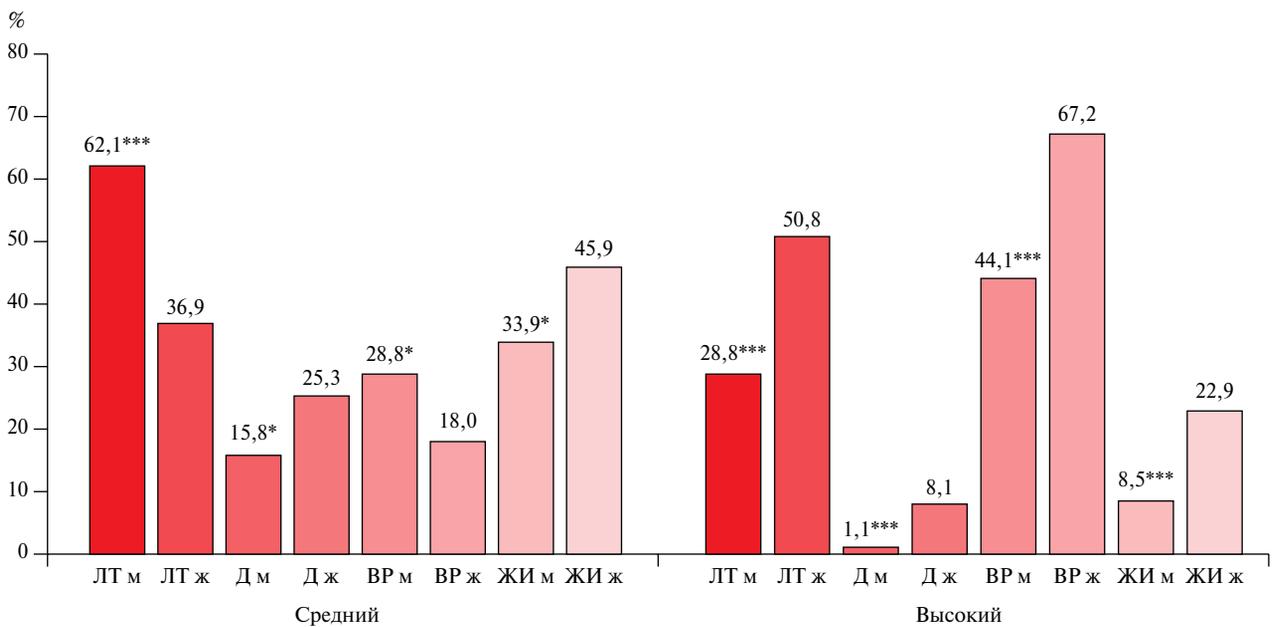


Рис. 2 Распространенность ПСФ в возрастной категории 25-34 лет в гендерном аспекте, %.

Примечание: мужчины 25-34 лет (n=177), женщины 25-34 лет (n=122), м — мужчины, ж — женщины, * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

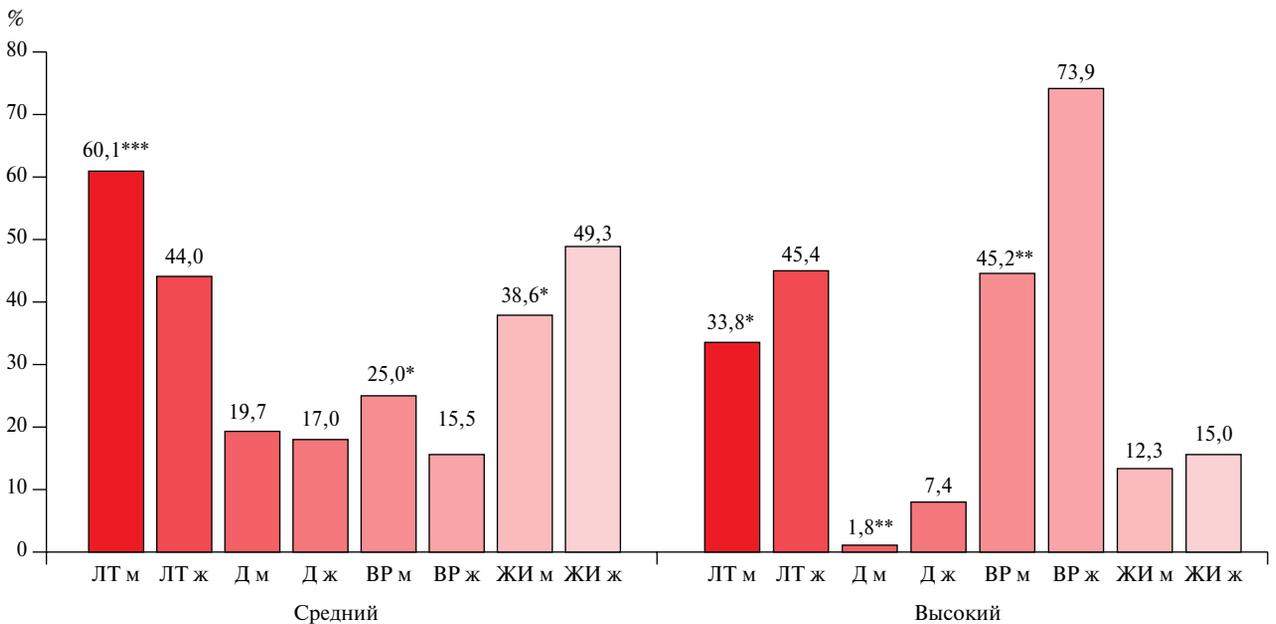


Рис. 3 Распространенность ПСФ в возрастной категории 35-44 лет в гендерном аспекте, %.

Примечание: мужчины 35-44 лет (n=228), женщины 35-44 лет (n=207), м — мужчины, ж — женщины, * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

ЛТ с СП у женщин не определялось. Распространенность высокого уровня ЛТ у мужчин 25-34 лет по сравнению с СП была существенно ниже — 28,8% vs 36,6% (p<0,05), у женщин, напротив, отмечалась статистически незначимая тенденция к росту ЛТ в младшей возрастной группе сравнительно с СП — 50,8% vs 48,1%, p>0,05) (рисунок 2). Средние и высокие уровни ЛТ в возрастной категории 35-44 лет у мужчин и женщин сравнительно с СП существенно не различались (рисунок 3). В возрастной группе 25-34 лет как в отношении высокого, так и среднего уровней ЛТ имели место гендерные различия —

более высокая распространенность среднего уровня ЛТ у мужчин — 62,1% vs 36,9% (p<0,001) и высокого уровня ЛТ у женщин — 28,8% vs 50,8% (p<0,001) (рисунок 2). Аналогично с младшей возрастной категорией в возрасте 35-44 лет гендерные различия были выявлены как в отношении высокого, так и среднего уровней ЛТ — более высокая распространенность среднего уровня ЛТ у мужчин — 60,1% vs 44,0% (p<0,001) и высокого уровня ЛТ у женщин — 33,8% vs 45,4% (p<0,05) (рисунок 3).

В обеих возрастных категориях по распространенности Д у мужчин и женщин существенно прео-

обладали средние уровни Д над высокими их уровнями. Со СП статистически значимые различия в возрастных категориях 25-34 и 35-44 лет были установлены только у мужчин по высокому уровню Д, где они были существенно ниже по сравнению с аналогичным показателем в популяции в целом (рисунки 2, 3). Гендерные различия в возрастной группе 25-34 лет определялись как в отношении высокого — 1,1% vs 8,1% ($p < 0,01$), так и среднего — 15,8% vs 25,3% ($p < 0,05$) уровней Д, в обоих случаях более высокие показатели отмечались у женщин (рисунок 2). Гендерные различия с наиболее высоким показателем в возрасте 35-44 лет определялись по высокому уровню Д — 1,8% vs 7,4%, $p < 0,01$ (рисунок 3).

В обеих возрастных группах у мужчин и женщин существенно преобладал высокий уровень ВР относительно среднего ее уровня. Со СП статистически значимых различий как по среднему, так и по высокому уровням ВР у лиц обоего пола в возрастных категориях не выявлялось. Гендерные различия в возрасте 25-34 и 35-44 лет определялись как в отношении высокого, так и среднего уровня ВР, однако в первом случае показатель был существенно выше у женщин, во втором случае, по среднему уровню — у мужчин (рисунки 2, 3).

По распространенности ЖИ в обеих группах молодого возраста у мужчин и женщин выявлялась статистически значимая тенденция к увеличению среднего уровня ЖИ над высоким его уровнем. По сравнению со СП общей популяции существенно более низкие значения определялись только у мужчин по снижению высокого уровня ЖИ в возрасте 25-34 лет — 8,5% vs 15,6% ($p < 0,01$), тогда как высокий уровень ЖИ у женщин, а также средние уровни ЖИ у мужчин и женщин младшей возрастной группы были сопоставимыми со СП. По аналогии с младшей возрастной группой, существенные различия со СП определялись только у мужчин по высокому уровню ЖИ — 12,3% vs 15,6% ($p < 0,05$) (рисунки 2, 3). Гендерные различия в возрастной группе 25-34 лет имели место как в отношении высокого — 8,5% vs 22,9% ($p < 0,001$), так и среднего — 33,9% vs 45,9% ($p < 0,05$) уровней ЖИ, причем в обоих случаях более высокое значение показателей определялось у женщин (рисунок 2). В возрастной группе 35-44 лет гендерные различия определялись по среднему уровню ЖИ с приоритетом у женщин — 38,6% vs 49,3% ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Обсуждение

Вопрос о ПСФ и их влиянии на риск развития ССЗ относится к числу наиболее сложных, поскольку он связан с ключевыми аспектами жизни людей, условиями их труда, образа жизни [1, 11-13]. Последствиями хронического социального стресса являются многочисленные заболевания, так называемые болезни цивилизации, или болезни адаптации (по Селье) [10]. Результаты эпидемиологического исследования [5],

проведенного с участием 221677 человек из Австралии, показали, что может существовать определенная связь между расстройством психики и повышенным риском сердечного приступа и инсульта. Эти результаты также подтвердили необходимость будущих исследований, посвященных основным механизмам, связывающим психологическое расстройство с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В соответствии с настоящими результатами выступают и данные исследования тюменской популяции, касающегося изучения соматических ФР ишемической болезни сердца (ИБС) во взаимосвязи с факторами психоэмоционального напряжения. Среди мужчин молодого возраста при наличии соматических ФР ИБС преобладали средние и высокие уровни ПСФ, что подтверждает необходимость будущих исследований, посвященных основным механизмам, связывающим психологические расстройства с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [14].

Результаты проведенного исследования относительно распространенности ПСФ в гендерном аспекте согласуются с мировыми показателями, имея при этом определенные особенности частоты их диагностики у лиц молодого возраста тюменской популяции. Значительная распространенность высоких уровней ПСФ у женщин молодого возраста, а также существенно более высокая распространенность ВР среди молодых мужчин, ЛТ, Д, ВР среди молодых женщин относительно СП представляются весьма негативными, учитывая значимость высоких уровней ПСФ в расчете относительного риска развития ССЗ в популяциях [15].

Целесообразность изучения преимущественно высоких уровней ПСФ обоснована результатами крупных эпидемиологических исследований, полученных в конце прошлого века в отношении риска развития ИБС и ее фатальных исходов.

Была показана связь между высоким уровнем ЛТ и риском развития ИБС. Наблюдение за когортой, состоящей из 1869 мужчин, не имеющих в анамнезе ИБС, проводилось в течение 32 лет. За период наблюдения было зарегистрировано 402 случая развития ИБС, у мужчин с высоким уровнем ЛТ риск развития фатальной ИБС повышался в 2,3 раза, риск внезапной коронарной смерти — в 5,7 раз [16].

По результатам 4-летнего исследования, включавшего в себя ~3 тыс. человек в возрасте 55-85 лет с диагнозом ИБС и группу лиц, не страдающих ИБС, было установлено, что у больных ИБС риск развития коронарной смерти тем выше, чем более выражена Д: при малой выраженности Д риск коронарной смерти увеличивался в 1,6 раза, при выраженной Д — в 3 раза [17].

В финском исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study в течение 9-ти лет изучали связь между ВР и повышением риска смерти и забо-

леваемости острым инфарктом миокарда (ИМ) у 2125 мужчин 42-60 лет. У мужчин с ВР в самом высоком квартиле риск сердечно-сосудистой смерти был выше в ~3 раза по сравнению с мужчинами с ВР в нижнем квартиле. Риск развития ИМ среди мужчин с ВР повышался в 2,18 раза [18].

Установлено, что ЖИ связано с ИМ и предшествует его развитию. ЖИ — относительно кратковременный предшественник ИМ, что наглядно было продемонстрировано в Rotterdam Civil Servants Study с участием 3877 изначально здоровых мужчин. Мужчины, у которых наблюдалось ЖИ в течение контрольного периода, имели в 2 раза большую вероятность развития ИМ. Эта предиктивная оценка была наиболее очевидна в течение первого года исследования (RR=10,05), чем в последующие 2 (RR=10,05), 3 года (RR=10,05) и в течение 4-х лет (RR=10,05) [19]. Следовательно, ЖИ является эпизодическим, а не хроническим ФР сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, ориентируясь на результаты мировых исследований, необходимо отметить зна-

чительную востребованность полученных данных при формировании научно-обоснованных профилактических программ, построенных с применением новых технологий дифференцированного приоритетного воздействия на уровни ПСФ, начиная с молодого возраста [1].

Заключение

Среди лиц молодого возраста открытой городской популяции установлено преобладание у мужчин — высокого уровня ВР, у женщин — высокого уровня ЛТ.

В гендерном аспекте женщины молодого возраста характеризовались существенно большей распространенностью высоких уровней ПСФ — ЛТ, Д, ВР, ЖИ. Относительно средних уровней ПСФ установлено преобладание ЖИ у женщин, ЛТ и ВР — у мужчин.

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

Литература/References

- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- Voikov VS, Tofilo AP. Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(7):105-11. (In Russ.) Волков В. С., Тофило А. П. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9(7):105-11.
- Stauber S, Schmid JP, Saner H, et al. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease. Behav Med. 2013;39(4):122-8. doi:10.1080/08964289.
- Nabi HJ, Chastang F, Lefèvre T, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. Hypertension. 2011;57:710-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164061.
- Jackson CA, Sudlow CLM, Mishra GD. Psychological Distress and Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the 45 and Up Study. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2018;11:e004500. doi:10.1161/circoutcomes.117.004500.
- Kayumova MM, Akimova EV, Gafarov VV, et al. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. Russ J Cardiol. 2014;(8):68-72. (In Russ.) Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В. и др. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):68-72. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
- Akimova EV, Akimov MYu, Gakova EI, et al. Association between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25-64-year-old-men. Ter Arkh. 2017;1:28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И. и др. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25-64 лет. Терапевтический архив. 2017;1:28-31. doi:10.17116/terarkh201789128-31.
- Hoekstra T, Barbosa-leiker C, Twisk JW. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Stress Health. 2013;29(5):392-400. doi:10.1002/smi.2485.
- Mamedov MN. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. International Heart and Vascular Disease Journal. 2018;19(6):32-7. (In Russ.) Мамедов М. Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;19(6):32-7. doi:10.15829/2311-1623-6-18.
- Berkman N, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Internal Med. 2011;155:97-107. doi:10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005.
- Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender peculiarities of the risk of cardiovascular diseases in a population with symptoms of depression in Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program). Terapevticheskiy arkhiv. 2017;9(89):60-7. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с симптомами депрессии в Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). Терапевтический архив. 2017;9(89):60-7. doi:10.17116/terarkh201789960-67.
- Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):28-31. (In Russ.) Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):28-31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленикова Г. Я., Оганов Р. Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
- Kayumova MM, Gorbunova TY, Gakova EI, et al. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease. Vrach. 2018;4:40-3. (In Russ.) Каюмова М. М., Горбунова Т. Ю., Гакова Е. И. и др. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин. Врач. 2018;4:40-3. doi:10.29296/25877305-2018-04-07.
- Blomstedt Y, Norberg M, Stenlund H, et al. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990-2006. BMJ Open. 2015;5(12):e009651. doi:10.1136/bmjopen-2015-009651.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation. 1994;90:2225-9. doi:10.1161/01.cir.90.5.2225.
- Lovallo WR, Gerin W. Psychophysiological Reactivity: Mechanisms and Pathways to Cardiovascular Disease. Psychosom Med. 2003;65(1):36-45. doi:10.1097/01.psy.0000033128.44101.c1.
- Evrson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, et al. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors. Am J Epidemiol. 1997;146:142-52. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009245.
- Appels A, Schouten E. Burnout as a risk factor for coronary heart disease. Behav Med. 1991;17:53-9. doi:10.1080/08964289.1991.9935158.

Реклассификации риска у пациентов, впервые обратившихся к врачу с неосложненной артериальной гипертензией

Камышова Т. В.¹, Сарычева А. А.², Саргсян В. Д.¹, Сафарян А. С.¹, Небиеридзе Д. В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Цель. Оценка изменения структуры сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), впервые обратившихся к врачу с учетом поражений органов-мишеней (ПОМ), выявленных при дополнительном обследовании.

Материал и методы. В исследование включены 300 мужчин и женщин 40-65 лет с впервые диагностированной АГ. Всем пациентам проводили общий врачебный осмотр с расспросом о жалобах, сбор анамнеза, направленный на выявление факторов риска; антропометрическое обследование; офисное измерение артериального давления, биохимическое исследование крови; определяли риск по шкале SCORE. Дополнительное обследование включало эхокардиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение микроальбуминурии с целью выявления ПОМ. На основании полученных результатов определяли риск с учетом наличия ПОМ.

Результаты. Исследование показало, что ПОМ встречались у пациентов с различным ССР по шкале SCORE. В группах высокого риска (ВР) и очень высокого риска распространенность ПОМ составила 96,51% и 98,08%, соответственно. Обращает на себя внимание высокая распространенность ПОМ в группе умеренного риска (УР) — 73,08%. ПОМ также встречались и в группе низкого риска (НР) — 18,75%. Полученные данные существенно изменили структуру пациентов по ССР. Количество пациентов НР уменьшилось с 10,32% до 8,67%. Количество пациентов очень высокого риска не изменилось. Основные изменения коснулись пациентов, составивших груп-

пы УР и ВР: количество пациентов УР уменьшилось на 31,66%, вместе с тем увеличилось количество пациентов, имеющих ВР на 36,7%. У 62,96% пациентов НР и УР происходит увеличение ССР, а структура пациентов по ССР меняется в сторону увеличения пациентов ВР.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности создания нового стандарта обследования пациентов с неосложненной АГ, впервые обратившихся на прием к врачу в первичном звене здравоохранения, направленного на активную диагностику субклинического ПОМ, являющегося важнейшим элементом определения группы ССР, а, следовательно, выработки адекватной тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, риск по шкале SCORE, поражение органов-мишеней, реклассификация риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 16/09-2019

Рецензия получена 01/10-2019

Принята к публикации 02/10-2019



Для цитирования: Камышова Т. В., Сарычева А. А., Саргсян В. Д., Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В. Реклассификации риска у пациентов, впервые обратившихся к врачу с неосложненной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):19–25
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-19-25

Risk reclassification in patients first contacting a doctor with uncomplicated hypertension

Kamyshova T. V.¹, Sarycheva A. A.², Sargsyan V. D.¹, Safaryan A. S.¹, Nebieridze D. V.¹

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; ²Clinical Hospital № 1, Administration of the President of the Russian Federation. Moscow, Russia

Aim. To assess the changes of SCORE cardiovascular risk (CVR) in patients with hypertension (HTN) who first seek medical help taking into account target organ damage (TOD).

Material and methods. The study included 300 men and women 40–65 years old with newly diagnosed HTN. All patients underwent a general physical examination, complaints and medical history taking with identifying risk factors; anthropometric examination; office blood pressure measurement; biochemical blood test; risk was determined on a SCORE scale. In order to identify TOD, echocardiography, duplex scanning of the brachiocephalic arteries, determination of

microalbuminuria was conducted. Based on the results obtained, risk was determined taking into account the TOD.

Results. The study showed that TOD was found in patients with different CVR status. In high-risk (HR) and very HR groups, the prevalence of TOD was 96,51% and 98,08%, respectively. Noteworthy is the high prevalence of TOD in the moderate risk (MR) group — 73,08%. TOD was also found in the low-risk (LR) group — 18,75%. The data obtained significantly changed the pattern of patients by CVR. The number of LR patients decreased from 10,32% to 8,67%. The number of very HR patients has not changed. The main changes were recorded

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tkamyshova@gnicpm.ru, tvk35@mail.ru

Тел.: +7 (926) 209-90-09

[Камышова Т. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-1241-7116, Сарычева А. А. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-6019-1142, Саргсян В. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3793-7369, Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164].

in MR and HR groups: the number of MR patients decreased by 31,66%, while the number of HR patients increased by 36,7%. In 62,96% of LR and MR patients, there was CVR increase, and CVR pattern changed in HR patients increase.

Conclusion. The results of the study show the expediency of creating a new standard for examining patients with uncomplicated hypertension who first seek medical help in the primary health care. This standard must be aimed to active diagnosis of subclinical TOD, which is an important element in determining of CVR group, and, consequently, developing adequate management strategy.

Key words: hypertension, SCORE, target organ damage, risk reclassification.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Kamyshova T.V. ORCID: 0000-0002-1241-7116, Sarycheva A.A. ORCID: 0000-0001-6019-1142, Sargsyan V.D. ORCID: 0000-0003-3793-7369, Safaryan A.S. ORCID: 0000-0002-6104-8388, Nebieridze D.V. ORCID: 0000-0002-5265-3164.

Received 16/09-2019

Revision Received 01/10-2019

Accepted 02/10-2019

For citation: Kamyshova T.V., Sarycheva A.A., Sargsyan V.D., Safaryan A.S., Nebieridze D.V. Risk reclassification in patients first contacting a doctor with uncomplicated hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):19–25. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-19-25

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВР — высокий риск, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, НР — низкий риск, ОВР — очень высокий риск, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, УР — умеренный риск, ФР — фактор риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Результаты эпидемиологических исследований последних десятилетий уверенно продемонстрировали наличие независимой и непрерывной взаимосвязи повышенного уровня артериального давления (АД) с увеличением риска развития отдельных сердечно-сосудистых событий: геморрагического и ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий, а также терминальной почечной недостаточности [1]. В современном обществе распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди взрослого населения очень высока и варьирует от 30% до 45% [2]. На основании офисных значений АД было установлено, что число больных АГ в мире к 2015г составило 1,13 млрд человек, и продолжает расти [3]. Распространенность АГ в России по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) составляет 44% [4]. Таким образом, АГ продолжает оставаться основной модифицируемой причиной сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире [2, 5]. В связи с этим, основой эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений является своевременное выявление лиц с АГ и их лечение.

АГ редко возникает изолированно и обычно ассоциирована с другими факторами риска (ФР), такими как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, курение и ожирение [6, 7]. По результатам ряда российских эпидемиологических исследований у больных АГ имеется, как правило, не один, а несколько ФР [8]. Сочетание метаболических ФР оказывает потенцирующий эффект на сердечно-сосудистый риск (ССР) [9]. Тактика ведения пациентов с АГ зависит от уровня ССР. Поэтому расчет суммарного ССР является крайне

важным для выбора адекватной стратегии ведения пациента.

Существует большое число шкал для оценки ССР, большинство из которых позволяют оценить 10-летний риск. С 2003г Европейские рекомендации по профилактике ССЗ предлагают использовать шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая позволяет оценить 10-летний риск развития первого фатального события, ассоциированного с атеросклерозом, в зависимости от возраста, пола, статуса курения, уровня общего холестерина (ОХС) и систолического АД. Однако необходимо принимать во внимание, что шкала SCORE учитывает не все параметры, необходимые для правильной оценки ССР, в частности поражение органов-мишеней (ПОМ), наличие любого из которых определяет группу высокого риска (ВР), что требует немедленного медикаментозного вмешательства в виде комбинированной терапии. Шкала SCORE не учитывает наличие таких маркеров субклинического ПОМ, как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ), микроальбуминурию (МАУ). Вместе с тем, согласно результатам ряда российских и зарубежных исследований, при активном обследовании пациентов с АГ различные ПОМ и их сочетания все чаще определяются в отсутствие каких-либо клинических проявлений [10-13]. Наличие ПОМ увеличивает ССР, причем при поражении нескольких органов риск возрастает в большей степени [14]. Таким образом, необходимость выявления ПОМ обусловлена тем, что она позволяет определить пациентов ВР и очень высокого риска (ОВР), которые в иных случаях будут отнесены к неверной, более низкой, категории риска по шкале SCORE.

Следует отметить, что влияние ПОМ на изменение классификации риска по шкале SCORE пока не установлено, а исследования в этой области крайне немногочисленны [10, 15, 16]. В связи с этим, основной целью данного исследования являлась оценка изменения структуры риска по шкале SCORE у больных АГ, впервые обратившихся к врачу с учетом ПОМ, выявленных при дополнительном обследовании.

Материал и методы

В исследование были включены 300 пациентов, мужчин и женщин в возрасте 40–65 лет с устойчивым повышением АД (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), которые впервые обратились на прием к врачу в амбулаторное звено, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, и ранее не получавших лечения по поводу АГ. В исследование не включали пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, клинического атеросклероза любой локализации, с пороками сердца, аутоиммунными, эндокринными, психическими, онкологическими и другими хроническими заболеваниями.

Всем пациентам ($n=300$) проводили общий врачебный осмотр с расспросом о жалобах, сбор анамнеза, направленный на выявление ФР, проводилась оценка статуса курения, изучалась физическая активность пациента, изучались данные о наследственности. Опрос включал изучение длительности анамнеза повышения АД. Пациентам проводилось антропометрическое исследование, офисное измерение АД. Статус курения, расценивался как наличие курения в настоящем времени — выкуривание хотя бы 1 сигареты ежедневно. Отягощенный семейный анамнез: выявление случаев ССЗ (инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт) у родственников первой линии — у женщин <65 лет, у мужчин <55 лет. Оценка физической активности: расценивалась как низкая, если пациент имел уровень физической активности ниже рекомендуемой — аэробные нагрузки: ходьба, бег, плавание, катание на велосипеде, занятия в фитнесе >30 – 40 мин ежедневно — 7 сут./нед., т.е. 3,5–5 ч/нед. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², за абдоминальное ожирение принимали значение окружности талии ≥ 102 см у мужчин, и ≥ 88 см у женщин. Диагноз АГ устанавливали при повышении АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. при офисном и АД $\geq 135/95$ мм рт.ст. при домашнем измерении, не менее чем трехкратном измерении АД на обеих руках, АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. подтверждалось не менее чем при двукратном обращении к врачу. Показатели домашнего измерения АД учитывались на основании дневников самоконтроля АД.

Биохимическое исследование крови включало определение глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролитов, ОХС, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Дислипидемия определялась при превышении значений — ОХС $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл), и/или ЛНП $>3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), и/или ЛВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $<1,2$ ммоль/л для женщин и/или ТГ $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Повышенный уровень глюкозы расценивался как глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ – $6,9$ ммоль/л (102–125 мг/дл).

На основании полученных данных о возрасте, поле, статусе курения, уровне АД и ОХС определялся риск ССЗ

по шкале SCORE. Согласно стратификации риска, риск $<1\%$ считался низким (НР), от 1% до 5% — умеренный (УР), от 5% до 10% — ВР и $\geq 10\%$ — ОВР.

После оценки риска по шкале SCORE с целью выявления ПОМ всем пациентам была проведена эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение МАУ. Для диагностики ГЛЖ рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИМ-МЛЖ): ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин, >95 г/м² у женщин. За увеличение толщины КИМ сонной артерии принимались значения $>0,9$ мм. Наличие АСБ определяли при значениях КИМ $>1,5$ мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением толщины КИМ в прилежащих участках сонной артерии. Наличие МАУ диагностировали при значениях 30–300 мг/л.

По результатам комплексного обследования величину риска рассчитывали по методу стратификации, основанному на “Фремингемской модели”, реклассифицировали риск с учетом наличия ПОМ.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) и Microsoft Office Excel 2010. Были применены описательная статистика, методы параметрической и непараметрической статистики. Для характеристики качественных переменных данные представлены в виде долей (%). При определении статистической значимости различных величин и сравнения двух исследуемых групп использовали t-критерий Стьюдента (для значений с нормальным распределением) и непараметрический метод — тест U-критерий Манна-Уитни.

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

Результаты

В исследование были включены 189 (63,0%) мужчин и 111 (37,0%) женщин. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не отличался, и составил $53,29 \pm 5,83$ года, медиана (Ме) возраста — 54 года. Согласно полученным результатам, наиболее часто впервые обращаются к врачу по поводу повышения АД пациенты в возрасте 50–59 лет. Основная масса пациентов обращается в течение первых пяти лет от момента повышения АД, но 24,75% пациентов впервые приходят к врачу спустя пять лет от начала подъемов АД. Длительность анамнеза повышенных цифр АД в среднем составила $3,65 \pm 0,75$ лет. Среднее значение систолического АД у всех обследованных составило $155,28 \pm 9,40$ мм рт.ст., средний уровень диастолического АД — $96,06 \pm 12,35$ мм рт.ст.

Распространенность основных ФР представлена на рисунке 1. Статус курения встречался у 113 (37,66%) пациентов, из них больше половины мужчин — 85 (75,22%) и 28 (24,78%) женщин. Среди пациентов, имеющих статус некурящих, 11 (3,67%)

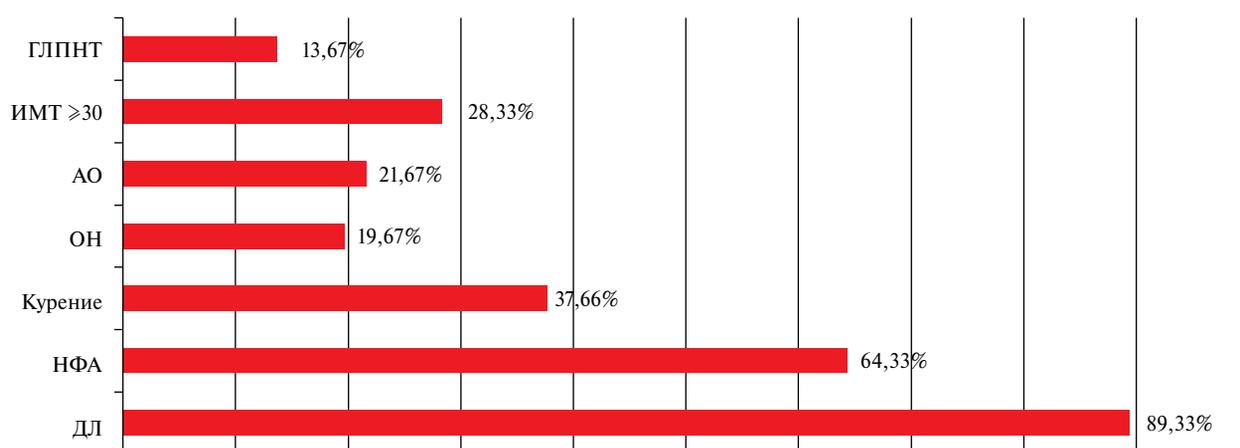


Рис. 1 Частота основных ФР у исследуемых пациентов.

Примечание: ДЛ — дислипидемия, НФА — низкая физическая активность, ОН — отягощен наследственностью, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ ≥30 (ожирение), ГЛПНТ — глюкоза плазмы натощак — 5,6-6,9 ммоль/л.

Таблица 1

Основная характеристика пациентов с различной степенью риска по шкале SCORE

Показатель	НР (n=32)	УР (n=130)	ВР (n=86)	ОВР (n=52)
Возраст, годы	46,31 (±3,5)	52,14 (±5,67)	54,66 (±6,66)	57,90 (±3,81)
Мужчины, n (%)	2 (6,25%)	68 (52,31%)	74 (86,05%)	49 (94,23%)
Женщины, n (%)	30 (93,75%)	62 (47,69%)	12 (13,95%)	3 (5,77%)
ср. САД, мм рт.ст.	152,66 (±5,95)	152,73 (±7,24)	156,04 (±10,41)	162,02 (±10,72)
ср. ДАД, мм рт.ст.	94,58 (±13,55)	94,16 (±12,76)	98,37 (±11,15)	97,95 (±11,83)
Статус курения, n (%)	4 (12,50%)	36 (27,70%)	37 (43,02%)	38 (73,08%)
ОХС >4,9 ммоль/л, n (%)	22 (68,75%)	112 (86,15%)	81 (94,18%)	47 (90,38%)
ЛНП >3,0 ммоль/л, n (%)	17 (53,13%)	114 (87,69%)	80 (93,02%)	48 (92,31%)
ОН, n (%)	4 (12,50%)	29 (22,3%)	20 (23,3%)	9 (17,3%)
ИМТ ≥25 и <30 кг/м ² , n (%)	24 (75%)	75 (57,7%)	51 (59,3%)	25 (48,7%)
ИМТ ≥30, n (%)	6 (18,75%)	34 (26,15%)	28 (32,56%)	18 (34,6%)
НФА, n (%)	15 (46,88%)	79 (60,77%)	49 (56,98%)	32 (61,54%)
ОХС, ммоль/л	5,65 (±0,75)	5,97 (±0,82)	6,32 (±0,99)	6,35 (±0,80)
ЛНП, ммоль/л	4,07 (±1,12)	4,01 (±0,91)	4,27 (±0,98)	4,39 (±0,93)
ЛВП, ммоль/л	1,07 (±0,41)	1,08 (±0,29)	1,16 (±0,58)	1,12 (±0,72)
ТГ, ммоль/л	2,65 (±1,30)	3,05 (±1,37)	3,18 (±1,71)	2,93 (±1,59)
Суммарный риск SCORE	0,61 (±0,23)	2,79 (±1,17)	7,02 (±1,55)	14,07 (±3,85)

Примечание: НФА — низкая физическая активность, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ОН — отягощённая наследственность.

пациентов относятся к категории бывшие курильщики, т.е. отказавшиеся от сигарет более чем за год до начала исследования. Отягощенный семейный анамнез имеют 59 (19,67%) человек. Низкая физическая активность присуща более чем половине исследуемых — 193 (64,33%) пациента. На момент включения в исследование 87 (45,08%) пациентов на вопросы о двигательной активности ответили, что ведут малоподвижный образ жизни — домофис-дом. Среднее значение ИМТ составило 28,61±3,91. ИМТ ≥25 кг/м² имела большая часть пациентов — 263 (87,67%) человека. Различная степень ожирения наблюдалась у 85 (28,33%) пациентов. Ожирение I степени имело место у 57 (19%), ожирение II степени у 23 (7,67%) пациентов. Ожи-

рение III степени было у 8 (2,67%) пациентов. Абдоминальное ожирение наблюдалось у 65 (21,67%) пациентов. Среднее значение окружности талии составило 93,33±13,07 см. Изучение липидного профиля показало, что дислипидемию имели 268 (89,33%) пациентов. Среднее значение ОХС — 6,10±0,89 ммоль/л, ЛНП — 4,17±0,97 ммоль/л, ЛВП — 1,11 ммоль/л, ТГ — 3,02±2,27 ммоль/л.

Таким образом, наиболее распространенным ФР является дислипидемия — 89,34%, достаточно часто встречаются низкая физическая активность — 64,33%, ожирение — 28,33% и курение — 37,66%. Следует отметить, что у >90% пациентов присутствовал хотя бы один ФР. Большинство больных имели различные сочетания ФР.

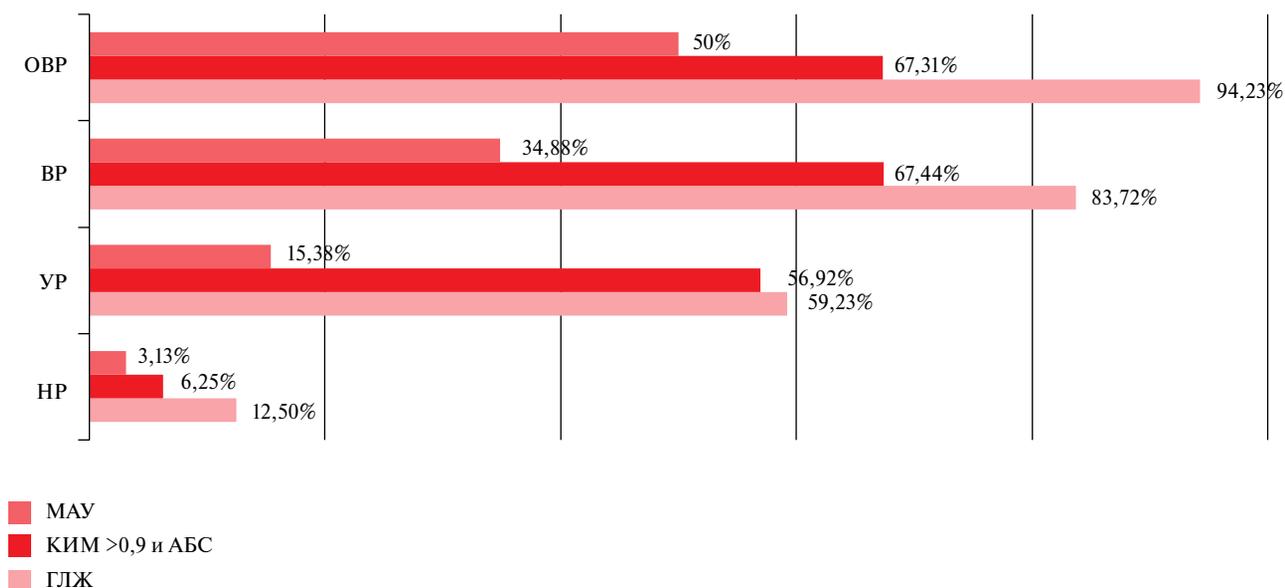


Рис. 2 Частота ПОМ у пациентов с различной степенью риска по шкале SCORE.

На основании результатов обследования всем пациентам был рассчитан десятилетний ССР по шкале SCORE. Среднее значение показателя ССР составило $5,72 \pm 4,79$. Наиболее многочисленную группу составили пациенты с УР — 130 (43,33%) человек, наименьшее число пациентов имели НР — 32 (10,67%) пациента. Пациенты ВР и ОВР составили 86 (28,67%) и 52 (17,33%), соответственно. Основная характеристика пациентов с различной степенью риска по шкале SCORE представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводилось однократно комплексное обследование с целью выявления ПОМ, оценивались такие показатели как ГЛЖ, КИМ, наличие АСБ, МАУ. Частота ПОМ у пациентов с различной степенью риска по шкале SCORE представлена на рисунке 2.

По итогам обследования ГЛЖ встречалась достаточно часто, и была выявлена у 202 (67,33%) пациентов. Среднее значение ИММЛЖ составило $112,98 \pm 9,74$ г/м². Среди пациентов НР ГЛЖ встречалась у 12,51%, УР у 59,23%. В группах ВР и ОВР ГЛЖ была обнаружена у 83,72% и 94,23% пациентов, соответственно. Распространенность ГЛЖ была достоверно выше в группе УР по сравнению с группой НР, в группах ВР и ОВР достоверно выше, чем в группе УР. У пациентов ВР и ОВР распространенность ГЛЖ достоверно не отличалась. Кроме ГЛЖ оценивалось наличие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) (Е/А <1). ДДЛЖ у исследуемых пациентов имела место в 53,52% случаев (n=159). У пациентов с НР ДДЛЖ была выявлена у 40,65% (n=13), имеющих УР — 49,23% (n=64). У пациентов ВР ДДЛЖ встречалась у 54 пациентов, что составило 62,79%. В группе ОВР ДДЛЖ отмечена у 28 (53,85%) пациентов.

Согласно данным дуплексного сканирования сонных артерий увеличение толщины КИМ было обнаружено у 139 (46,33%) обследованных. У пациентов ВР и ОВР увеличение толщины КИМ >0,9 мм обнаружено одинаково часто — 55,81% (n=48) и 55,77% (n=29), соответственно. При сравнении пациентов ВР и ОВР с пациентами УР, где распространенность увеличения толщины КИМ составила 43,85%, достоверных различий также не получено. Статистически значимая разница (p<0,001) имела место при сравнении с группой НР, где увеличение толщины КИМ >0,9 мм встречалось в 15,6% случаев. АСБ были выявлены у 104 (34,67%) человек. Наиболее часто АСБ встречались у пациентов ОВР — 46,15% (n=24), наименее часто у пациентов НР — 6,25% (n=2) (p<0,001). Распространенность АСБ в группах УР, ВР и ОВР достоверно не отличалась — 37,69%, 34,89%, и 46,15%, соответственно.

Исследование МАУ показало, что среди всех обследованных МАУ отмечено у 76 (25,33%) пациентов. Среднее значение показателя составило $17,06 \pm 12,89$ мг/л. Достоверно чаще МАУ встречалась у пациентов ОВР — 26 (50%) по сравнению с пациентами НР — 1 (3,13%) и УР — 20 (15,38%) (p<0,001). Также достоверны различия между группами УР и ВР — 30 (34,88%) и 26 (50%), соответственно. Достоверная разница между группами ВР и ОВР отсутствовала.

Таким образом, у пациентов с АГ, впервые обратившихся на прием к врачу, часто выявляются различные ПОМ: ГЛЖ — 67,33%, утолщение КИМ сонных артерий — 46,33%, АСБ в сонных артериях — 34,67%, МАУ — 25,33%. Следует отметить, что значительная часть пациентов имела различные сочетания ПОМ.

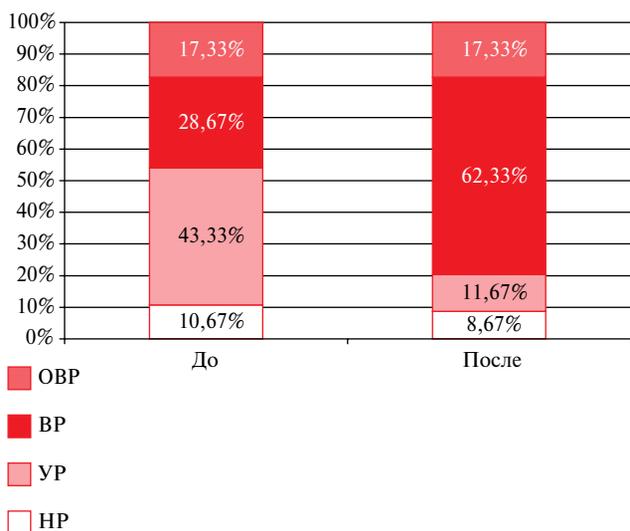


Рис. 3 Структура пациентов по ССР до и после комплексного обследования.

Исследование показало, что ПОМ встречались у пациентов с различным ССР по шкале SCORE. В группах ВР и ОВР распространенность ПОМ приблизилась к 100%, и составила 96,51% и 98,08%, соответственно. Обращает на себя внимание высокая распространенность ПОМ в группе УР — 73,08%. ПОМ также встречались и в группе НР — 18,75%.

С учетом выявленных ПОМ, была проведена стратификация риска, основанная на “Фремингемской модели”. Согласно расчетам, группа НР составила 8,67%, группа УР — 11,67%, группа ВР — 62,33%, группа ОВР — 17,33%. Полученные данные существенно изменили структуру пациентов по ССР. Структура ССР пациентов до и после комплексного обследования представлена на рисунке 3. Количество пациентов НР уменьшилось с 10,32% (n=32) до 8,67% (n=26), но различия статистически недостоверны. Количество пациентов ОВР не изменилось. Основные изменения коснулись пациентов из групп УР и ВР: количество пациентов УР уменьшилось на 31,66% (p<0,001), вместе с тем увеличилось количество пациентов, имеющих ВР на 36,7% (p<0,001).

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую распространенность ПОМ и их сочетаний, а также наличие множественных ФР у пациентов, впервые обратившихся на прием к врачу с устойчивой АГ, не имеющих клинических проявлений атеросклероза. Среди обнаруженных ПОМ наиболее часто имели место ГЛЖ и утолщение КИМ, в меньшей степени диагностировались АСБ в сонных артериях и МАУ. Как указывалось ранее, именно наличие любого ПОМ относит пациента к группе более ВР по шкале SCORE (УР вместо НР или ВР вместо УР) [16]. В одном из европейских исследований при пер-

воначальном распределении пациентов 17,7% и 81,3% с НР и УР, соответственно, этот риск изменился после проведения дополнительного обследования (эхокардиография и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий): 11,1% — НР, 35,7% — УР и 53,2% — ВР [10]. Согласно полученным данным, проведенный комплекс обследований, включающий эхокардиографию, дуплексное сканирование магистральных артерий и определение МАУ, значительно изменил структуру риска пациентов по ССР. Частота ПОМ в группе НР составила 18,8%, в группе УР — 73,1%. В связи с этим, количество пациентов НР уменьшилось на 1,65%, количество пациентов УР уменьшилось на 31,66%, увеличилось количество пациентов, имеющих ВР, на 36,66%. С учетом того, что количество пациентов ОВР осталось прежним, структура риска в значительной степени поменялась за счет изменения соотношения пациентов в группах УР и ВР. Важно отметить, что группа УР по шкале SCORE составила чуть менее половины (43,3%), включенных в исследование пациентов.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что после проведения полноценного обследования у пациентов с АГ, впервые обратившихся к врачу, без клинических проявлений атеросклероза, которые по шкале SCORE отнесены к НР и УР, более чем в половине случаев (62,96%) происходит увеличение ССР, а структура пациентов по ССР меняется в сторону увеличения пациентов ВР; при условии комплексного обследования большинство пациентов являются пациентами с ВР. Иными словами, большая часть пациентов требует немедленного назначения комбинированной терапии, без дополнительных исследований эти пациенты не получают своевременного лечения, и наблюдение за ними будет осуществляться не так, как это необходимо. Поэтому в современных национальных и европейских рекомендациях по лечению АГ очень важное значение придается выявлению субклинического ПОМ, как одного из основных факторов, определяющих тактику ведения и индивидуальный прогноз пациента [17-19].

Необходимо отметить, что в реальной клинической практике имеет место недостаточная выявляемость основных ФР и ПОМ у пациентов с АГ, о чем свидетельствуют данные национального регистра [20]. Причинами недостаточной объективизации ССР могут являться ограниченное время приема врача терапевта первичного звена, недостаточное ресурсное обеспечение поликлиник, инертность самих врачей. Согласно проведенному ранее опросу, >95% врачей ответили, что проводят оценку риска пациентов с АГ с использованием шкалы SCORE. Однако анализ амбулаторных карт показал, что указание на группу риска пациента содержится лишь в 3% карт. Одной из наиболее важных причин недооценки ССР является тот

факт, что в настоящее время в практическом здравоохранении отсутствует общепринятый алгоритм скринингового обследования пациентов с впервые установленным диагнозом АГ, направленный на выявление субклинического ПОМ.

Заключение

Недооценка ССР у пациентов с впервые установленным диагнозом АГ приводит к неправильной стратегии ведения пациента, недостижению целевых значений АД и липидного профиля, и тем самым к неэффективной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Результаты представлен-

ного исследования свидетельствуют о целесообразности создания нового стандарта обследования пациентов с неосложненной АГ, впервые обратившихся на прием к врачу в первичном звене здравоохранения, направленного на активную диагностику субклинического ПОМ, являющегося важнейшим элементом определения группы ССР, а, следовательно, и выработке адекватной тактики ведения с целью снижения ССЗ и смертности.

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

Литература/References

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. on Behalf of Study participants. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologija*. 2014;10:4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143-52. doi:10.1093/eurheartj/ehr080.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al., REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. Prevention of cardiovascular diseases. Guide Moscow, 2009. Ser. The library specialist. *Cardiology*. p. 211. (In Russ.) Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство. Москва, 2009. Сер. Библиотека врача-специалиста. *Кардиология*. Стр. 211. ISBN 978-5-9704-1110-0.
- Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, et al. The indispensable conditions or the prevention of cardiovascular and other non-infectious diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):4-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., Колтунов И.Е. и др. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):4-9.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9. doi:10.1056/NEJMoa1012848.
- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 2002;20:1307-14. doi:10.1097/00004872-200207000-00017.
- Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1727-41. doi:10.1097/HJH.0000000000001396.
- Gavrilova NE, Metelskaya SA, Boitsov SA. The Value of duplex scanning of the carotid arteries in the early detection of coronary atherosclerosis. *Preventive medicine*. 2013;16(6):85-9. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская С.А., Бойцов С.А. Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):85-9.
- Zhernakova YuV, Sharipova GK, Chazova IE. The risk of development of the lesions in the target organs of te patients presenting with arterial hypertension and the different number of the components of metabolic syndrome. *Systemic hypertension*. 2014;11(1):40-4. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с разным числом компонентов метаболического синдрома. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):40-4. doi:10.26442/2075-082X_11.1.40-44.
- Greve SV, Blicher MK, Sehested T, et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens*. 2015;33:1563-70. doi:10.1097/HJH.0000000000000584.
- Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
- Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30:1056-64. doi:10.1097/HJH.0b013e3283525715.
- Diagnostics and treatment of hypertension. Russian recommendations V revision. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;1(10):3-30. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотр. *Кардиологический вестник*. 2015;1(10):3-30.
- 2013 ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- 2018 ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Posnenkova OM, Kiselev AP, Gridnev VI, et al. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4-11. (In Russ.) Посненкова О.М., Киселев А.П., Гріднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-4-11.

Влияние статуса вегетативной регуляции сердечного ритма на течение постинфарктного периода и кардиореабилитацию

Душина Е.В., Лукьянова М.В., Барменкова Ю.А., Томашевская Л.С., Олейников В.Э.
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Пенза, Россия

Цель. Изучить влияние показателей variability сердечного ритма, регистрировавшихся в острую стадию инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) на прогноз, а также лабораторные и функциональные маркеры развития сердечной недостаточности.

Материал и методы. В исследование включены 199 человек. Группа сравнения состояла из 79 здоровых добровольцев, и была необходима для определения норм параметров variability сердечного ритма. 120 больным на 7-9 сут., 24-ю и 48-ю нед. ИМ[↑]ST проводили суточную 12-канальную регистрацию электрокардиограммы с оценкой временных параметров variability ритма сердца. В те же периоды выполнялись анализы крови на мозговой натрийуретический пептид (BNP) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ), каждые 12 нед. наблюдения оценивалась дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, а также качество жизни с помощью Миннесотского и Сиэтловского вопросников.

Результаты. В зависимости от значений variability ритма на 7-9 сут. все больные ИМ[↑]ST были разделены на 2 группы: группа «С» с преобладанием симпатических влияний и пациенты со сбалансированной нейрогуморальной импульсацией — группа «Н». У пациентов группы «Н» выявлено двукратное снижение BNP к 24 нед. и последующим визитам. В группе «С» уровень BNP оставался высоким на всем протяжении периода наблюдения. Уровень hs-СРБ нормализовался уже к 24 нед. наблюдения у всех пациентов. Толерантность к физической нагрузке в группе «С» изначально была ниже, чем у пациентов группы «Н», однако к 48-й нед. дистанция ходьбы постепенно сравнялась в обеих группах. Частота регистрации пробежек желудочковой тахикардии, качество жизни по данным вопросников между группами статистически не отличались. Риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов в группе «С» значительно превышал таковой в группе «Н».

Заключение. Усиленная симпатическая активность у пациентов на 7-9 сут. ИМ[↑]ST ассоциировалась с повышением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий, а также отрицательно сказывалась на динамике лабораторных маркеров развития и прогрессирования сердечной недостаточности — BNP и hs-СРБ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, суточное мониторирование электрокардиограммы, variability сердечного ритма, кардиореабилитация, высокочувствительный С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования» договор № 574, от 12.01.2017г.

Поступила 18/07-2019

Рецензия получена 09/08-2019

Принята к публикации 28/08-2019



Для цитирования: Душина Е. В., Лукьянова М. В., Барменкова Ю. А., Томашевская Л. С., Олейников В. Э. Влияние статуса вегетативной регуляции сердечного ритма на течение постинфарктного периода и кардиореабилитацию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):26–32

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-26-32

Influence of status of heart rate autonomic control on the course of the post-infarction period and cardiac rehabilitation

Dushina E. V., Lukyanova M. V., Barmenkova Yu. A., Tomashevskaya L. S., Oleinikov V. E.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. To study the effect of heart rate variability parameters recorded in the acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) on the prognosis; to study laboratory and functional markers of heart failure.

Material and methods. The study included 199 people. The comparison group of 79 healthy volunteers was necessary to determine the normal ranges of heart rate variability. One hundred and twenty patients on the 7th-9th day, the 24th and the 48th week of STEMI underwent a 12-lead Holter monitoring with an assessment of time parameters of heart rate

variability. In the same periods, blood tests for brain natriuretic peptide (BNP) and highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were performed every 12 weeks. Observations evaluated the distance in the 6-min walk test, as well as the quality of life using the Minnesota and Seattle questionnaires.

Results. Depending on the values of heart rate variability on the 7th-9th day, all patients with STEMI were divided into 2 groups: group “S” — with a sympathetic predominance, group “N” — with balanced neurohumoral

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dushina-elena@bk.ru, v.oleynikof@gmail.com

Тел.: +7 (937) 425-55-18, +7 (902) 203-31-40

[Душина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры «Терапия» Медицинского института, ORCID: 0000-0001-9925-2096, Лукьянова М. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-2080-2639, Барменкова Ю. А. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-5111-6247, Томашевская Л. С. — студентка лечебного факультета Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4814-7269, Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-7463-9259].

effects. We revealed twofold BNP decrease in group “H” patients by 24th week and subsequent visits. In group “S” patients, BNP levels remained high throughout the observation period. The level of hs-CRP returned to normal range by 24th week of observation in all patients. Tolerance to physical activity in group “S” was initially lower than in patients of group “H”, but by the 48th week the walking distance gradually became equal in both groups. The prevalence of ventricular tachycardia and the quality of life between groups did not statistically differ. The risk of recurrent cardiovascular events and deaths in group “S” was significantly higher than that in group “H”.

Conclusion. Enhanced sympathetic activity on the 7th-9th day of STEMI was associated with an increased risk of recurrent cardiovascular events, and also adversely affected changes of heart failure laboratory markers — BNP and hs-CRP.

Key words: acute ST-segment elevation myocardial infarction, Holter monitoring, heart rate variability, cardiac rehabilitation, highly sensitive C-reactive protein, cerebral natriuretic peptide.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the project part of the state assignment in scientific field of the Ministry of Education and

Science of the Russian Federation “New technologies for the systematic use of two-dimensional spot tracking in patients with acute myocardial infarction based on mathematical modeling”, agreement № 574, dated 12.01.2017.

Dushina E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Lukyanova M. V. ORCID: 0000-0002-2080-2639, Barmenkova Yu. A. ORCID: 0000-0001-5111-6247, Tomashevskaya L. S. ORCID: 0000-0002-4814-7269, Oleinikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259.

Received 18/07-2019

Revision Received 09/08-2019

Accepted 28/08-2019

For citation: Dushina E. V., Lukyanova M. V., Barmenkova Yu. A., Tomashevskaya L. S., Oleinikov V. E. Influence of status of heart rate autonomic control on the course of the post-infarction period and cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):26–32. (In Russ.)

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-26-32

АГ — артериальная гипертензия, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВСП — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КА — коронарная артерия, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, hs-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, pNN50 — процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс, rMSSD — корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR, SDANN — среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин, SDNN — стандартное отклонение средних величин RR-интервалов, SDNNi — среднее значение стандартных отклонений RR за 5-минутные отрезки записи.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называют эпидемией XXI века. В течение последних десятилетий они продолжают оставаться ведущей причиной смерти населения развитых стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России на долю болезней системы кровообращения приходится ~56% всех смертельных исходов, причем лидирующее место (26%) занимает ишемическая болезнь сердца. Безусловно, пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST), требуют особых усилий для восстановления оптимального физического и психологического статуса, улучшения качества жизни, повышения комплаенса и модификации факторов риска, предотвращения рецидивов и осложнений заболевания [1]. Несмотря на “активный” подход к этой категории пациентов, имеющиеся реабилитационные механизмы не совершенны, т.к. смертность при ИМ остается высокой. Предлагаем взглянуть на систему кардиореабилитации с позиций оценки вариабельности сердечного ритма (ВСП). Известно, что ИМ[↑]ST приводит к выраженному снижению ВСП за счет угнетения активности парасимпатической составляющей регуляции сердечного ритма, а частичное восстановление вегетативной импульсации наблюдается лишь к 6 мес. постинфарктного периода [2]. Низкая ВСП, проявляющаяся снижением временных и спектральных характеристик, ассоциирована с увеличением риска

общей смертности, развитием и быстрым прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. Тогда как адекватная физическая активность уже на ранних этапах ИМ позволяет модулировать регуляцию сердечного ритма: повысить относительный вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, при этом характеристики ВСП могут служить мерой контроля качества реабилитационного процесса [5]. В настоящее время в отличие от предшествующих концепций реабилитации кардиологических больных [6], располагаем мощным прогностическим механизмом в виде ВСП, который уже на ранних сроках ИМ позволяет предсказать реабилитационный потенциал пациента в зависимости от состояния вегетативной нервной системы.

Цель работы состояла в анализе показателей ВСП, зарегистрировавшихся в острую стадию ИМ[↑]ST, и оценке их влияния на прогноз и качество жизни, а также лабораторные и функциональные маркеры развития ХСН.

Материал и методы

Включены 199 человек: 79 здоровых лиц (группа сравнения) и 120 больных ИМ[↑]ST — 107 (89,2%) мужчин и 13 (10,8%) женщин в возрасте 52 (47; 58,5) года. Критерии включения: возраст от 35 до 65 лет; ИМ[↑]ST, подтвержденный по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и повышению уровня тропонина I; гемодинамически значимый стеноз (>50%) только инфаркт-связанной коронар-

ной артерии (КА). Критерии исключения: повторный и рецидивирующий ИМ; стеноз других КА >50% и/или ствола левой КА >30%; блокады ножек пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости с увеличением продолжительности комплекса QRS >100 мс; не синусовый ритм, в т.ч. наличие искусственного водителя ритма; сахарный диабет (СД) 1 типа и СД 2 типа, требующий назначения инсулина; тяжелые сопутствующие заболевания.

Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом, а все больные перед началом обследования подписывали информированное согласие.

У 85% включенных индексное событие стало клиническим дебютом ишемической болезни сердца, лишь 18 человек отмечали боли ангинозного характера ранее. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 72 пациентов, при этом только 12 (10%) из них принимали антигипертензивные препараты регулярно. По результатам анализа основных факторов риска установлено, что 47 (39%) человек имели отягощенную наследственность, а 76 (63%) были табакозависимыми.

Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнена 75 больным через 2 (1; 4,3) ч от начала болевого синдрома; в последующем проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием КА потребовалось 74 из них. Первичному ЧКВ подверглись 44 пациента. Среднее время от развития ангинозного приступа до восстановления кровотока по пораженной КА составило 5,75 (3,3; 11,6) ч.

Группа сравнения из 79 здоровых добровольцев в возрасте 48 (44,5; 56) лет — 61 (77,2%) мужчины и 18 (22,8%) женщин, не имевших ССЗ и других состояний, влияющих на ВСП, была необходима для определения нормальных значений параметров ВСП. Группы больных и здоровых лиц были сопоставимы по возрасту и полу.

За время стационарного лечения пациенты принимали: двойную антитромбоцитарную терапию (99%), статины (100%), бета-адреноблокаторы (85%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (72%), блокаторы кальциевых каналов (7%), нитраты (25%), диуретики (14%), антиаритмические препараты (4%).

Суточное мониторирование 12-канальной ЭКГ выполнялось на 7-9 сут., 24-ю и 48-ю нед. с помощью программного комплекса холтеровского анализа "Astrocard" (ЗАО "Медитек", Россия, Москва). Оценивали следующие временные параметры ВСП за сут.: SDNN (стандартное отклонение средних величин RR-интервалов), SDANN (среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин), SDNNi (среднее значение стандартных отклонений RR за 5-минутные от-

резки записи), rMSSD (корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR), pNN50 (процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс).

Динамика лабораторных маркеров прогрессирования ХСН определялась на основании результатов анализа крови на BNP и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ) (референсные значения: <100 пг/мл и <3 мг/мл, соответственно) на 7-9 сут., 24-ю и 48-ю нед. после ИМ↑ST. Толерантность к физической нагрузке оценивалась каждые 12 нед. наблюдения по данным теста с 6-минутной ходьбой. Качество жизни анализировалось с помощью Миннесотского и Сизтловского вопросников на 7-9 сут., 12-ю, 24-ю, 36-ю, 48-ю нед. наблюдения.

В качестве end-points регистрировали случаи повторных ИМ, смерть от ССЗ, проведение кардиохирургических вмешательств, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации ХСН.

Для оценки приверженности пациентов к лечению использовали шкалу Мориски-Грина. Больные отвечали на вопросы шкалы на 7-9-е сут., 12, 24, 36 и 48-й нед. после ИМ↑ST. Лица, набравшие 4 балла, считались комплаентными, 3 балла — недостаточно приверженными терапии, ≤2 балла — неприверженными получаемому лечению.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью Statistica 10.0. При нормальном распределении результаты указывали в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Количественные признаки, имеющие асимметричное распределение, представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Описание статистической значимости различий проводилось с использованием статистических критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона. При множественном сравнении показателей пользовались однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Достижение конечных точек оценивали методом Каплана-Мейера, при сравнении групп применяли двувыворочный анализ с использованием критерия Гехана-Вилкоксона. Также при сравнении групп использовали отношение рисков (ОР) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве порога статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Период наблюдения составил 48 нед., исследование в полном объеме закончили 114 (95%) человек. Один больной умер на 16 сут. ИМ↑ST от разрыва миокарда и гемотампонады. Второй летальный исход зарегистрирован на 42 нед. наблюдения от отека легких. Четыре человека не смогли приехать в исследовательский центр по разным причинам, однако с ними поддерживались телефонные контакты.

С целью изучения влияния тонуса вегетативной регуляции ритма на 7-9 сут. ИМ↑ST на клиническое течение постинфарктного периода и прогноз больных в зависимости от значений временных показателей ВСП были выделены группы пациентов: с нормальной ВСП "Н" — $n=55$ и повышенным симпатическим тонусом "С" — $n=65$, у которых не менее трех параметров ВСП были снижены. За верхнюю и нижнюю границы нормальной ВСП

Таблица 1

Временные параметры ВСП в группе контроля ($n=79$)

Параметр	Среднее значение	5 процентиль	95 процентиль
SDNN, мс	142	108	176
SDNNi, мс	59	37	81
SDANN, мс	138	88	188
rMSSD, мс	34	19	49
pNN50, %	7,9	3,4	12,4

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп больных с различным статусом ВСР (n=120)

Признак	Группа "Н" (n=55)	Группа "С" (n=65)
Возраст, годы	50,7 (39,6; 61,77)	53,6 (44,6; 62,9)
Мужчины, n (%)	50 (90,9%)	57 (87,7)
Женщины, n (%)	5 (9,1%)	8 (12,3%)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 (22,6; 32)	27,5 (22,4; 32,6)
"Боль-ТЛТ", ч	2 (1; 4,9)	2 (1; 3,3)
"Боль-ЧКВ", ч	6 (3,5; 14,3)	5,8 (3,3; 10,2)
АГ, n (%)	31 (56,4%)	41 (63,1%)
СД, n (%)	2 (3,6%)	4 (6,2%)
Отягощенная наследственность, n (%)	22 (40%)	25 (38,4%)
Табакозависимость, n (%)	39 (70,9%)	37 (56,9%)
ИАПФ/АРА	40 (72,7%)	46 (70,8%)
Бета-адреноблокаторы	44 (80%)	58 (89,2%)
Антиагреганты	54 (98,2%)	64 (98,5%)
Антитромбоцитарные	55 (100%)	64 (98,5%)
Статины	55 (100%)	65 (100%)
Диуретики	6 (10,9%)	11 (16,9%)
Пролонгированные нитраты	13 (23,6%)	17 (26,2%)
Блокаторы кальциевых каналов	3 (5,5%)	5 (7,7%)

принимались 5 и 95 процентиля распределения параметров ВСР в группе сравнения (n=79), состоящей из здоровых лиц (таблица 1).

Выделенные группы не отличались по антропометрическим характеристикам, срокам проведения ТЛТ и ЧКВ, получаемому лечению (таблица 2).

По данным оценки результатов шкалы Мориски-Грина, приверженность пациентов лечению оставалась достаточно высокой на протяжении всего времени наблюдения. Процент комплаентных больных составил 87-95% в группе "Н" и 85-94% в группе "С", при этом достоверных межгрупповых отличий зарегистрировано не было.

Пробежки желудочковой тахикардии выявлены у 6 (9,2%) лиц группы "С", 5 (9%) — группы "Н".

Эволюцию значений BNP в группах с различным вегетативным статусом демонстрирует рисунок 1. Начальный уровень BNP в группах "Н" и "С" достоверно не отличался. В группе "Н" отмечалось снижение концентрации BNP уже к 24 нед. на 56,8% (p=0,0001), а ко времени окончания исследования на 55,8% (p=0,0001). В группе "С" уровень лабораторного маркера развития и прогрессирования ХСН оставался высоким на протяжении 48-недельного обследования и преобладал над таковым в группе "Н" на 24 нед. обследования на 83,4 пг/мл (p=0,03).

В ходе анализа динамики уровня hs-СРБ установлена тенденция к его снижению во всех исследуемых группах (рисунок 2).

Толерантность к физической нагрузке на 12-й нед. у пациентов группы "С" была ниже, чем в группе "Н" — 472 (95% ДИ 443-501) vs 503 (95%

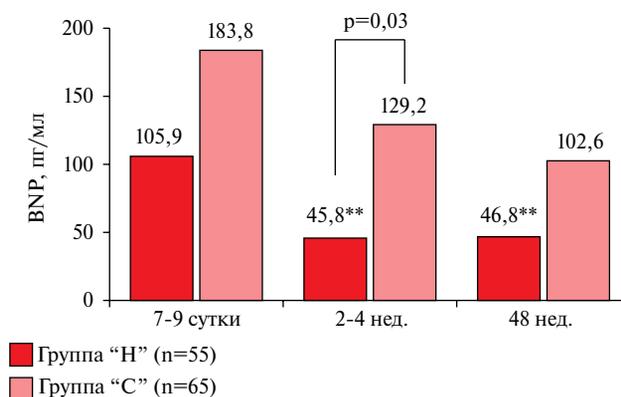


Рис. 1 Динамика уровня BNP в группах.

Примечание: ** — p<0,001 — достоверные отличия между значениями показателей на 7-9 сут. с последующими визитами.

ДИ 475-531) метров (p=0,04), однако к 48-й нед. дистанция пройденного расстояния в обеих группах сравнялась, составив 518 (95% ДИ 486-549) и 512 (95% ДИ 486-538) метров, соответственно.

Качество жизни больных в постинфарктном периоде по данным Миннесотского и Сизтловского вопросников достоверно в группах не отличалось.

За 48-недельный период наблюдения у пациентов группы "С" развились следующие события: два смертельных исхода по причине острой сердечной недостаточности, два случая нефатального ИМ, 5-и больным проведено хирургическое вмешательство (пластика аневризмы и маммарокоронарное шунтирование), четырем пациентам выполнено повторное ЧКВ, 9 человек госпитализированы по поводу

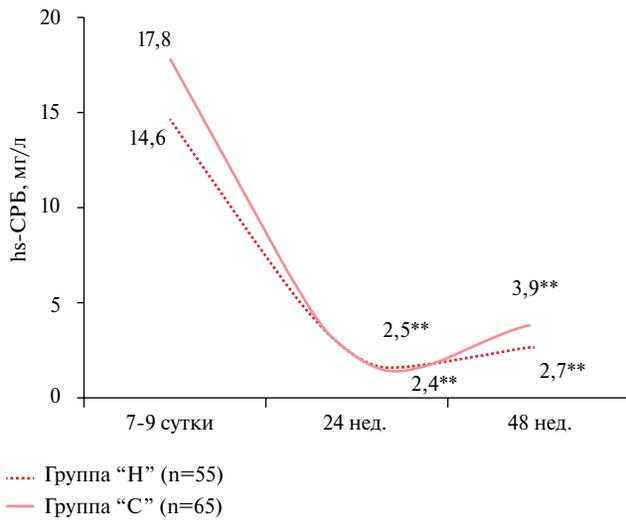


Рис. 2 Динамика уровня hs-СРБ в группах.
Примечание: ** — $p < 0,001$ — достоверные отличия между значениями показателей на 7-9 сут. с последующими визитами.

нестабильной стенокардии, а у двоих — успешно купирован приступ сердечной астмы. В группе “Н” отмечено только три случая прогрессирующей стенокардии в постинфарктном периоде и одному пациенту было выполнено повторное ЧКВ в связи с окклюзией стента.

Анализ достижения конечных точек установил значимое расхождение кривых выживаемости уже к 28 нед. постинфарктного периода: в группе “С” — 14 (21,5%) случаев vs 3 (5,5%) событий в группе “Н” ($p=0,02$) (рисунок 3). К 48 нед. частота кардиальных событий составила 20 (30,8%) vs 4 (7,3%) в соответствующих группах ($p=0,001$). Таким образом, риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов в группе “С” значительно превышал таковой в группе “Н” — $OR=4,23$ (95% ДИ 1,54-11,64).

Обсуждение

Доказано, что снижение вагусных воздействий на сердце в острой фазе ИМ ассоциируется с развитием электрической нестабильности миокарда и неблагоприятными исходами [7]. Гиперсимпатикотония и механизмы аритмогенеза определенным образом взаимосвязаны. В результате мозаичной дегенерации в периинфарктной зоне происходит неравномерное распределение нервных окончаний: симпатические волокна располагаются преимущественно эпикардиально по ходу ветвления КА, а большая часть парасимпатических волокон ниже уровня атриоventрикулярного соединения сосредоточена в субэндокардиальном слое [8]. Становится очевидным, что именно парасимпатические нервные окончания в большей степени подвергаются ишемическому повреждению. По истечении полугода с момента развития ИМ происходит частичное восстановление вегетативной

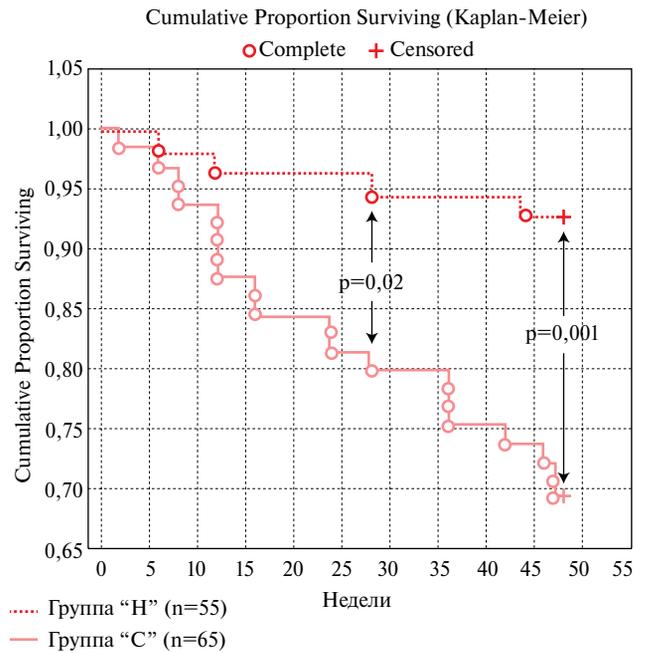


Рис. 3 Достижение конечных точек пациентами.

импульсации, при этом низкие значения ВСР ассоциированы с увеличением риска общей смертности и прогрессированием ХСН [9].

Представляется интересным изучение прогностической значимости маркеров фиброза и биомеханического напряжения. Наиболее изученными и значимыми из всех биохимических маркеров, играющих роль в стратификации риска развития осложнений ИМ, в первую очередь следует выделить hs-СРБ и BNP [10, 11]. Воспаление в интимае сосудистой стенки играет ведущую роль на всех этапах атерогенеза. Известно, что повышение концентрации hs-СРБ связано с высоким риском развития острого сосудистого события, а при уже существующем заболевании — с неблагоприятным прогнозом. Вероятно, это можно связать с прокоагулянтной активностью hs-СРБ. Высокая концентрация hs-СРБ связана с дополнительным повышением риска рестенозов КА и повторных эпизодов ишемических событий после ЧКВ [10].

В выделенных группах на 7-9 сут. ИМ значения hs-СРБ превышали референсные в несколько раз (>12 мг/л) и между собой достоверно не отличались. Рядом авторов выявлено наличие связи высокого уровня hs-СРБ (>10 мг/л) с частотой развития коронарных событий у лиц после имплантации стентов [9]. Причиной повышения этого маркера помимо острого ишемического повреждения сердечной мышцы, ассоциированного с массивным выбросом воспалительных медиаторов, является также дополнительная механическая травматизация покрышки бляшки и эндотелия КА стентом [10]. К 24 нед. наблюдения у всех пациентов отмечалась нормализация уровня hs-СРБ. Описаны наблюдения о более

благоприятном прогнозе в отдаленном постинфарктном периоде у лиц с исходно низкими либо нормализованными в ранние сроки (к концу третьей нед.) значениями hs-СРБ [10]. Вероятно, это можно связать с прокоагулянтной активностью hs-СРБ. Так увеличение hs-СРБ связано с дополнительным повышением риска рестенозов КА и повторных эпизодов ишемических событий после ЧКВ.

Установлено, что высокая концентрация BNP у больных острым коронарным синдромом связана с ростом риска смерти от всех причин в 4 раза [11]. По результатам нескольких независимых исследований: TIMI ПВ (Thrombolysis in Myocardial Infarction ПВ Trial), OPUS-TIMI-16 (The Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes), GUSTO-IV (Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries), FRISC II (The Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease II trial), определение уровня BNP позволяет прогнозировать исход у пациентов с острым коронарным синдромом как в первые сут, так и через год после события, независимо от стратегии лечения [12]. Натрийуретические пептиды снижают симпатическую иннервацию сосудов, влияя на барорецепторную активность и снижая выход катехоламинов из пресинаптических щелей, при этом активируя парасимпатическую активность вегетативной нервной системы. Однако указанные влияния BNP характерны для стабильного течения ХСН. В настоящем исследовании у пациентов с гиперсимпатикотонией значения BNP изначально были максимальны — 183,8 (119,9; 221,3) пг/мл, и на всем протяжении периода наблюдения не было отмечено достоверной динамики снижения показателя. Именно у этой категории пациентов имелось большинство фатальных и неблагоприятных событий в отдаленном постинфарктном периоде. Лучшие результаты получены у пациентов с нормальными вегетативными влияниями: выявлено практически двукратное снижение BNP к 24 нед. и последующим визитам. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для групп “Н” и “С” отчетливо расходятся после 28 нед. и продолжают расходиться на всем протяжении годового наблюдения. Риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов в группе “С” значительно превышал таковой в группе “Н” — ОР=4,23 (95% ДИ 1,54–11,64).

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИМ обусловлено как угнетением систолической функции, так и тонусом периферического сосудистого звена, и оба этих компонента регулируются вегетативными влияниями. Исходя из показателей теста с 6-минутной ходьбой, большинство пациентов соответствовали I-II ФК ХСН. При оценке дистанции ходьбы на разных сроках наблюдения — 12, 24, 36 и 48 нед. после ИМ, установлено, что пациенты

группы “Н” проходили большее расстояние во время теста с 6-и минутной ходьбой на 12 нед. наблюдения — 503 (95% ДИ 475–531) метра, по сравнению с группой “С” — 472 (95% ДИ 443–501) метра ($p<0,05$), тогда как к завершению годового наблюдения межгрупповые различия при интерпретации теста с физической нагрузкой нивелированы. Следовательно, преобладание симпатических влияний снижает реабилитационный потенциал, и определяет более длительный период адаптации пациента к физическим нагрузкам.

По частоте регистрации пробежек желудочковой тахикардии группы статистически не отличалась: 6 (9,2%) случаев в группе “С” и 5 (9,1%) — в группе “Н”. Вероятно, это обусловлено тем, что в основе возникновения этого нарушения ритма могут принимать участие разные механизмы — повышенный эктопический автоматизм или триггерная активность.

Заключение

При оценке прогноза у больных ИМ традиционно принято определять систолическую функцию левого желудочка. Между тем, процессы ремоделирования и фиброза миокарда опосредованы вегетативными и гуморальными влияниями на работу сердца. Активация симпатического звена вегетативной нервной системы у пациентов на 7–9 сут. ИМ↑ST ухудшает течения постинфарктного периода: повышает риск развития повторных сердечно-сосудистых событий, определяет отрицательную динамику лабораторных маркеров развития и прогрессирования ХСН, способствует более длительному периоду адаптации пациента к физической нагрузке. Полученные в ходе настоящего исследования результаты указывают на то, что анализ ВСП существенно расширяет возможности дифференцированного подхода к программе реабилитации пациентов, особенно раннего периода ИМ↑ST. Коррекция вегетативного статуса у больных ИМ↑ST, которая достигается с помощью комплекса кардиореабилитационных мероприятий, помогает снизить частоту отдаленных осложнений, и повышает эффективность вторичной профилактики ИМ.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ “Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования” договор № 574, от 12.01.2017г.

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

Литература/References

1. Arutyunov GP. Cardiac rehabilitation. M.: MEDpressinform, 2013. p. 336. (In Russ.) Арутюнов Г.П. Кардиореабилитация. М.: МЕДпрессинформ, 2013. p. 336. ISBN 978-5-98322-884-9.
2. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2014;35:1642-51. doi:10.1093/eurheartj/ehu176.
3. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Failure*. 2012;14:1410-19. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
4. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):55-96. doi:10.1111/anec.12447.
5. Efremushkin GG, Efremushkina AA, Akimochkina AG. Sinus rhythm variability in patients with myocardial infarction in the process of long-term polyclinic rehabilitation with physical training. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;1:20-3. (In Russ.) Ефремушкин Г.Г., Ефремушкина А.А., Акимочкина А.Г. Вариабельность синусового ритма у пациентов с инфарктом миокарда в процессе длительной поликлинической реабилитации с физическими тренировками. *Российский кардиологический журнал*. 2005;1:20-3. doi:10.15829/1560-4071-2005-1-20-23.
6. Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;1:6-52. (In Russ.) Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;1:6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
7. Florea VG, Cohn JN. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014; 114: 1815-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114
8. Kushakovskij MS, Grishkin YuN. Heart Arrhythmias: A Guide for Physicians, 4th ed., rev. and add. SPb: Foliant, 2014. p. 720. (In Russ.) Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца: Руководство для врачей, 4-е изд., испр. и доп. СПб: Фолиант, 2014. p. 720. ISBN 978-5-93929-245-0.
9. Belen'kova YuA, Kashtalap VV, Karetnikova VN, et al. Inflammation factors affecting the prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation undergoing percutaneous coronary interventions. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervensionnoj kardiologii*. 2012;29:51-9. (In Russ.) Бельнюкова Ю.А., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., и др. Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2012; 29:51-9.
10. Makoeva MH, Fedorova MM, Avtandilov AG, et al. Dynamics and prognostic value of the brain natriuretic peptide and C-reactive protein in acute myocardial infarction depending on the treatment tactics. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;2:23-6. (In Russ.) Макоева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г. и др. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;2:23-6.
11. Wang JJ, Fan Y, Zhu Y, et al. Biomarkers enhance the long-term predictive ability of the KAMIR risk score in Chinese patients with ST-elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(1):30-41. doi:10.1097/CM9.000000000000015
12. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al. NT-pro BNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Failure*. 2004;6(3):319-25.

Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки

Браилова Н. В.¹, Дудинская Е. Н.¹, Ткачева О. Н.¹, Шарашкина Н. В.¹, Стражеско И. Д.², Акашева Д. У.³, Шестакова М. В.⁴

¹ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. Москва; ²ОП “Медицинский научно-образовательный центр” ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”. Москва; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ⁴ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь активности теломеразы с параметрами углеводного обмена и состоянием сосудистой стенки в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с СД-2 и 139 пациентов без СД и без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. У всех участников оценивались углеводный обмен, хроническое воспаление: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, эндотелиальная дисфункция, дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа и количества атеросклеротических бляшек, каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, длина теломер лейкоцитов и активность теломеразы.

Результаты. У пациентов с СД-2 активность теломеразы оказалась ниже ($p=0,039$), длина теломер короче ($p=0,031$), а уровень СРБ выше ($p=0,031$) чем у лиц без СД. Все пациенты были разделены по медиане активности теломеразы. В группе низкой активности теломеразы у пациентов с СД 2 были выше значения СРБ ($p=0,016$), скорости распространения пульсовой волны ($p=0,010$), толщины комплекса интима-медиа ($p<0,001$), количество атеросклеротических бляшек ($p=0,014$) в сравнении с пациентами без СД. При сравнении групп с высокой активностью теломеразы указанных различий не обнаружено. В группе пациентов с СД-2 и без СД установлена независимая обратная связь активности теломеразы с гликированным гемоглобином ($p=0,035$), глюкозой плазмы натощак ($p=0,003$), артериальной жесткостью ($p=0,044$) и прямой связью с уровнем фибриногена ($p=0,027$) и СРБ ($p=0,042$).

Заключение. Изменения сосудистой стенки, хроническое воспаление и клеточное старение более выражены у пациентов с СД-2. Установленная взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена, хронического воспаления и сосудистой жесткостью могут свидетельствовать о важной роли активности теломеразы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД-2.

Ключевые слова: активность теломеразы, сахарный диабет, углеводный обмен, сосудистая стенка, хроническое воспаление.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарность. Коллектив авторов благодарит Кругликову А. С., Озерову И. Н., Гомыранову Н. В. (ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России) и Скворцова Д. А. (Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”) за помощь в проведении исследования.

Поступила 01/03-2019

Рецензия получена 19/03-2019

Принята к публикации 22/04-2019



Для цитирования: Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):33–39. doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n.kokshagina@mail.ru

Тел.: +7 (909) 690-59-57

[Браилова Н. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0002-1216-0787, Дудинская Е. Н. — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шарашкина Н. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии, ORCID: 0000-0002-6465-4842, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Акашева Д. У. — к.м.н., врач-кардиолог Центра телемедицины, старший преподаватель группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-5057-127X].

Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall

Brailova N. V.¹, Dudinskaya E. N.¹, Tkacheva O. N.¹, Sharashkina N. V.¹, Strazhesco I. D.², Akasheva D. U.³, Shestakova M. V.⁴

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Medical Research and Educational Center, Moscow State University, Moscow; ³National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall depending on the type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 50 patients with T2D and 139 healthy volunteers. All subjects were assessed for carbohydrate metabolism, chronic inflammation (C-reactive protein (CRP), fibrinogen), endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness and number of atherosclerotic plaques by duplex scanning, carotid-femoral pulse wave velocity, lymphocyte telomere length and telomerase activity.

Results. In T2D patients, telomerase activity was lower ($p=0,039$), telomeres were shorter ($p=0,031$) and CRP level was higher ($p=0,031$) than in patients without T2D. All patients were divided by telomerase activity. T2D patients with low telomerase activity had higher values of CRP ($p=0,016$), pulse wave velocity ($p=0,010$), carotid intima-media thickness ($p<0,001$) and number of atherosclerotic plaques ($p=0,014$) than in patients without T2D. There were no significant differences in high telomerase activity group. In the group of patients with/without T2D, there were independent negative relationship between telomerase activity and glycated hemoglobin ($p=0,035$), fasting plasma glucose ($p=0,003$), arterial stiffness ($p=0,044$) and independent positive relationship between telomerase activity and fibrinogen ($p=0,027$), CRP ($p=0,042$).

Conclusion. Vascular changes, chronic inflammation and cell aging were weightier in patients with T2D. The established relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism, chronic inflammation and vascular stiffness may indicate the important role of telomerase activity in the development of cardiovascular diseases in T2D patients.

Key words: telomerase activity, diabetes, carbohydrate metabolism, vascular wall, chronic inflammation.

Acknowledgments. The authors are grateful to Kruglikova A. S., Ozerova I. N., Gomyranova N. V. (National Medical Research Center for Preventive Medicine) and Skvortsova D. A. (A. N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Moscow State University) for support in conducting the study.

Brailova N. V. ORCID: 0000-0002-1216-0787, Dudinskaya E. N. ORCID: 0000-0001-7891-6850, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Sharashkina N. V. ORCID: 0000-0002-6465-4842, Strazhesco I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0002-5057-127X.

Received: 01/03-2019

Revision Received: 19/03-2019

Accepted: 22/04-2019

For citation: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Sharashkina N. V., Strazhesco I. D., Akasheva D. U., Shestakova M. V. Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):33–39. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Ahead of print: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Sharashkina N. V., Strazhesco I. D., Akasheva D. U., Shestakova M. V. Interrelation of telomerase activity with indicators of carbohydrate metabolism and parameters of the vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АСБ — атеросклеротические бляшки, АТ — активность теломеразы, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, ИРИ — иммунореактивный инсулин, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФБГ — фибриноген, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (модель гомеостаза оценки инсулинорезистентности).

Введение

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с высокой кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, что связано с поражением сосудистой стенки: старением эндотелиальных клеток, атеросклерозом, повышением сосудистой ригидности [1]. В стареющей сосудистой стенке, как и в сосудах больных СД, развивается эндотелиальная дисфункция, происходит повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), изменение структуры белков гладкомышечного слоя с преобладанием коллагена и сокращением эластина.

В основе происходящих морфофункциональных сосудистых изменений лежат: резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, гипергликемия,

накопление гликотоксинов. Окисление молекул и хроническое воспаление, вызываемые вышеперечисленными состояниями [2], сопровождаются увеличением образования реактивных форм кислорода, малонового диальдегида, отражающего интенсивность перекисного окисления липидов, накоплением воспалительных белков.

Ускоренное поражение сосудистой стенки у пациентов с СД ассоциировано не только с изменениями на тканевом уровне под влиянием гипергликемии, но и на более глубоком клеточном уровне. Отражением таких изменений могут быть такие генетические параметры, как длина теломер, являющаяся генетическим биомаркером старения, и активность теломеразы, отражающая пролифе-

ративный клеточный потенциал. Теломерные концевые участки линейной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сокращаются при каждом делении клетки и определяют время наступления репликативного клеточного старения [3]. Теломераза, состоящая из теломеразной обратной транскриптазы — TERT (Telomerase reverse transcriptase) и теломеразной рибонуклеиновой кислоты — TERC (Telomerase RNA Component) [4], достраивает теломерные повторы ДНК, замедляя процесс старения клетки. Теломераза также выполняет функции контроля клеточного размножения и функционирования митохондрий, защиты клеток от окислительного стресса и уменьшения апоптоза [5].

Накапливаются сведения, свидетельствующие об уменьшении длины теломер у пациентов с СД 2 типа (СД-2) [6] и о существовании связи этого процесса с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7]. Результаты исследований о взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и изменениями сосудистой стенки получены в основном с участием лабораторных животных, немногочисленны и неоднозначны.

Длина теломер и активность теломеразы, являющиеся показателями репликативного старения клетки, могут быть факторами, связанными с сердечно-сосудистыми изменениями у пациентов с СД-2, однако работ, посвященных изучению этого вопроса, недостаточно, а результаты противоречивы.

Цель — изучить взаимосвязь активности теломеразы с параметрами углеводного обмена и состоянием сосудистой стенки в зависимости от наличия СД-2.

Материал и методы

Проведено поперечное исследование с участием 189 пациентов обоего пола, не имевших проявлений ССЗ и подписавших информированное согласие. Возраст пациентов составил $57,70 \pm 8,07$ лет. На заседании локального независимого этического комитета был утвержден протокол исследования (протокол № 09-01/14 от 7.10.14). Все участники исследования были разделены на группы пациентов, имеющих СД-2 ($n=50$), и пациентов без СД ($n=139$). Больные СД-2 имели показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,5-9,0%, длительность заболевания <1 года, не получали сахароснижающей терапии.

В протокол не включали пациентов с СД 1 типа, артериальной гипертонией 2, 3 степеней, постоянным приемом препаратов, наличием диабетической ретинопатии, снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², печеночной, дыхательной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий и артерий нижних конечностей, церебрального атеросклероза, сердечной недостаточностью, клинически значимыми пороками клапанов сердца, аритмиями, нарушениями сердечной проводимости, беременностью.

Скринингу подвергались все участники. На скрининге проводили объективный осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ), оценкой артериального давления (прибор HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Скрининг включал инструментальные исследования: электрокардиографию, тредмил-тест по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER). Участникам проводились лабораторные исследования крови: оценка общего, биохимического анализов: креатинин, мочевины, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, калий, натрий. Наличие отклонений в лабораторно-инструментальных исследованиях являлись причиной исключения из протокола.

После скрининга лицам, удовлетворившим критериям включения, оценивали углеводные показатели, параметры воспаления, сосудистые показатели, измеряли активность теломеразы (АТ) и лейкоцитарную длину теломер.

Концентрацию глюкозы плазмы натощак (ГПН) измеряли с помощью глюкозооксидазной реакции, HbA_{1c} с применением жидкостной хроматографии (анализатор “SAPPHIRE-400”, наборы реагентов фирмы “DiaSys”). Иммунореактивный инсулин (ИРИ) оценивали натощак иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) определяли по формуле: $\text{ИРИ (мкЕд/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)} / 22,5$. Концентрацию фибриногена (ФБГ) определяли методом по Клаусу на коагулометре ACL-9000, ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ) с помощью кинетического анализа, способом фиксированного времени на приборе “SAPPHIRE 400”.

С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на геномной ДНК лейкоцитов крови определяли длину теломер [8]. Методом теломеразной полимеразной реакции на чисто выделенной из крови фракции моноцитов измеряли АТ (10 тыс. клеток в анализе) (прибор CFX-96, амплификатор Mastercycler (“Eppendorf”, Германия)) [9].

Для оценки артериальной жесткости рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в сонно-бедренном участке методом аппланационной тонометрии (прибор SphygmoCor, AtCor Medical, Австралия) согласно рекомендациям по артериальной жесткости (2012г). Нормальное значение СРПВ <10 м/с. Атеросклеротические изменения в сосудах определяли с помощью ультразвукового исследования сонных артерий в режиме импульсно-волнового доплера линейным датчиком 7,5 МГц (Philips iU22, Нидерланды). Оценивалась ТКИМ, норма которой составляла $<0,9$ мм. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) определялась при наличии локального утолщения сосудистой стенки на $>50\%$ относительно соседних участков или при наличии локального утолщения на $>1,5$ мм. В результате пробы с реактивной гиперемией определялась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Значения прироста диаметра плечевой артерии $\leq 10\%$ расценивались как наличие эндотелиальной дисфункции.

Для статистического анализа применялась программа SAS 9.1 (SAS Institute Inc., USA). Для описания количественных показателей при нормальном распределении применялось среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном распределении — медиана (Мед) и верхняя (Вкв) и нижняя квартили (Нкв), или среднее

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Общая группа n=189	СД-2+ n=50	СД-2– n=139	p
Возраст (годы), M±SD	57,70±8,07	58,4±7,90	57,45±8,14	0,478
Мужской пол, n (%)	64 (33,9)	23 (46)	41 (29,5)	0,013
ИМТ (кг/м ²), M±SD	28,36±4,95	30,28±5,42	27,68±4,60	0,001
САД (мм рт.ст.), M±SD	128,82±16,12	131,76±14,73	127,78±16,51	0,134
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,74±10,07	83,02±11,35	78,6±9,35	0,015
HbA _{1c} (%), M±SD	5,75±1,06	7,27±0,69	5,21±0,49	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	6,09±1,62	8,20±1,72	5,30±0,53	<0,001
ИРИ (мкЕд/мл), M±m	9,90±0,52	11,87±0,96	9,21±0,61	0,024
Индекс НОМА-IR, M±m	2,82±0,18	4,52±0,44	2,22±0,15	<0,001
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	2,6 (1,8-4,6)	3,6 (2,2-6,7)	2,5 (1,6-4,0)	0,031
ФБГ (г/л), M±SD	3,45±0,64	3,57±0,87	3,41±0,54	0,232
СРПВ (м/с), M±SD	11,74±2,53	12,98±3,40	11,28±1,95	0,002
ТКИМ (мм), M±SD	0,81±0,17	0,92±0,17	0,77±0,15	<0,001
Количество АСБ (n), M±m	1,51±0,12	2,02±0,22	1,30±0,13	0,005
ЭЗВД (%), M±SD	10,24±3,13	9,40±3,56	10,56±2,90	0,043
Длина теломер (усл. ед.), M±SD	9,72±0,49	9,59±0,54	9,76±0,47	0,031
АТ (усл. ед.), Мед. (Нкв-Вкв)	0,46 (0,31-0,73)	0,33 (0,22-0,60)	0,50 (0,36-0,83)	0,039

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДТ — длина теломер.

Таблица 2

Характеристика показателей углеводного обмена, хронического воспаления, сосудистой стенки в зависимости от наличия СД-2

Параметр	СД-2+		p	СД-2–		p
	Высокая АТ (n=16)	Низкая АТ (n=27)		Высокая АТ (n=40)	Низкая АТ (n=40)	
HbA _{1c} (%), M±SD	7,19±0,60	7,36±0,80	0,454	5,19±0,58	5,35±0,41	0,164
ГПН (ммоль/л), M±SD	7,55±1,40	8,47±1,79	0,089	5,17±0,51	5,33±0,44	0,142
Индекс НОМА-IR, M±m	3,79±0,56	4,84±0,68	0,244	2,25±0,42	2,16±0,21	0,847
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,3 (2,2-7,5)	4 (2,4-6,2)	0,43	2,65 (1,75-4,75)	2,2 (1,5-3,2)	0,06
СРПВ (м/с), M±SD	12,61±3,75	13,54±3,41	0,409	11,30±1,91	11,62±1,49	0,419
ТКИМ (мм), M±SD	0,90±0,18	0,95±0,17	0,407	0,82±0,17	0,76±0,14	0,106
Количество АСБ (n), M±m	2,19±0,39	1,85±0,30	0,499	1,34±0,25	1,00±0,19	0,270
ЭЗВД (%), M±SD	9,29±3,16	9,31±3,75	0,981	10,85±3,15	10,25±2,77	0,382

значение (M) и ошибка среднего (m). Качественные признаки отражены в процентах. Сравнительный анализ независимых групп по количественным показателям проводили с помощью парного критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям — с применением точного двустороннего критерия Фишера. Анализ взаимосвязей проводили по методу Спирмена. Независимые взаимосвязи между показателями оценивали при анализе многофакторных линейных регрессионных и логистических регрессионных моделей с применением статистики Вальда Хи-квадрат и модели бинарной логистической регрессии. Уровнем статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включили 189 пациентов (64 мужчины и 125 женщин). Средний возраст пациентов составил 57,70±8,07 лет. Общая группа была разделена на группу СД-2 (n=50) с длительностью заболевания 0,9±0,09 лет и группу без СД (n=139).

Пациенты обеих групп достоверно не различались по возрасту ($p=0,478$). В группе СД-2 было 23 мужчины и 27 женщин (46/54%), в группе без СД — 41 мужчина и 98 женщин (29,5/70,5%). Характеристика групп представлена в таблице 1.

У пациентов с СД-2 показатели углеводного обмена — ГПН, HbA_{1c}, НОМА-IR ($p < 0,001$), и хронического воспаления — СРБ, были достоверно выше, чем в группе без СД ($p=0,031$). Отмечены более выраженные изменения в состоянии сосудистой стенки у пациентов с СД-2 в сравнении с пациентами без СД: выше СРПВ ($p=0,002$), больше ТКИМ ($p < 0,001$), большее количество АСБ ($p=0,005$), более выраженное нарушение эндотелиальной функции ($p=0,043$). У пациентов с СД-2 длина теломер оказалась короче ($p=0,031$), а АТ ниже ($p=0,039$), чем у лиц без СД.

Медиана АТ составила 0,46 усл. ед. Пациенты со значением АТ менее медианы составили группу

Таблица 3

Характеристика показателей углеводного обмена, хронического воспаления, сосудистой стенки в зависимости от активности теломеразы

Параметр	Высокая АТ		p	Низкая АТ		p
	СД-2+ (n=16)	СД-2- (n=40)		СД-2+ (n=27)	СД-2- (n=40)	
HbA _{1c} (%), M±SD	7,19±0,60	5,19±0,58	<0,001	7,36±0,80	5,35±0,41	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	7,55±1,40	5,17±0,51	<0,001	8,47±1,79	5,33±0,44	<0,001
Индекс НОМА-IR, M±m	3,79±0,56	2,25±0,42	0,008	4,84±0,68	2,16±0,21	<0,001
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,3 (2,2-7,5)	2,65 (1,75-4,75)	0,436	4 (2,4-6,2)	2,2 (1,5-3,2)	0,016
СРПВ (м/с), M±SD	12,61±3,75	11,30±1,91	0,201	13,54±3,41	11,62±1,49	0,010
ТКИМ (мм), M±SD	0,90±0,18	0,82±0,17	0,108	0,95±0,17	0,76±0,14	<0,001
Количество АСБ (n), M±m	2,19±0,39	1,34±0,25	0,069	1,85±0,30	1,00±0,19	0,014
ЭЗВД (%), M±SD	9,29±3,16	10,85±3,15	0,103	9,31±3,75	10,25±2,77	0,277

Таблица 4

Многофакторный линейный регрессионный анализ взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и воспаления в общей группе

Зависимая переменная: АТ. Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, пол, ХС ЛНП, HbA _{1c} , ФБГ				
Предиктор	β±SE	F	p	R ²
intercept	0,830±0,352	5,56	0,020	
ФБГ	0,127±0,056	5,05	0,027	
ДАД	-0,007±0,003	4,20	0,043	
HbA _{1c}	-0,068±0,032	4,52	0,035	0,125
Зависимая переменная: АТ. Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, пол, ДАД, ГПН, ФБГ				
Предиктор	β±SE	F	p	R ²
intercept	0,857±0,398	4,65	0,033	
ФБГ	0,121±0,055	4,80	0,030	
ГПН	-0,061±0,020	8,99	0,003	0,133

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

низкой АТ (n=67), равной и более медианы — группы высокой АТ (n=56). В группах с СД-2 и без СД в зависимости от АТ пациентам проведено сравнение параметров углеводного обмена, хронического воспаления и сосудистой стенки. Установлено, что в обеих группах углеводные показатели, параметры хронического воспаления и артериальной стенки были сопоставимы между пациентами с высокой и низкой АТ (p>0,05) (таблица 2).

Сравнивали лиц с СД-2 и без СД в группе низкой АТ и высокой АТ по состоянию углеводного обмена, сосудистой стенки и хронического воспаления. Было обнаружено, что в группе низкой АТ у пациентов с СД-2 выше уровни СРБ (p=0,016), СРПВ (p=0,010), ТКИМ (p<0,001), больше количество АСБ (p=0,014) в сравнении с пациентами без СД. В группе высокой АТ пациенты с СД-2 и без СД по сосудистым показателям, выраженности хронического воспаления достоверно не различались (таблица 3).

При корреляционном анализе в общей группе установлена обратная взаимосвязь АТ с углеводными параметрами: HbA_{1c} (r=-0,28, p=0,002), ГПН (r=-0,33, p=0,0001), индексом НОМА-IR (r=-0,17,

p=0,06). У пациентов с СД-2 и без СД достоверных взаимосвязей АТ с изучаемыми показателями не было выявлено.

По данным многофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе была выявлена независимая обратная связь АТ с HbA_{1c}, ГПН и независимая прямая связь с ФБГ (таблица 4).

В результате многофакторного логистического регрессионного анализа в общей группе установлено, что гипергликемия натощак ≥6,1 ммоль/л увеличивает шанс выявления низкой АТ в 2,5 раз (таблица 5).

В группе без СД АТ продемонстрировала в многофакторном линейном регрессионном анализе независимую связь с ФБГ (β=0,171, p=0,033), СРБ (β=0,024, p=0,027) и в логистическом регрессионном анализе — с СРБ ≥5 мг/л (p=0,023; отношение шансов (ОШ) =0,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,032-0,772) при учете возраста, пола, артериального давления, антропометрических данных, показателей липидного и углеводного обменов. В группе СД-2 связей АТ с изучаемыми маркерами хронического воспаления выявлено не было.

Таблица 5

Многофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и воспаления в общей группе

Зависимая переменная: АТ <0,46. Объясняющие переменные: ↑ДАД, ↑ГПН, ↑ФБГ					
Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
↑ФБГ	-1,061±0,510	4,329	0,038	0,35	0,13-0,94
↑ГПН	0,922±0,434	4,512	0,034	2,51	1,07-5,89

Примечание: ↑ГПН — ГПН >6,1 ммоль/л, ДАД — диастолическое артериальное давление, ↑ДАД — ДАД >90 мм рт.ст., ↑ФБГ — ФБГ >4 г/л.

Таблица 6

Многофакторный линейный регрессионный анализ взаимосвязи СРПВ с активностью теломеразы в общей группе

Зависимая переменная: СРПВ. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ИРИ, АТ, СРБ					
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²	
intercept	8,323±2,382	12,21	0,0007		
Возраст	0,064±0,028	5,39	0,022		
Пол	0,420±0,460	0,84	0,362		
САД	-0,004±0,015	0,08	0,775		
ИРИ	0,069±0,029	6,68	0,019		
АТ	-1,158±0,583	4,14	0,044		
СРБ	0,078±0,038	4,23	0,042	0,147	

При множественном линейном анализе в общей группе, где в качестве зависимой переменной использовались показатели сосудистой стенки, а АТ, возраст, пол, систолическое артериальное давление (САД), углеводные параметры, СРБ, ФБГ, как независимые переменные, была получена независимая обратная связь АТ со СРПВ ($p=0,044$) (таблица 6). В логистической регрессионной модели связь АТ с сосудистой стенкой не была установлена.

Обсуждение

Пациенты с СД-2, согласно результатам настоящего исследования, имеют ниже показатели АТ в сравнении с популяцией без СД, что подтверждается в исследованиях на животных [10], но не всегда очевидно в человеческой популяции [11], что может быть связано с активацией теломеразы на этапе ранних метаболических изменений [12, 13]. Установленная в общей группе независимая обратная взаимосвязь АТ с ГПН, HbA_{1c} и увеличение шанса определения низкой АТ в 2,5 раз в условиях гипергликемии (ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л) может свидетельствовать о повреждающем влиянии гипергликемии на теломеразу. Отсутствие достоверной связи АТ с углеводным обменом в группе СД-2 может быть связано с недостаточным количеством пациентов.

Теломераза является маркером пролиферативной активности клеток на молекулярном уровне, и снижение ее активности в условиях гипергликемии может быть одной из причин сравнительно быстрого развития сосудистых изменений у пациентов с СД-2 [12]. Подтверждением этого предположения является

установление в общей группе независимой обратной связи между СРПВ и АТ. Снижение АТ связано с укорочением теломер и более быстрым старением клеток, приводящими к развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и повышению сосудистой жесткости [14]. Высокая АТ, напротив, может играть протективную роль в отношении сосудистых повреждений, как за счет замедления укорочения теломер в эндотелиальных клетках, так и независимо от длины теломер теломераза может устранять патологическую гиперэкспрессию различных белков (циклин D/E, P16, P21), связанных со старением гладкомышечных клеток [15].

Снижение АТ в условиях гипергликемии происходит в результате воздействия продуктов окислительного стресса и воспалительных цитокинов [12, 15]. Тем не менее, связь хронического воспаления с АТ неоднозначна. В условиях длительного вялотекущего воспаления АТ снижается [12], что было определено в работе в группе СД-2 в сравнении с группой без СД. В случае острого и недолгого воспаления АТ может увеличиваться в сравнении со здоровыми лицами [13], что, вероятно, компенсаторно замедляет укорочение теломер. Данные литературы подтверждаются установленными в исследовании в общей группе и группе без СД положительной связью между АТ и маркерами хронического воспаления (СРБ, ФБГ), как в многофакторном линейном регрессионном, так и логистическом регрессионном анализе.

При проведении сравнительного анализа между пациентами с СД-2 и без СД в группе

с высокой АТ достоверных различий по состоянию сосудистой стенки — СРПВ, ТКИМ, количество АСБ, и уровню СРБ не было установлено. У пациентов с СД-2 и низкой АТ, напротив, выраженность артериальной жесткости, субклинического атеросклероза и хронического воспаления были выше, чем у пациентов без СД. Полученные результаты могут свидетельствовать как о более высокой АТ у пациентов с менее выраженным хроническим воспалением и сосудистыми изменениями, так и о возможном протективном эффекте более высокой АТ в отношении патологических сосудистых изменений у пациентов с СД-2 и небольшой длительностью заболевания, однако для утверждения этого необходимы проспективные исследования.

Заключение

Активное изучение проблемы биологии теломер и накапливающиеся данные свидетельствуют о важной роли низкой АТ в уменьшении пролифе-

ративного и функционального потенциала стволовых клеток и развитии возраст-ассоциированных заболеваний.

Взаимосвязь СД-2 с АТ может быть одной из причин наряду с гипергликемией и активацией хронического воспаления выраженных изменений сосудистой стенки и высокой частоты развития ССЗ у пациентов с СД-2.

Благодарность. Коллектив авторов благодарит Круликову А. С., Озерову И. Н., Гомыранову Н. В. (ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России) и Скворцова Д. А. (Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”) за помощь в проведении исследования.

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

Литература/References

1. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis.* 2014;5:109-13. doi:10.14336/AD.2014.0500109.
2. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
3. Tzanetakou IP, Nzietchueng R, Perrea DN, et al. Telomeres and their role in aging and longevity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(5):726-34.
4. Zvereva ME, Shcherbakova DM, Dontsova OA. Telomerase: structure, functions and pathways of regulating activity. *Uspekhi biologicheskoi khimii.* 2010;50:155-202. (In Russ). Зверева М.Э., Щербаклова Д.М., Донцова О.А. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности. *Успехи биологической химии.* 2010;50:155-202.
5. Morgan G. Telomerase regulation and the intimate relationship with aging. *Research and Reports in Biochemistry.* 2013;3:71-8. doi:10.2147/RRBC.S28603.
6. Murillo-Ortiz B, Albarrán-Tamayo F, Arenas-Aranda D, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males: a premature aging syndrome. *Aging Male.* 2012;15(1):54-8. doi:10.3109/13685538.2011.593658.
7. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3740-5. doi:10.1210/jc.2008-2039.
8. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. doi:10.1093/nar/gkn1027.
9. Gardano L. Using PCR coupled to PAGE for detection and semiquantitative evaluation of telomerase activity. *Methods Mol Biol.* 2013;1054:283-93. doi:10.1007/978-1-62703-565-1_19.
10. Kuhlow D, Florian S, von Figura G. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging (Albany NY).* 2010;2(10):650-8. doi:10.18632/aging.100200.
11. Ma D, Yu Y, Yu X, et al. The changes of leukocyte telomere length and telomerase activity after sitagliptin intervention in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(3):256-61. doi:10.1002/dmrr.2578.
12. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(6):849-64. doi:10.1517/14728222.2015.1016500.
13. Rentoukas E, Tsarouhas K, Kaplanis I. Connection between telomerase activity in PBMC and markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Plos One.* 2012;7(4):e35739. doi:10.1371/journal.pone.0035739.
14. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. *Experimental gerontology.* 2011;46(2-3):135-40. doi:10.1016/j.exger.2010.08.027.
15. Duong MT, Sahin E. RAP1: protector of telomeres, defender against obesity. *Cell Rep.* 2013;3(6):1757-8. doi:10.1016/j.celrep.2013.06.011.

Организационные аспекты проблемы функциональной диагностики в амбулаторном звене

Толмачев Д. А.¹, Сон И. М.², Иванова М. А.², Решетникова О. В.³

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Ижевск; ²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Москва; ³БУЗ УР «Республиканский клинично-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». Ижевск, Россия

Высокая заболеваемость сердечно-сосудистой системы и внедрение в практическое здравоохранение современных методов исследований, высокая востребованность в проведении функциональных исследований на фоне роста нагрузки врачей-специалистов в связи с современными требованиями, в т.ч. по оформлению медицинской документации, свидетельствуют о необходимости принятия организационных решений.

Цель. Выявить проблемы в организации деятельности врачей функциональной диагностики и определить пути их решения.

Материал и методы. С помощью описательной статистики проведен анализ данных федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», характеризующих деятельность врачей функциональной диагностики, в разрезе субъектов РФ за период 2012-2017гг, а также фотохронометражные исследования рабочего процесса врачей функциональной диагностики.

Результаты. Результаты федерального статистического наблюдения показали, что наименьшая загруженность врачей-специалистов отмечена в Северо-Западном ФО, где рост числа исследований в расчете на одного врача-специалиста произошел на 14,5%. В меньшей степени произошел рост этого показателя в Центральном ФО — на 12,6%. Приволжский ФО занимает второе место по уровню показателя, где число исследований за анализируемый период выросло на 21,8%. Наиболее высокий рост числа исследований отмечен в Сибирском ФО. Путем проведения фотохронометражных наблюдений установлены средневзвешенные затраты рабочего времени на проведение функциональных исследований с учетом

вида исследования, реализация которых будет способствовать снижению нагрузки врачей-специалистов.

Заключение. Результаты исследования показали рост числа функциональных исследований на 15,9%. Более высокая нагрузка в работе врачей функциональной диагностики отмечена в Пензенской области, Чукотском автономном округе, Республике Ингушетия и Кировской области. Разработка нормативного документа по нормам времени на проведение функциональных исследований, на основе результатов фотохронометражных наблюдений за рабочим процессом врачей функциональной диагностики, и его реализация будет способствовать снижению нагрузки врачей-специалистов.

Ключевые слова: врачи функциональной диагностики, проблемы, исследования, рост, сердечно-сосудистая система, затраты рабочего времени, фотохронометражные наблюдения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 30/07-2019

Рецензия получена 07/10-2019

Принята к публикации 28/10-2019



Для цитирования: Толмачев Д. А., Сон И. М., Иванова М. А., Решетникова О. В. Организационные аспекты проблемы функциональной диагностики в амбулаторном звене. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):40–44
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-40-44

Organizational aspects of outpatient functional diagnostics

Tolmachev D. A.¹, Son I. M.², Ivanova M. A.², Reshetnikova O. V.³

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ²Research Institute of Health Care Organization and Informatization, Moscow; ³Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia

The high cardiovascular morbidity and the use of modern research methods in practice, the high demand for functional research with the workload growth of specialists due to modern requirements, including the work with medical documentation, indicate the need for organizational changes.

Aim. To identify organizational problems of functional medicine practitioners work and determine ways to solve it.

Material and methods. Using descriptive statistics, the analysis of federal statistical observation № 30 «Data on medical organization» was

carried out. It characterizes the work of functional medicine practitioners in subjects of the Russian Federation in 2012-2017, as well as their photo and time tracking research.

Results. The data of federal statistical observation showed that the lowest workload of practitioners was noted in the North-West Federal District, where the growth in the number of testing procedures per specialist occurred by 14,5%. To a lesser extent, this parameter increased in the Central Federal District — by 12,6%. The Volga Federal District takes the second place: the number of testing procedures

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: truth84@mail.ru

Тел.: +7 (904) 315-28-19

[Толмачев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-4106-8904, Сон И. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9309-2853, Иванова М. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением «Нормирование труда медицинских работников», ORCID: 0000-0002-7714-7970, Решетникова О. В. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8901-8092].

increased by 21,8%. The highest growth was noted in the Siberian Federal District. By carrying out photo and time tracking research, the weighted-average costs of working time for conducting functional tests are established taking into account the type of test. It will help to reduce the burden of specialists.

Conclusion. The results of the study showed an increase in the number of functional tests by 15,9%. A higher burden in the work of functional medicine practitioners was noted in the Penza Region, the Chukotka Autonomous Okrug, the Republic of Ingushetia and the Kirov Region. The formation of document on the norms of time for conducting functional tests, based on the results of photo and time tracking research and its implementation will help to reduce the burden of specialists.

Key words: functional medicine practitioners, problems, tests, growth, cardiovascular system, work time expenditures, photo and time tracking research.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tolmachev D. A. ORCID: 0000-0002-4106-8904, Son I. M. ORCID: 0000-0001-9309-2853, Ivanova M. A. ORCID: 0000-0002-7714-7970, Reshetnikova O. V. ORCID: 0000-0002-8901-8092.

Received 30/07-2019

Revision Received 07/10-2019

Accepted 28/10-2019

For citation: Tolmachev D. A., Son I. M., Ivanova M. A., Reshetnikova O. V. Organizational aspects of outpatient functional diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):40–44. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-40-44

СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФО — федеральный округ, ЭКГ — электрокардиография, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение

В настоящее время функциональная диагностика нашла широкое применение в кардиологической практике. Особенно часто используются электрокардиографические исследования, имеющие диагностическое и прогностическое значения в практическом здравоохранении. С помощью функциональной диагностики проводится оценка толерантности к физической нагрузке, и она играет важную роль при определении структурно-функциональных показателей сердца [1]. В последние годы отмечен рост патологии коронарной системы сердца. Выросла заболеваемость системы кровообращения на 15,1%, органов дыхания на 58,0% [2], что также требует проведения функциональных исследований для установления диагноза и определения тактики ведения пациентов [3-5]. В связи с этим функциональная диагностика становится все более востребованной. Как показывает анализ отечественной литературы, в РФ наблюдается растущий дефицит медицинских кадров, в т.ч. и специалистов функциональной диагностики. Несомненно, и нагрузка, рекомендуемая ранее установленным приказом, исключает полный объем и надлежащее качество оказываемых медицинских услуг. Служба функциональной диагностики работает по приказу Минздрава РФ от 30.10.1993 № 283 “О совершенствовании службы функциональной диагностики в учреждениях здравоохранения РФ”. В настоящее время в практическом здравоохранении рабочие места врачей-специалистов практически полностью компьютеризированы, появилась необходимость заполнения медицинской документации в соответствии с различными проектами и программами, которые не были учтены в Приказе № 283, а это увеличивает затраты рабочего времени врача функциональной диагностики при оказании медицинских

услуг. К тому же, вышеизложенный Приказ был принят на фоне снижения потребности в функциональных исследованиях, а по данным официальной статистики в последние годы прослеживается их востребованность и рост нагрузки врачей-специалистов, работающих в амбулаторных условиях. Учитывая вышесказанное, работы, посвященные изучению показателей деятельности врачей функциональной диагностики, позволят дать характеристику трудовому процессу в современных условиях и определить его соответствие современным тенденциям развития данного направления, для последующей разработки и принятия необходимых организационно-управленческих мероприятий. Наряду с этим, для повышения качества и доступности медицинских услуг населению, необходима четкая организация работы и рациональное использование технических средств. Известно, что одним из путей обеспечения оптимальных нагрузок является нормирование труда врачей-специалистов [6-8], в т.ч. врачей функциональной диагностики.

Вместе с тем, изменились требования и подходы к оказанию медицинских услуг, а врачи-специалисты стали больше затрачивать рабочего времени на работу с документацией и другие виды деятельности. При этом отсутствуют нормативные документы по типовым отраслевым нормам времени на оказание медицинских услуг врачами функциональной диагностики, а ранее утвержденные нормы времени утратили свою значимость. Все это определило необходимость проведения фотохронометражных исследований рабочего процесса врачей-специалистов для принятия организационных решений.

Цель исследования — выявить проблемы в организации деятельности врачей функциональной диагностики и определить пути их решения.

Число исследований всего в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в расчете на одного врача функциональной диагностики в РФ и ФО (2012-2017гг)

№	Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012/2017
	РФ	8408,7	8809,1	8708,7	9096,9	9161,6	9748,0	15,9
1	Центральный ФО	8493,6	9260,0	8899,0	9194,4	9158,4	9562,5	12,6
2	Северо-Западный ФО	5502,3	5429,9	5710,6	5861,6	6093,8	6302,8	14,5
3	Южный ФО	12949,9	13867,6	12978,6	12861,3	13151,4	14730,3	13,7
4	Северо-Кавказский ФО	12479,5	7691,8	8763,3	9221,3	9055,7	9226,3	-26,1
5	Приволжский ФО	9509,8	10035,2	10262,7	10859,5	10897,7	11581,1	21,8
6	Уральский ФО	8388,9	9386,3	8387,6	9523,1	9345,1	10299,5	22,8
7	Сибирский ФО	6389,5	7368,8	7336,2	7630,7	7892,8	8661,7	35,6
8	Дальневосточный ФО	7582,3	7539,0	7662,0	8212,8	8742,6	8881,3	17,1

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели была проведена выкопировка данных таблиц №5401, 5402, 5404 из формы № 30 федерального статистического наблюдения “Сведения о медицинской организации”, отражающих работу врачей функциональной диагностики в РФ за период 2012-2017гг. Для установления фактического числа исследований, проводимых врачами функциональной диагностики, проведен расчет числа исследований на одного врача функциональной диагностики. Изучен также рабочий процесс врачей функциональной диагностики путем применения фотохронометражных исследований, где участвовали 108 врачей-специалистов. Проанализированы результаты фотохронометражных наблюдений по изучению затрат рабочего времени врача функциональной диагностики на различные виды исследований в амбулаторных условиях. За период проведения фотохронометражных наблюдений проводились следующие виды исследований: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ревазография, реэнцефалография, электроэнцефалография (ЭЭГ), электромиография, спирография, велоэргометрия, тредмил-тест, доплерография. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета статистических программ Statistica 10,0, а также электронных таблиц “MSOffice Excel 2013” и включала расчеты и анализ статистических показателей методом описательной статистики.

В соответствии с методикой проведения фотохронометражных исследований, достаточно наблюдения за двумя врачами-специалистами. Однако с учетом того, что такие элементы трудового процесса, как общий осмотр пациента перед проведением исследования, оценка общего состояния пациента, его положения с учетом специфики работы врачей-специалистов затраты рабочего времени различаются: некоторые врачи функциональной диагностики чаще проводят узкий спектр исследований. К примеру, акушеры-гинекологи исследуют лишь органы малого таза, терапевты — органы брюшной полости. Врач функциональной диагностики, работающий в отделении эндокринологии, — лишь щитовидную железу и другие гормон-продуцирующие органы. В этой связи в исследовании участвовали и врачи функциональной диагности-

ки, которые в своей деятельности занимаются исследованием всех органов и систем.

Результаты и обсуждение

По данным федерального статистического наблюдения, в медицинских организациях число диагностических исследований, проводимых в амбулаторных условиях, в целом по РФ, в расчете на одного врача функциональной диагностики, за период 2012-2017гг выросло на 15,9%. Аналогичная картина наблюдалась практически во всех федеральных округах (ФО), за исключением Северо-Кавказского, где число исследований в расчете на одного врача-специалиста сократилось на 26,1%. Это наиболее значимое снижение показателя относительно других округов страны. Если ФО представить в виде ранжирования в порядке убывания показателей, то в благополучной ситуации работают специалисты Северо-Западного ФО, где на фоне наименьшей загруженности, рост числа исследований на одного специалиста произошел на 14,5%. Наименьший рост данного показателя произошел в Центральном ФО (12,6%). Приволжский ФО занимал второе место по частоте проведения функциональных исследований, где число их выросло на 21,8%, наиболее высокий рост числа исследований отмечен в Сибирском ФО (35,6%) (таблица 1).

Изучение числа исследований в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в расчете на одного врача функциональной диагностики, в разрезе субъектов страны, показал более высокую напряженность в работе у специалистов Пензенской области, Чукотского автономного округа, Республики Ингушетия и Кировской области. К примеру, в течение 2017г один специалист в данных субъектах проводил до 33845,2, 30042,4, 21657,2 и 21253,3 исследований в год, соответственно. Удмуртская Республика заняла девятое место среди территорий Приволж-

Таблица 2

Затраты рабочего времени врача функциональной диагностики с учетом видов проводимых исследований (в мин и сек)

№ п/п	Вид исследования	Время (в мин)	Время (в сек)
1	ЭКГ	9,20	552,19
	процедура записи ЭКГ	2,50	150,25
	расшифровка ЭКГ	6,70	401,94
2	Холтеровское мониторирование	106,97	6418,39
	установка холтеровского мониторирования	23,08	1385,00
	снятие аппарата и считывание записи холтеровского мониторирования	7,62	457,05
	расшифровка записи холтеровского мониторирования	76,27	4576,34
3	СМАД	106,87	6412,34
	установка аппарата СМАД	12,30	737,92
	снятие аппарата и считывание записи СМАД	20,67	1240,57
	расшифровка записи СМАД	73,90	4433,85
4	Ревазография	36,93	2216,07
	снятие ревазографии	16,65	999,17
	расшифровка ревазографии	20,28	1216,90
5	Реэнцефалография	44,06	2643,39
	снятие реэнцефалографии	17,25	1035,00
	расшифровка реэнцефалографии	26,81	1608,39
6	ЭЭГ	116,58	6994,86
	снятие ЭЭГ	62,27	3736,00
	расшифровка ЭЭГ	54,31	3258,86
7	Электромиография	141,88	8513,00
	снятие электромиографии	113,1	6787,67
	расшифровка электромиографии	28,75	1725,33
8	Спирография	27,03	1622,27
	Спирография с бронхолитиками	47,35	2841,44
	проведение спирографии	17,29	1037,62
	проведение спирографии с бронхолитиками	37,61	2256,79
	расшифровка спирографии с анализом петли поток-объем	9,74	584,65
9	Велоэргометрия	49,28	2956,98
	проведение велоэргометрии	38,70	2322,35
	анализ результатов и заключение велоэргометрии	10,58	634,63
10	Тредмил-тест	56,98	3418,97
	проведение тредмил-теста	46,85	2811,14
	анализ результатов и заключение тредмил-теста	10,13	607,83
11	Допплерография	93,70	5622,10
	доплер сосудов головы и шеи	67,47	4048,21
	анализ результатов и заключение доплерографии	26,23	1573,89

ского ФО по росту числа исследований в амбулаторных условиях, прирост составил 11,7%. Наиболее высокий рост числа исследований отмечен в Республике Ингушетия в 3,4 раза, Омской области в 3,0 раза, Чеченской Республике в 2,5 раза и Кировской области на 93,2%.

При ранжировании субъектов РФ по числу исследований, проведенных в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в расчете на одного врача функциональной диагностики, наиболее высокая загруженность врачей-специалистов в 2012г установлена в Республике Северная Осетия-Алания, Пензенской обла-

сти и Республике Марий Эл, в 2017г — в Пензенской области, Чукотском автономном округе и Республике Ингушетия.

Результаты исследования показали, что более четверти рабочего времени врач функциональной диагностики затрачивал на вспомогательную деятельность (29,0%) и работу с документацией (28,0%). На основную деятельность приходилось <10% (9,0%) от затрат рабочего времени в целом. При этом личное необходимое время занимало до 14,0% рабочего времени, прочая деятельность — до 18,0%.

В процессе проведения фотохронометражных наблюдений случаев нерациональных затрат рабо-

чего времени врачами-специалистами не наблюдалось, что лишний раз подтверждает ответственное отношение специалистов к трудовому процессу и их загруженность.

В структуре основной деятельности занимает время на советы и рекомендации (34,4%), сбор анамнеза (29,7%). Менее 1 мин занимали такие элементы трудового процесса, как: общий осмотр пациента перед проведением исследования, оценка его общего состояния, положение пациента (0,18 мин). Аналогичное время врач-специалист затрачивал на измерение артериального давления на обеих плечевых артериях. Другие функциональные пробы, как однократное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений после проведения функциональных проб занимали <1 мин (0,02 мин).

При проведении функциональных исследований врач в своей работе большую часть рабочего времени затрачивал на подготовку врачебного заключения по результатам исследования практически независимо от вида исследования.

По данным настоящего исследования, в кабинетах функциональной диагностики чаще проводилось ЭКГ исследование — 74,2% в структуре исследований, проводимых врачом специали-

стом. Рабочее время, затрачиваемое врачом функциональной диагностики при проведении функциональных исследований, различалось в зависимости от вида исследования (таблица 2). К примеру, на проведение ЭКГ исследования средневзвешенные затраты рабочего времени врача составили >9 мин (9,20 мин), в то время как при проведении ЭЭГ и холтеровского мониторирования занимало >1 ч — 116,58 мин и 106,97 мин, соответственно. Полученные результаты превышали нормативы, установленные Приказом МЗ РФ №283 от 30.10.1993г.

Заключение

Результаты исследования выявили следующие проблемы в деятельности врачей функциональной диагностики работающих в амбулаторных условиях: рост нагрузки врачей-специалистов, несоответствие имеющейся нагрузки действующим нормативно-правовым документам, выполнение врачами функциональной диагностики несвойственных для них трудовых функций, в т.ч. снятие ЭЭГ.

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

Литература/References

1. Petrosyan MA, Tovmasyan NT, Narimanyan MZ. Structural and functional parameters of the heart in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pulmonology*. 2015;25(6):698-703. (In Russ.) Петросян М.А., Товмасын Н.Т., Нариманян М.З. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Пульмонология*. 2015;25(6):698-703. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703.
2. Ivanova MA, Odinec AV. General morbidity of the disabled population of different classes of diseases in 2010-2016. *Clinical gerontology*. 2017;23(9-10):30-1. (In Russ.) Иванова М.А., Одиноц А.В. Общая заболеваемость населения нетрудоспособного возраста различными классами болезней в 2010-2016 гг. *Клиническая геронтология*. 2017;23(9-10):30-1.
3. Kukulski T, She L, Racine N, et al. Implication of Right Ventricular Dysfunction on Long-term Outcome in Patients with Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with or without Surgical Ventricular Reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1312-21. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.117. Epub 2014 Oct 5.
4. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc*. 2011;141(1):130-40. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.07.094.
5. Son IM, SHipova VM, Ivanova MA, et al. Rationing of work of doctors of outpatient reception at rendering primary medical care. *Healthcare*. 2014;7:76-85. (In Russ.) Сон И.М., Шипова В.М., Иванова М.А. и др. Нормирование труда врачей амбулаторного приема при оказании первичной медицинской помощи. *Здравоохранение*. 2014;7:76-85.
6. Ivanova MA. Labor regulation endocrinologist. *Healthcare*. 2016;2:52-5. (In Russ.) Иванова М.А. Нормирование труда врача-эндокринолога. *Здравоохранение*. 2016;2:52-5.
7. Son IM, SHipova VM, Ivanova MA, et al. Calculation of working hours of cardiologists, endocrinologists and dentists. *Healthcare*. 2016;3:76-9. (In Russ.) Сон И.М., Шипова В.М., Иванова М.А. и др. Расчет рабочего времени врачей — кардиологов, эндокринологов и стоматологов-терапевтов. *Здравоохранение*. 2016;3:76-9.
8. Starodubov VI, Ivanova MA, Lyucko VV, et al. The cost of working time of medical specialists to perform work related to ultrasound. *Russian medical journal*. 2017;23(6):288-91. (In Russ.) Стародубов В.И., Иванова М.А., Люцко В.В. и др. Затраты рабочего времени врачей-специалистов на выполнение работ, связанных с проведением ультразвуковых исследований. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(6):288-91. doi:10.18821/0869-2106-2017-23-6-288-291.

Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях

Ларина В. Н., Головки М. Г., Захарова М. И., Богущ Н. Л., Порядин Г. В.
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценка клинической и прогностической значимости одышки при наклоне туловища вперед у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Материал и методы. В открытое, проспективное нерандомизированное исследование были включены 55 амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса (NYHA) вследствие ишемической болезни сердца или артериальной гипертонии, индексом массы тела (ИМТ) < 30 кг/м². Проводили общепринятый осмотр, оценку лабораторных параметров, эхокардиографическое исследование.

Результаты. Одышка при наклоне туловища вперед выявлена у 45% пациентов. Бендопноэ ассоциировалось с инфарктом миокарда в анамнезе ($p < 0,001$), отношение шансов (ОШ) 11,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,7-47,8, аневризмой левого желудочка ($p = 0,005$, ОШ 9,4, 95% ДИ 1,7-54,5), увеличенным конечно-систолическим размером ($p = 0,003$, ОШ 18,4, 95% ДИ 2,69-12,5), низкой фракцией выброса ($p < 0,001$, ОШ 19,2, 95% ДИ 4,46-8,23), госпитализациями ($p = 0,004$, ОШ 2,6, 95% ДИ 1,4-4,9).

Заключение. Одышка при наклоне туловища вперед имели 45% пациентов ≥ 60 лет с ИМТ $< 30,0$ кг/м², которая не зависела от ИМТ,

и тесно ассоциировалась с тяжестью клинического состояния, эхокардиографическими параметрами и госпитализациями. Полученные результаты позволяют рассматривать этот симптом в качестве маркера тяжести клинического состояния и выраженного застоя у амбулаторных пациентов старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью без сопутствующего ожирения.

Ключевые слова: одышка, бендопноэ, хроническая сердечная недостаточность, пожилые пациенты.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 18/07-2019

Рецензия получена 09/08-2019

Принята к публикации 28/08-2019



Для цитирования: Ларина В. Н., Головки М. Г., Захарова М. И., Богущ Н. Л., Порядин Г. В. Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):45–50
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-45-50

Clinical and prognostic significance of bendopnea in elderly outpatients

Larina V. N., Golovko M. G., Zakharova M. I., Bogush N. L., Poryadin G. V.
Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess clinical and prognostic significance of dyspnea when leaning forward in elderly outpatients.

Material and methods. The open, prospective, non-randomized study included 55 outpatients ≥ 60 years old with class II-IV (NYHA) chronic heart failure (CHF) as a result of coronary artery disease or hypertension and body mass index (BMI) < 30 kg/m². Routine physical examination, laboratory tests and echocardiography were conducted.

Results. Dyspnea when leaning forward was detected in 45% of patients. Bendopnea was associated with a history of myocardial infarction ($p < 0,001$, odds ratio (OR) 11,5, 95% confidence interval (CI) 2,7-47,8), left ventricular aneurysm ($p = 0,005$, OR 9,4, 95% CI 1,7-54,5), increased end-systolic dimension ($p = 0,003$, OR 18,4, 95% CI 2,69-12,5), low ejection fraction ($p < 0,001$, OR 19, 2, 95% CI 4,46-8,23) and hospitalizations ($p = 0,004$, OR 2,6, 95% CI 1,4-4,9).

Conclusion. Thus, 45% of patients ≥ 60 years old with a BMI $< 30,0$ kg/m² had dyspnea when leaning forward. It was not depended on BMI, and was closely associated with the clinical severity, echocardiographic

parameters and hospitalizations. The results obtained allow us considering this symptom as a marker of severity of clinical condition and stasis in elderly outpatients with chronic heart failure without concomitant obesity.

Key words: shortness of breath, bendopnea, chronic heart failure, elderly patients.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Larina V. N. ORCID: 0000-0001-7825-5597, Golovko M. G. ORCID: 0000-0003-2196-6739, Zakharova M. I. ORCID: 0000-0003-2496-0850, Bogush N. L. ORCID: 0000-0003-1079-3764, Poryadin G. V. ORCID: 0000-0003-2010-3296.

Received 18/07-2019

Revision Received 09/08-2019

Accepted 28/08-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: larinav@mail.ru

Тел.: +7 (910) 473-35-66

[Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Головки М. Г. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-2196-6739, Захарова М. И. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0003-2496-0850, Богущ Н. Л. — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1079-3764, Порядин Г. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2010-3296].

For citation: Larina V. N., Golovko M. G., Zakharova M. I., Bogush N. L., Poryadin G. V. Clinical and prognostic significance of bendopnea in elderly outpatients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.*

2019;18(6):45–50. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-45-50

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, Рсис ЛА — систолическое давление в легочной артерии, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — New York Heart Association.

Клиническая диагностика декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) в пожилом возрасте нередко бывает сложной и несвоевременной, что обусловлено неспецифичностью и “стертостью” клинических проявлений. Наиболее характерный респираторный симптом ХСН одышка исходно возникает только при физической нагрузке и проходит после ее прекращения. Но даже на начальных этапах заболевания при физической нагрузке нелегко выявить одышку, т.к. некоторые больные, ведущие малоподвижный образ жизни, не замечают ее появления. Причина появления этого симптома объясняется застоем крови в венозном русле малого круга кровообращения, приводящим к уменьшению газообмена в легких и раздражению дыхательного центра.

Ортопноэ является наиболее специфичным симптомом повышенного давления в левом желудочке (ЛЖ) и предиктором увеличения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК).

У некоторых больных одышка может носить приступообразный характер, быстро превращаясь в приступ удушья, что чаще всего происходит по ночам (“пароксизмальная ночная одышка”). Причинами ее возникновения является увеличение венозного притока крови к сердцу из-за горизонтального положения, уменьшение сократительной функции желудочков на фоне снижения активности симпатической нервной системы во время сна и, в итоге, превышения сердечного резерва у такого больного. Также имеет значение ночная депрессия дыхательного центра.

Клиническая значимость одышки при наклоне туловища вперед (бендопноэ: от англ. bend — “наклоняться”, греч. рнеб — “дышать”) [1] при декомпенсации ХСН представляет огромный интерес, особенно в рутинной амбулаторной практике.

Цель исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость одышки при наклоне туловища вперед у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В открытом, проспективном, нерандомизированном исследовании были следующие критерии включения: амбулаторные пациенты с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association), диагностированной не <3 мес.; возраст ≥60 лет; индекс мас-

сы тела (ИМТ) <30 кг/м²; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение 3 мес.; стабильное медикаментозное лечение ХСН в течение 1 мес. до включения в исследование. Критерии исключения: воспалительные заболевания в стадии обострения; заболевания легких, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженные нарушения функции почек и печени; инфаркт миокарда (ИМ), инсульт в течение последних 3 мес. перед исследованием, невозможность пациента наклониться вперед, ожирение.

Пациенты направлялись терапевтами и кардиологами ГБУЗ г. Москвы “Диагностический клинический центр № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы” при постановке им диагноза ХСН на кафедру поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова для коррекции медикаментозной терапии. Сплошное включение пациентов в исследование проводилось в период с сентября 2014г по декабрь 2017г.

В представленный ниже фрагмент исследования были включены 55 амбулаторных пациентов (25 мужчин и 30 женщин) в возрасте 60–89 (75,5±6,9) лет. Причиной ХСН у 44 (80%) пациентов была ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 11 (20%) — артериальная гипертензия (АГ). II ФК ХСН был у 28 (51%), III ФК — у 26 (47%) IV ФК — у 1 (2%) пациента. ИМТ составил 25,4±3,4 кг/м², фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 50,6±11,9%, длительность ХСН — 34,0±22,8 мес.

У всех пациентов во время амбулаторного визита проводили сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, оценивали тяжесть состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). На каждого обратившегося пациента по результатам осмотра, опроса и обследования заполнялась амбулаторная карта, разработанная исследователями. Диагноз ХСН подтверждался симптомами и/или клиническими признаками в покое или при физической нагрузке и объективными признаками дисфункции сердца в покое [2, 3]. Наличие бендопноэ констатировали после отдыха пациента в течение не менее 5 мин при появлении одышки в первые 30 сек в положении пациента сидя на стуле и наклоне туловища вперед (пациент должен был дотронуться до лодыжек).

Лабораторное обследование проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ “ДКЦ № 1” ДЗМ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ, хроническую болезнь почек диагностировали при уровне СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которая сохранялась на протяжении ≥3 мес., даже в отсутствие других маркеров повреждения почек [4]. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) на аппарате GE Vivid-3. При ЭхоКГ придерживались рекомендаций Американской ас-

Таблица 1

Характеристика пациентов с СН

Показатель	Наличие бендопноэ (n=25)	Отсутствие бендопноэ (n=30)	p
Пол (муж/жен), %	18/7	(7/23)	<0,001
Возраст, годы	76 (72-80)	76 (72-80)	0,304
ИМТ, кг/м ²	25,5 (24,0-26,9)	25,4 (24,2-26,7)	0,969
ИБС, n (%)	24 (96)	15 (50)	<0,001
АГ, n (%)	21 (84)	29 (98)	0,208
Анемия, n (%)	8 (32)	10 (33)	0,855
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (56)	9 (30)	0,095
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (20)	6 (20)	0,735
Хроническая болезнь почек, n (%)	16 (64)	16 (53)	0,434
ФВ ЛЖ, %	36 (34-48)	60 (58-62)	<0,001
ИЛП, см	2,5 (2,2-2,7)	2,3 (2-2,7)	0,050
КДР ЛЖ, см	6 (5-6)	4,8 (4,6-5)	<0,001
КСР ЛЖ, см	4,5 (3,6-4,8)	3,5 (3,3-3,7)	<0,001
ИКДО ЛЖ, мл	90 (66,5-106,7)	56,2 (48,8-69,4)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл	45,8 (31-64)	21 (17,7-28,8)	<0,001
Рсис ЛА, мм рт.ст.	35 (33-39)	30 (28-34)	0,007
САД, мм рт.ст.	120 (120-140)	140 (127-146)	0,030
ДАД, мм рт.ст.	80 (70-90)	80 (70-88)	0,809
ЧСС, уд./мин	73 (61-86)	66 (63-78)	0,083
Гемоглобин, г/л	136 (121-148)	130 (120-138)	0,295
Гликированный гемоглобин, %	5,3 (5-5,7)	5,8 (5-6)	0,091
Калий, ммоль/л	4,6 (4,2-5)	4,6 (4,3-5)	0,889
Натрий, ммоль/л	143 (138-144)	142 (139-144)	0,335
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51 (41-60)	57 (43-64)	0,242
NT-proBNP, пг/мл	2636±1515	1186±830	0,002
ИАПФ (n, %)	21 (84)	24 (80)	0,708
АРА (n, %)	2 (8)	5 (17)	0,580
Диуретики (n, %)	16 (64)	19 (63)	0,960
АМКР (n, %)	8 (32)	4 (13)	0,099
β-АБ (n, %)	20 (80)	24 (80)	0,735
Дигоксин (n, %)	7 (28)	6 (20)	0,496

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75); p — для различий при сравнении групп больных; ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, β-АБ — бета-адреноблокаторы, ИЛП, ИКДО и ИКСО — индексированные к площади поверхности тела показатели ЛП, КДО и КСО.

социации эхокардиографистов. Всем больным определяли ФВ ЛЖ методом Симпсона, систолическое давление в легочной артерии (Рсис ЛА), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический размер (КДР, см) и конечный систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО, мл) и конечный систолический объем (КСО, мл) ЛЖ. Использовали расчетные индексированные к площади поверхности тела показатели ЛП, КДО и КСО, обозначаемые как ИЛП, ИКДО и ИКСО, соответственно.

Протокол исследования был принят к сведению этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова. От каждого больного было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Период наблюдения за пациентами составил 24,1±11,6 мес. (6-36 мес.). В процессе наблюдения за больными регистрировались случаи декомпенсации ХСН и связанные с ней госпитализации.

При статистической обработке данных исследования использовали пакет программ SPSS Statistics version 22.0. Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных признаков с нормальным распределением применяли среднее ± стандартное отклонение, для признаков с распределением, отличным от нормального, — медиану и межквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Количественные признаки сравнивали по ранговому критерию U Манна-Уитни, сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния признака применялся логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% довери-

тельного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Одышка при наклоне туловища вперед выявлена у 25 (45%) пациентов, среди которых было 7 (28%) женщин и 18 (72%) мужчин. У 7 (38,9%) из 18 мужчин и у 4 (57%) из 7 женщин с бендопноэ имелась ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ни у одного пациента — без бендопноэ. Все пациенты с бендопноэ предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, и были отнесены к III-IV ФК ХСН по NYHA. Выраженность клинических проявлений по ШОКС в группе больных с бендопноэ составила от 3 до 20 ($6,6 \pm 3,9$), без бендопноэ — от 2 до 7 ($3,8 \pm 1,2$) баллов ($p = 0,001$). Клинико-демографические показатели, данные ЭхоКГ, медикаментозное лечение больных, в зависимости от наличия или отсутствия бендопноэ, представлены в таблице 1.

Бендопноэ ассоциировалось с мужским полом ($p < 0,001$, ОШ 8,45, 95% ДИ 2,5-28,5), тяжестью клинического состояния по ШОКС ($p < 0,006$, ОШ 1,89, 95% ДИ 1,19-2,99), ИМ в анамнезе ($p < 0,001$, ОШ 11,5, 95% ДИ 2,7-47,8), аневризмой ЛЖ ($p = 0,005$, ОШ 9,4, 95% ДИ 1,7-54,5), увеличенным КСР ($p = 0,003$, ОШ 18,4, 95% ДИ 2,69-12,5), низкой ФВ ($p < 0,001$, ОШ 19,2, 95% ДИ 4,46-8,23). Следует отметить, что ассоциация бендопноэ с мужским полом сохранялась после поправки на ФВ ЛЖ ($p < 0,001$, ОШ 1,2, 95% ДИ 1,1-1,3), но не подтвердилась после поправки на ИМТ ($p = 0,970$, ОШ 0,99, 95% ДИ 0,8-1,2). Ассоциации симптома бендопноэ с ИМТ установлено не было.

За период наблюдения $24,1 \pm 11,6$ мес. было госпитализировано 23 (92%) пациента с бендопноэ и 17 (57%) — без бендопноэ ($p = 0,040$) в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). Вероятность госпитализаций в группе лиц с бендопноэ была в 2,6 раза выше, чем у лиц без этого симптома — ОШ 2,6, 95% ДИ 1,4-4,9 ($p = 0,004$). Ассоциация бендопноэ с госпитализациями пациентов сохранялась и после поправки на ИМТ — ОШ 8,0, 95% ДИ 1,6-40,6 ($p = 0,012$), и ФВ ЛЖ — ОШ 1,2, 95% ДИ 1,1-1,4 ($p < 0,001$).

Обсуждение

Симптом, который возникает при наклоне туловища вперед — бендопноэ, связан с гемодинамическими нарушениями, в особенности, с увеличенным давлением наполнения правого и левого желудочков. Ранее установлено, что большинство пациентов с бендопноэ имеют гемодинамический профиль с увеличенным ДЗЛК и низким сердечным индексом (“холодные и влажные”, сердечный индекс $\leq 2,2$ л/мин/м², давление заклинивания легочной артерии ≥ 22 мм рт.ст.), что ведет к возникновению одышки при наклоне туловища вперед,

особенно у пациентов с ХСН и изначально нарушенными гемодинамическими показателями [1].

Результаты представленного исследования показали, что одышку при наклоне туловища вперед имели 45% пациентов в возрасте 76 (72-80) лет, среди которых — 72% мужчин. Все пациенты с бендопноэ имели тяжелое течение ХСН (III-IV ФК), одышку при физическом усилии и у 48% пациентов с бендопноэ имелась ФВ ЛЖ $< 40\%$. В отличие от пациентов аналогичного возраста без бендопноэ, лица с бендопноэ чаще имели ИБС ($p < 0,001$), более низкие систолическое артериальное давление (САД) ($p = 0,030$) и ФВ ЛЖ ($p < 0,001$).

Бендопноэ или “одышка при сгибании, наклоне туловища вперед” — симптом, при котором, как показали инвазивные исследования по гемодинамике [1], происходит увеличение венозного возврата и давления наполнения левых отделов сердца. Именно это может, по мнению авторов, приводить к развитию одышки. Действительно, повышение давления в легочных капиллярах, на что указывает увеличенное ДЗЛК, вызывает транссудацию жидкости в альвеоло-капиллярное пространство, увеличение диффузионного расстояния в аэро-гематическом барьере и ухудшение диффузии, прежде всего кислорода. Далее возникают несколько механизмов, которые могут участвовать в развитии одышки или частого поверхностного дыхания: раздражение юкстакапиллярных рецепторов, уменьшение жизненной емкости легких, закрытие мелких дыхательных путей и возбуждение хеморецепторов в ответ на гипоксемию. Трудность с растяжением жестких легких дыхательными мышцами приводит к их утомлению и чувству затруднения дыхания, т.е. одышки. Бендопноэ развивается обычно у больных с исходно повышенным давлением наполнения, у которых имеется более высокая вероятность достижения порогового уровня давления, необходимого для развития клинических проявлений [1]. Сердце таких пациентов работает в соответствии с крутым отрезком диастолической кривой “давление-объем”, и даже небольшое повышение венозного возврата к сердцу может вызвать существенное увеличение давления наполнения ЛЖ, ЛП и ДЗЛК.

Клинические симптомы повышенного давления наполнения могут в целом свидетельствовать о повышении давления не только в левых, но и в правых отделах сердца. При катетеризации правых отделов сердца у лиц с ХСН [1] уточнили, что в случае исходно повышенного давления наполнения камер сердца при наклоне туловища вперед еще больше увеличивается давление в правом предсердии за счет нарастания венозного возврата к сердцу и давления наполнения, что приводит к нарастанию одышки. Поскольку не у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдался симптом “бендопноэ”, необходимо обратить внимание на величину

исходно повышенного давления наполнения камер сердца [1]. Согласно представленным данным у пациентов с бендопноэ, в отличие от последних без бендопноэ, наблюдалось более выраженное увеличение размеров и объемов ЛП и ЛЖ, Рсис ЛА ($p=0,007$), а также выявлена ассоциация бендопноэ с увеличенным КСР ЛЖ ($p=0,003$ ОШ 18,4) и низкой ФВ ЛЖ ($p<0,001$ ОШ 19,2).

При изучении интракардиальной нервной системы, в опытах с отдельной перфузией правого и левого отделов сердца, обнаружены следующие закономерности [5]. Подъем давления в правом отделе сердца при высоком исходном (“фоновом”) уровне давления крови в препарате вызывал резкое угнетение сократительной функции ЛЖ даже в тех случаях, когда перфузионное давление в нем специально немного повышалось. Наполнение кровью левых камер сердца, давление в его полостях и растяжение миокарда при этом несколько увеличивались. Несмотря на то, что при этом имелись все условия для возникновения в миокарде ЛЖ феномена Франка-Старлинга, значительное повышение давления в правых отделах сердца вызывало падение силы сокращений ЛЖ, т.е. противоположный феномену Старлинга эффект — типичную для внутрисердечной нервной системы реакцию на сильное раздражение рецепторов растяжения. Смысл такой реакции понятен, если вспомнить, что в артериальном бассейне находится только 10-15% всей крови. Внезапное увеличение притока крови к сердцу могло бы вызвать в соответствии с законом Старлинга и эффектом Анрепа энергичный выброс большего систолического объема крови в аорту и катастрофическое повышение САД. Функционирование внутрисердечных периферических рефлексов предотвращает такое опасное переполнение артериального бассейна. Лишняя кровь задержится в венозных сосудах, для “левого сердца” это будет венозный бассейн малого круга кровообращения. По мнению автора, основанному на многочисленных исследованиях, интракардиальные нервные регуляторные механизмы способны подчинять себе другие, в т.ч. экстракардиальные, нервные механизмы саморегуляции сердца. Тем более представляется важным наличие статистически значимой связи между появлением одышки при наклоне туловища вперед и повышением давления наполнения правых отделов сердца при его катетеризации [1].

Интересно, что при наклоне туловища вперед и развития при этом одышки не наблюдалось учащение сердцебиения [6]. Возможно, и здесь участвуют интракардиальные нервные регуляторные механизмы. Было показано [5], что внутрисердечные периферические рефлексы влияют двояко — стимулирующе или угнетающе на сердечный ритм, что зависит от силы исходного фонового раздражения рецепторов растяжения миокарда. Если сила

сокращений рефлекторно возрастала, то ритм учащался или не изменялся. Наоборот, если сила сокращений рефлекторно угнеталась, то ритм урежался или не изменялся.

Показано [1], что у больных с бендопноэ в горизонтальном положении уменьшается степень насыщения крови кислородом. Скорее всего к этому приводит ухудшение диффузии кислорода в легких из-за усиления в них венозного застоя. Нельзя исключить и роль гипоксемии из-за нарушения вентиляционных показателей, поскольку одышка у таких больных представляет собой полипноэ в виде частого поверхностного дыхания. Однако нельзя исключить и нарушение нормальных соотношений между вентиляцией и кровообращением в отдельных участках легких. Среди больных с бендопноэ, включенных в настоящее исследование, у 80% причиной ХСН была ИБС, а симптом бендопноэ чаще встречался у лиц с ИМ в анамнезе ($p<0,001$, ОШ 11,5) и аневризмой ЛЖ ($p=0,005$, ОШ 9,4). Возможно, что увеличенный приток крови к сердцу и возникающее рефлекторно угнетение силы сокращений ЛЖ привело к угнетению коронарного кровотока, что могло вызывать нарушение соответствия вентиляции и перфузии альвеол.

Поскольку одышка является частым симптомом не только ХСН, но и бронхолегочной патологии, ожирения и часто встречается у лиц пожилого возраста, закономерно встает вопрос о дифференциальной диагностике этих заболеваний.

Ожирение способствует развитию и прогрессированию ремоделирования и гипертрофии миокарда ЛЖ и ПЖ, увеличению полости ЛП посредством множества механизмов, включая и гемодинамическую перегрузку объемом. Помимо этого, само по себе ожирение, особенно абдоминальное, способно вызывать как ограничение при наклоне туловища вперед, так и повышение внутрибрюшного давления с дальнейшим появлением одышки [7-9]. В исследовании [1] ИМТ был выше у пациентов с бендопноэ, чем у лиц без этого симптома, но не было выявлено статистически значимых различий в окружности бедер и талии, соотношения окружности талии/бедер между этими двумя группами пациентов.

С целью исключения влияния ожирения на возникновение одышки при наклоне туловища вперед, в представленном исследовании приняли участие пациенты с ИМТ <30 кг/м², авторы не наблюдали ассоциации бендопноэ с ИМТ. В нем не нашло подтверждения связи между ИМТ и бендопноэ [10].

Целью работы португальских исследователей явилась оценка взаимосвязи одышки при физическом усилии, ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки и одышки при наклоне туловища вперед с хроническими заболеваниями, особенно с ХСН и ее разными фенотипами у 633 амбулаторных паци-

ентов в возрасте от 45 до 99 лет. Были показаны ассоциация пароксизмальной ночной одышки (ОШ 2,42, 95% ДИ 1,10-5,29) и бендопноэ (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,52-4,44) с ХСН. При многофакторном анализе, ни хроническая обструктивная болезнь легких, ни ИБС, ни ИМ не ассоциировались с бендопноэ. Таким образом, авторы подтвердили, что бендопноэ является единственным вариантом одышки, который не связан с респираторными проблемами или ИБС. Даже после поправки на депрессию и ИМ, ассоциация сохранялась независимо от ФВ ЛЖ, для СН и бендопноэ, что позволяет рассматривать последний обещающим симптомом для дифференцировки СН от других хронических заболеваний [11].

Изменение наполнения желудочков вследствие застойных явлений, включая одышку при наклоне туловища вперед, возможно рассматривать в качестве маркера декомпенсации СН и неблагоприятного течения заболевания. По результатам настоящей работы, бендопноэ ассоциировалось с тяжестью клинического состояния по ШОКС (ОШ 1,89), мужским полом (ОШ 8,45) и госпитализациями (ОШ 2,6) пациентов. Ассоциация одышки при наклоне туловища вперед с мужским полом не подтвердилась после поправки на ИМТ, но сохранялась после поправки на ФВ ЛЖ, что требует дальнейшего изучения этой связи.

Ранее показана связь бендопноэ с более тяжелым течением ХСН (ОШ 1,78), ишемической этиологией ХСН (ОШ 26,6) и госпитализациями (ОШ 7,61) у пожилых пациентов [12].

В исследовании [10] у 122 из 250 (48,8%) пациентов старшего возраста с ХСН имелось бендопноэ наряду с одышкой (99,2%; $p=0,014$), ортопноэ (59%;

$p<0,001$), пароксизмальной ночной одышкой (28,7%; $p<0,008$), гепатомегалией (26,2%; $p=0,038$). Повторно были госпитализированы 62,3% пациентов и установлена связь бендопноэ с нарастанием риска смерти у пациентов с ХСН III-IV ФК (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,05-5,14). Связь бендопноэ с неблагоприятным клиническим прогнозом подтверждена и в более позднем исследовании [6]. Бендопноэ статистически незначимо ассоциировалось с риском декомпенсации ХСН в течение года (ОШ 2,9, $p>0,05$) [13] и летальностью больных [14].

Заключение

Одышка при наклоне туловища вперед имела у 45% пациентов ≥ 60 лет с ИМТ $< 30,0$ кг/м², среди которых преобладали мужчины. При наличии бендопноэ у всех пациентов имела одышка при физическом усилии, III-IV ФК ХСН, и у каждого второго — низкая ФВ ЛЖ. Бендопноэ чаще встречалось на фоне ИБС, выраженного ремоделирования ЛЖ и ЛП, высокого уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического фермента и не зависело от ИМТ, но тесно ассоциировалось с тяжестью клинического состояния и неблагоприятным течением, даже после поправки на ИМТ и ФВ ЛЖ. Полученные результаты позволяют рассматривать этот симптом в качестве маркера тяжести клинического состояния и выраженного застоя у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН без сопутствующего ожирения.

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

Литература/References

1. Thibodeau J, Turer A, Gualano S, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2:24-31. doi:10.1016/j.jchf.2013.07.009.
2. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of OSSH, RCO and RRMSF about diagnostics and treatment of HSN (fourth revision). *Heart Fail.* 2013; 81(7):379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Ж Сердечная недостаточность.* 2013;81(7):379-472.
3. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-163.
5. Kositskiy GI. *Afferentnyye sistemy serdtsa.* "Meditsina", Moscow, 1975. 207 p. (In Russ.) Косицкий Г.И. Аfferентные системы сердца. "Медицина", Москва, 1975. 207 с. УДК 612.1.
6. Thibodeau J, Jenny V, Maduka J, et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2017;183:102-7. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.011.
7. Van Gaal L, Mertens I, De Block C. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444:875-80.
8. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC HF.* 2013;1:93-102. doi:10.1016/j.jchf.2013.01.006. Epub 2013 Apr 1.
9. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, et al. The impact of obesity on the left ventricle. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Img.* 2010;3:266-74. doi:10.1016/j.jcmg.2009.10.012.
10. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano J, Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:111-5. doi:10.1002/ehfj.610.
11. Ceron M, Rosa G, Jorge L, et al. Association of types of dyspnea including 'bendopnea' with cardiopulmonary disease in primary care. *Rev Port Cardiol.* 2017;3(36):179-86. doi:10.1016/j.repc.2016.08.007.
12. Larina VN, BartBY, Chukaeva II, et al. Bendopnea: Association With Echocardiographic Features and Clinical Outcomes in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologia.* 2018;58(12):36-44. (In Russ.) Ларина В.Н., Барт Б.Я., Чукаева И.И. и др. Одышка при наклоне вперед: связь с эхокардиографическими параметрами и клиническими исходами у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2018;58(12):36-44. doi:10.18087/cardio.2018.12.10190.
13. Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov GP, et al. Bendopnea as a predictor of chronic heart failure decompensation. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;27(5):52-7. (In Russ.) Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П. и др. Выраженность бендопноэ как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(5):52-7. doi:10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.
14. Sajeev C, Nair S, George B, et al. Demographical and clinicopathological characteristics in heart failure and outcome predictors: a prospective, observational study. *ESC Heart Fail.* 2017;4:16-22. doi:10.1002/ehf2.12119.

Виртуальные пациенты с сердечно-сосудистой патологией: образовательная технология повышения квалификации врачей

Карась С. И.^{1,2}, Аржаник М. Б.^{1,2}, Баев А. Е.¹, Ваизов В. Х.¹, Васильцева О. Я.¹, Гракова Е. В.¹, Гуляев В. М.¹, Завадовский К. В.¹, Кара-Сал Э. Э.², Усов В. Ю.¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Томск, Россия

Цель. Разработка информационной основы для создания и реализации мультимедийных моделей диагностики и лечения деперсонализированных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (виртуальных пациентов).

Материал и методы. Материалами исследования служили тексты завершенных историй болезни и мультимедийные результаты инструментальной диагностики пятидесяти пациентов, прошедших стационарное лечение. После экспертной оценки полноты и непротиворечивости всей информации о завершённом случае заболевания, она была размещена на сервере. Для обеспечения удалённого доступа к контенту использованы технологии Web-программирования.

Результаты. Создана информационная модель лечебно-диагностического процесса, т.е. совокупность сведений о его динамике в текстовом и мультимедийном форматах. Реализован интерфейс виртуального пациента в виде закладок, связанных с появлением новой информации о состоянии пациента, влияющей на принятие врачебных решений. Приведена структура текстовой и мультимедийной информации на закладках разного типа. Реализованный вариант технологии виртуальных пациентов обеспечивает Web-доступ к демонстрации лечебно-диагностического процесса деперсонализированных случаев.

Заключение. В ходе выполнения проекта создается репозиторий виртуальных пациентов, как мультимедийной модели диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии, обеспеченной Web-доступом. Репозиторий будет использован для повышения клинико-диагностических компетенций врачей путем демонстрации и детального разбора завершённых случаев заболевания. Виртуальные пациенты могут стать одной из методических основ дистанционного повышения квалификации врачей в системе непрерывного медицинского образования.

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование, дистанционное обучение, case-технологии, проблемно-ориентированное обучение, клинико-диагностические задачи, репозитории.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности/Финансирование. Авторы выражают признательность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку всех аспектов работы в рамках выполнения гранта № 19-013-00231 А «Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клинико-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования».

Авторы благодарят руководство и сотрудников компаний «Элекрад-Мед» и «Контек-Софт» за эффективную реализацию аналитического и программного аспектов проекта.

Поступила 18/09-2019

Рецензия получена 07/10-2019

Принята к публикации 08/10-2019



Для цитирования: Карась С. И., Аржаник М. Б., Баев А. Е., Ваизов В. Х., Васильцева О. Я., Гракова Е. В., Гуляев В. М., Завадовский К. В., Кара-Сал Э. Э., Усов В. Ю. Виртуальные пациенты с сердечно-сосудистой патологией: образовательная технология повышения квалификации врачей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):51–56
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-51-56

Virtual patients with cardiovascular pathology: technology for postgraduate medical education

Karas S. I.^{1,2}, Arzhanik M. B.^{1,2}, Baev A. E.¹, Vaizov V. Kh.¹, Vasil'tseva O. Ya.¹, Grakova E. V.¹, Gulyaev V. M.¹, Zavadvovskiy K. V.¹, Kara-Sal E. E.², Ussov W. Yu.¹

¹Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Aim. To develop an information basis for the formation and implementation of multimedia models for the diagnosis and treatment of depersonalized cases of cardiovascular diseases (virtual patients).

Material and methods. The materials of the study were completed case histories and multimedia results of investigation of fifty patients who underwent hospital treatment. After an expert assessment of the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru

Тел.: +7 (923) 403-1220

[Карась С. И. — ¹д.м.н., доцент, зав. отделом координации научной и образовательной деятельности, ²профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Аржаник М. Б. — ¹специалист по биомедицинской статистике, ²канд. пед. наук, доцент кафедры физики с курсом высшей математики, ORCID: 0000-0003-4844-9803, Баев А. Е. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 000-0002-8163-1618, Ваизов В. Х. — к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-0004-7717, Васильцева О. Я. — д.м.н., доцент, с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-2932-3159, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Гуляев В. М. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-4791-8754, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Кара-Сал Э. Э. — студент 6 курса медико-биологического факультета, направление «медицинская кибернетика», ORCID: 0000-0003-3184-4268, Усов В. Ю. — д.м.н., зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068].

completed clinical case, it was posted on the server. To provide remote access to content, web development technologies were used.

Results. An information model of the medical process in text and multimedia formats has been formed. The virtual patient interface has been implemented in the form of marks appearing as new patient information is received, affecting the decision making. The structure of text and multimedia information on marks of various types is given. The implemented version of virtual patient technology provides web access to the demonstration of depersonalized medical process.

Conclusion. During the project progress, a repository of virtual patients is created as a multimedia model for the diagnosis and treatment of cardiovascular pathology provided by web access. The repository will be used to enhance the diagnostic and treatment competencies of doctors through the demonstration and detailed analysis of completed disease cases. Virtual patients can become methodological basis for postgraduate education of doctors in the continuing medical education system.

Key words: continuing medical education, distance education, CASE technologies, problem-based learning, diagnostic and treatment tasks, repositories.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgments/Funding. The authors are grateful to the Russian Foundation for Basic Research for financial support of all work aspects under grant № 19-013-00231 A "Information and Communication

Technologies for the Formation and Improvement of Clinical and Diagnostic Competencies of Students in the Postgraduate Medical Education System".

The authors are grateful to the executives and staff of Elecard-Med and Kontek-Soft companies for the effective implementation of the analytical and program parts of the project.

Karas S. I. ORCID: 0000-0001-6716-856X, Arzhanik M. B. ORCID: 0000-0003-4844-9803, Baev A. E. ORCID: 000-0002-8163-1618, Vaizov V. Kh. ORCID: 0000-0003-0004-7717 Vasil'tseva O. Ya. ORCID: 0000-0002-2932-3159, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Gulyaev V. M. ORCID: 0000-0002-4791-8754, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Kara-Sal E. E. ORCID: 0000-0003-3184-4268, Ussov W. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068.

Received 18/09-2019

Revision Received 07/10-2019

Accepted 08/10-2019

For citation: Karas S. I., Arzhanik M. B., Baev A. E., Vaizov V. Kh., Vasil'tseva O. Ya., Grakova E. V., Gulyaev V. M., Zavadovsky K. V., Kara-Sal E. E., Ussov W. Yu. Virtual patients with cardiovascular pathology: technology for postgraduate medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):51–56. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-51-56

ВП — виртуальный пациент, ЛДП — лечебно-диагностический процесс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Непрерывное медицинское образование имеет несколько целей, и одной из основных является совершенствование навыков принятия клинико-диагностических решений врачом. В медицинском образовании для этого используются разные виды симуляционного обучения и компьютерных имитаций. Применение виртуальных пациентов для повышения квалификации врачей в России является определенной педагогической новацией. Применение симуляций сценариев диагностики и лечения позволяет стандартизовать условия клинических задач и критерии успешности их решений, подготовить обучающихся к ситуациям, с которыми они будут сталкиваться в реальной клинической практике, облегчить и ускорить процесс принятия решений в их ежедневной работе. Компьютерные мультимедийные клинические ситуации могут повторяться неограниченное количество раз, их внедрение способствует геймификации образовательного процесса [1].

Первые опыты применения компьютерных имитаций для обучения и повышения квалификации врачей отмечены в последней трети XX века [2, 3], но их регулярное использование в США и Западной Европе началось в 90-е годы. Термин "виртуальный пациент" (ВП) стал широко использоваться в публикациях за рубежом после ряда исследований [4–6]. Под этим термином подразумеваем мультимедийные симуляционные сценарии диагностики и лечения больных, ре-

ализованные специалистами в информационных технологиях и обеспечивающие взаимодействие с обучающимися [4, 7].

Клиническая подготовка врачей всегда включала решение ситуационных задач в ходе изучения отдельных заболеваний. Расширением ситуационных задач являются кейсы и построенное на их основе проблемно-ориентированное обучение. Оптимальные кейсы должны содержать мультимедийные результаты исследования пациента и эффективно предоставлять информацию для решения клинико-диагностических задач [8]. Мета-анализы и систематические обзоры показали образовательную эффективность технологии ВП для формирования врачебной логики в принятии решений [7, 9]. Обучающиеся отмечают свою удовлетворенность образовательным процессом с использованием ВП, но не хотят противопоставлять e-learning традиционному обучению [10].

Компьютерное представление реальных случаев заболевания по соотношению затрат и эффективности методики значительно превосходит другие симуляционные методики. Возможности широкого распространения ВП и case-based обучения в глобальной сети, использования в дистанционном и непрерывном медицинском образовании делают этот подход уникальным. Российское электронное здравоохранение в течение последней декады развивалось бурно, однако этот процесс слабо затронул медицинское образовательное пространство, особенно в клинических дисциплинах.

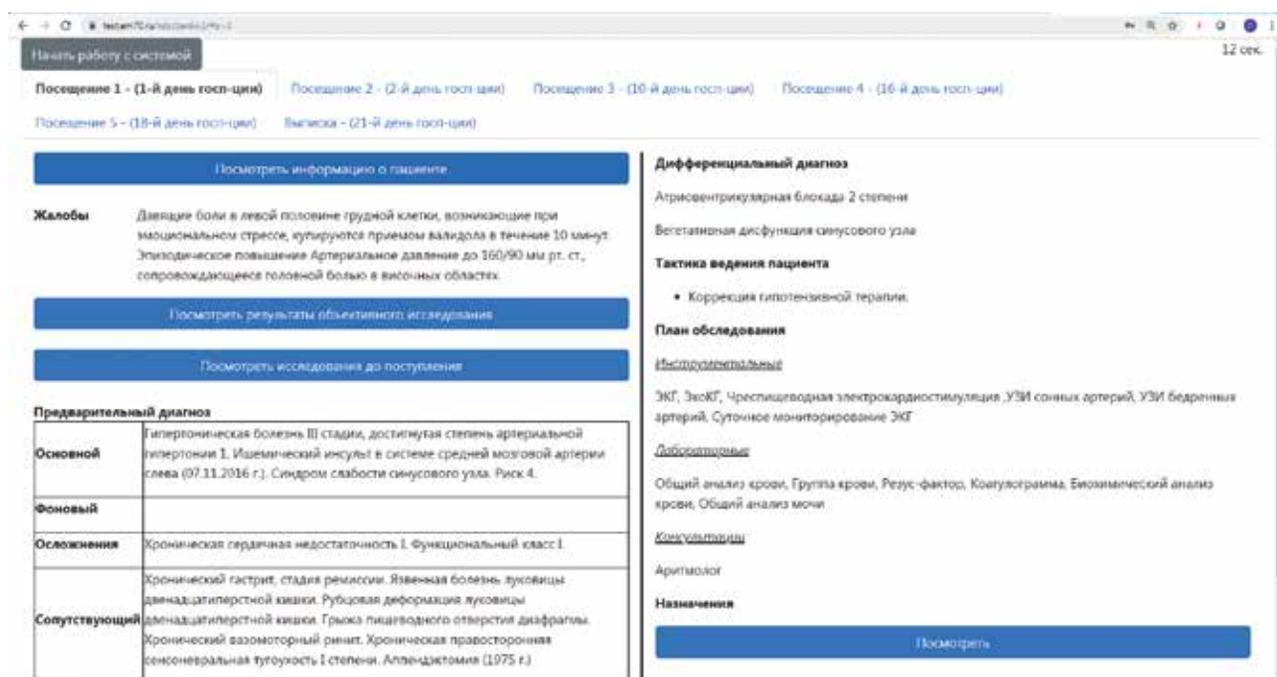


Рис. 1 Организация интерфейса виртуального пациента.

Большинство исследований по разработке ВП, созданию репозитория разного уровня (от учрежденческого до международного), их использованию в медицинском образовании выполнено за рубежом.

Целью работы является разработка информационной основы для создания и реализации мультимедийных моделей диагностики и лечения деперсонализированных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для формирования и совершенствования навыков принятия клинико-диагностических решений обучающимся.

Материал и методы

Создание и эксплуатация ВП базируется на двух информационных основах — контенте и программном обеспечении. Контент ВП состоит из текстового и мультимедийного описаний реального, но деперсонализованного случая заболевания. Сформирована выборка из пятидесяти завершённых историй болезни и мультимедийных результатов инструментальных методов исследования пациентов, проходивших стационарное лечение. Материалами исследования служили тексты истории болезни реальных пациентов; результаты лабораторной диагностики, электрокардиографии и Холтеровского мониторинга; видеозаписи и текстовое описание эхокардиографии; видеозаписи и текстовое описание ультразвуковых исследований сонных, бедренных и почечных артерий, плевральной полости и перикарда. Часть ВП включают информацию о результатах мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ангиографии, рентгеновских и функциональных исследований.

После экспертной оценки полноты и отсутствия противоречий всей информации о завершённом случае заболевания, она в согласованных шаблонах передается программистам для заполнения базы данных в СУБД PostgreSQL и размещения на сервере. Для обеспечения удаленного доступа

к ВП использованы технологии Web-программирования, в частности JavaScript (фреймворк Vue.js) и Twitter bootstrap.

Проект начат в 2019г и рассчитан на два года работы. До конца текущего года будут созданы пятьдесят ВП с кардиоваскулярной патологией с целью демонстрации обучающимся мультимедийных моделей лечебно-диагностического процесса (ЛДП).

Результаты

Поскольку проект не ставит целью развитие коммуникативных или мануальных навыков обучающихся, то авторы отказались от использования анимаций пациентов, существенно геймифицирующих обучение. Для формирования и совершенствования навыков принятия клинико-диагностических решений необходима в первую очередь информационная модель лечебно-диагностического процесса, т.е. совокупность сведений о динамике ЛДП в текстовом и мультимедийном форматах.

Реальный ЛДП включает периодический контакт пациента с врачами, средним медицинским персоналом, параклиническими службами; анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований; динамики состояния пациента, на основании которых проводится его лечение и планирование дальнейшего обследования. Созданная мультимедийная компьютерная модель также предполагает некоторую дискретность. Интерфейс ВП организован в виде определенного количества закладок, обозначенных “посещения” (рисунок 1).

Речь идет как о посещении пациента врачом, так и о направлении больного на различные типы исследований. В контексте этой работы посещение означает появление новой информации о пациенте (изме-

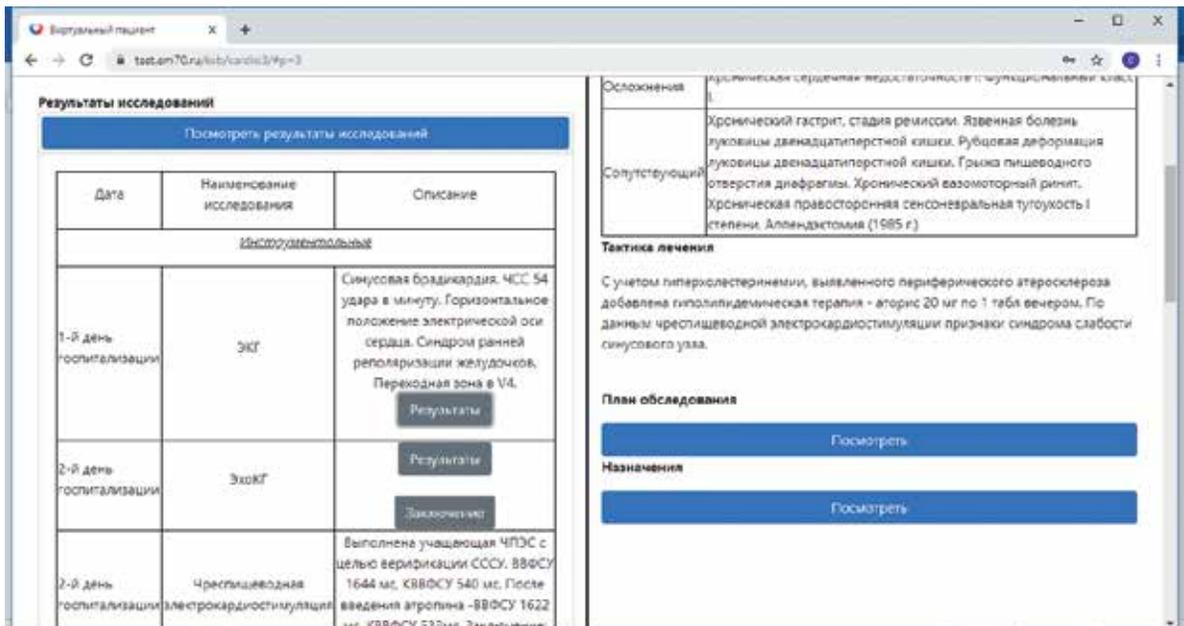


Рис. 2 Структура представления информации на закладках виртуального пациента. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Рис. 3 Представление мультимедийной информации о результатах исследования. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

нение его состояния, новые сведения об эффективности/неэффективности лекарственных средств, новые результаты лабораторных/инструментальных методов исследования и т.п.), влияющей на дальнейший ход ЛДП и принятие врачебных решений. Как и в реальном ЛДП, количество закладок у ВП различно в зависимости от анамнеза заболевания и клинической картины ССЗ. Для оценки обучающимися хронологической последовательности событий на закладке обозначен день госпитализации.

Первое посещение отображает информацию при поступлении в стационар и содержит сведения об анамнезе пациента, полученных ранее результа-

тах инструментальных исследований, жалобах и результатах физикального обследования больного в момент поступления, дифференциальном диагнозе, первоначально назначенных препаратах, коррекции лечения, плане дальнейших диагностических исследований.

Результаты инструментальных и лабораторных методов становятся доступны обучающимся на закладках посещений, следующих за назначением исследований в виде сканированных записей электрокардиограммы, фрагментов записей эхокардиографии, ангиографии, ультразвуковых исследований сосудов, изображений рентгенограмм, томограмм

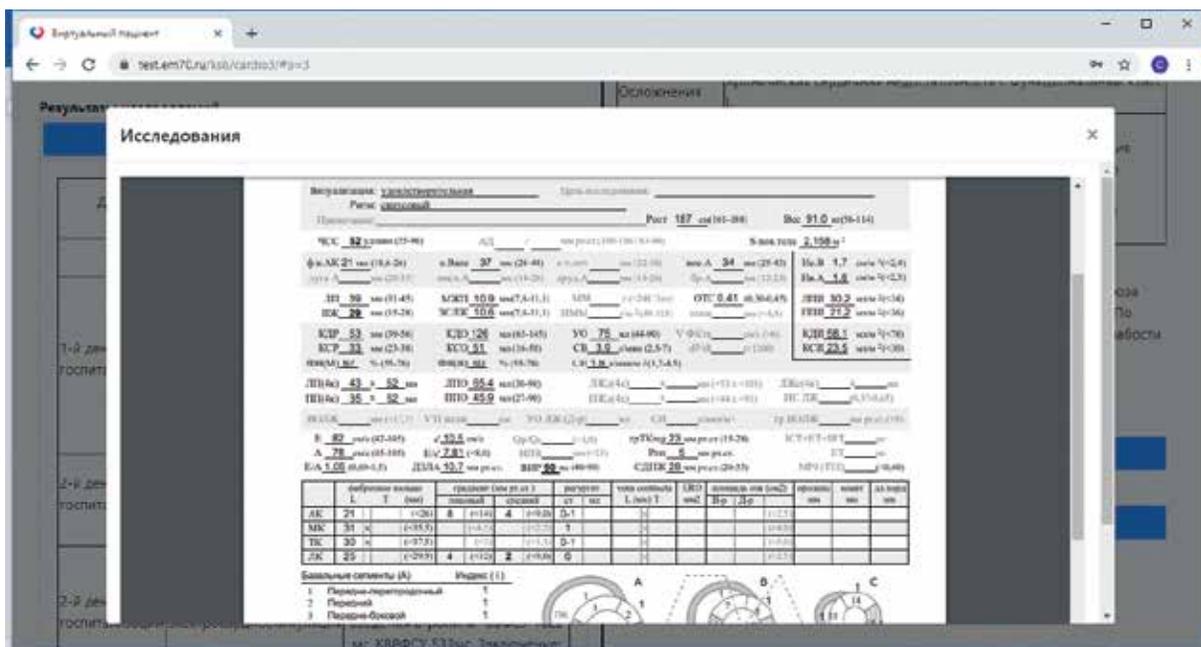


Рис. 4 Представление текстовой информации о результатах исследования.

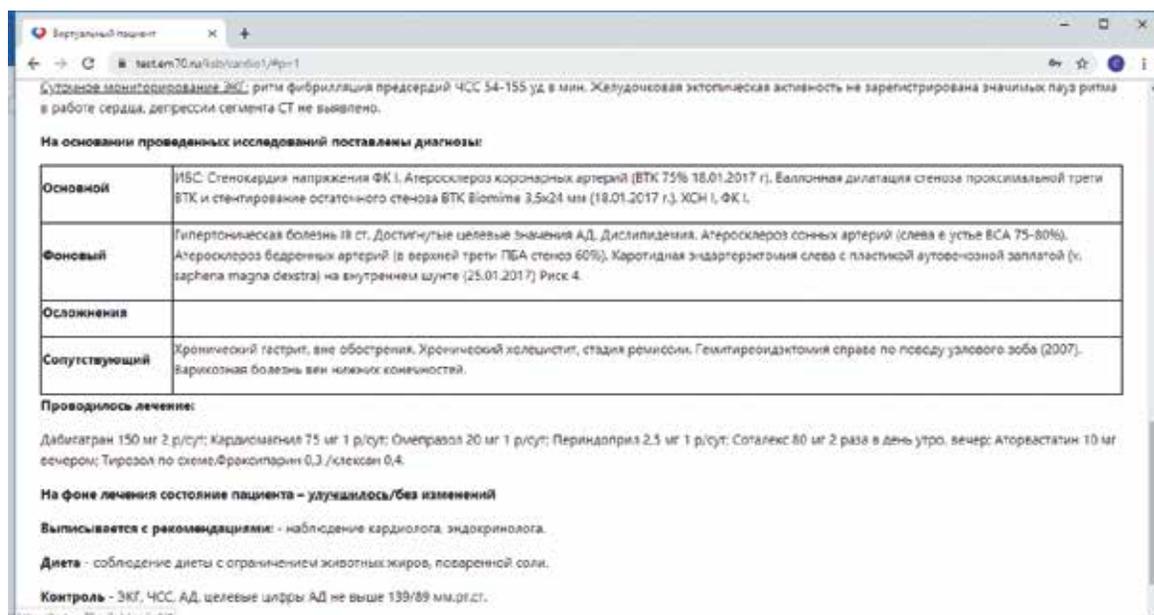


Рис. 5 Эпикриз на завершающей закладке виртуального пациента.

и других визуализирующих методов исследования пациента (рисунок 2). Каждый мультимедиа файл обязательно сопровождается текстовым заключением специалиста (рисунки 3, 4).

Структура представления информации во время последующих посещений остается постоянной, но объем информации разделов закладки меняется. Анамнез пациента и заболевания в неизменном виде доступны на всех закладках, однако информация о жалобах пациента, процессе дифференциальной диагностики, все остальные разделы контента ВП актуализируются для каждого последующего посещения. Последнее посещение соответствует выписке

пациента и содержит развернутый эпикриз этого клинического случая (рисунок 5).

Реализованный в проекте вариант образовательной технологии ВП предназначен для демонстрации обучающимся ЛДП деперсонализированных случаев кардиоваскулярной патологии. Для этой цели достаточна линейная траектория демонстрации и минимальная интерактивность в виде возможности самостоятельного перемещения на разные этапы ЛДП. Имеющийся Web-доступ к материалам ВП дает возможность использовать дистанционные формы повышения квалификации врачей в системе непрерывного медицинского образования без продолжительного отрыва от ЛДП.

Обсуждение

Интеграция информационно-коммуникационных и образовательных технологий в клинических областях знаний имеет фундаментальное значение для отечественной педагогики. До начала XXI века были широко распространены контентные модели обучения, в которых основной акцент делался на содержании обучающих материалов. В настоящее время на первый план обособленно выходит активность обучающихся, значительно увеличивающая эффективность педагогического процесса. В образовательной технологии ВП ряд активностей реализованы в ходе их разработки (способы получения обучающимися информации и обеспечения интерактивности); другие связаны с будущим использованием ВП (работа в группах, дистанционное обучение, самостоятельная подготовка студентов). Оценка педагогической эффективности ВП зависит от того, какие активности рассматриваются. Поэтому в литературе обсуждается не только технология ВП, но роли, которые эти компьютерные симуляции смогут играть в медицинском образовании будущего [11].

В данной рукописи представлены результаты создания только статичных кейсов ВП с кардиоваскулярной патологией и с невысоким уровнем интерактивности. Их демонстрация в процессе повышения квалификации врачей имеет значение, но ограничена в силу невозможности самостоятельно принимать решения обучающимися и линейности образовательной траектории. В течение второго года проекта на основе статичных кейсов ВП с ССЗ будут созданы разветвленные мультимедийные клиничко-диагностические задачи, эквивалентные динамичным ВП с развитой интерактивностью и рейтинговой оценкой эффективности принятия решений. После экспертизы и апробации именно такой формат ВП эффективен для развития компетенций принятия решений в системе непрерывного медицинского образования. Клиничко-диагностические задачи могут быть инкорпорированы в электронные учебные курсы, а также зарегистрированы на портале непрерывного меди-

цинского образования в качестве самостоятельного образовательного продукта. Этот репозиторий станет фактологической базой проблемно-ориентированного обучения на вузовском и послевузовском этапах медицинского образования, обеспечивая прочность и системность знаний врачей, процессный подход к принятию ими решений.

Заключение

В ходе выполнения проекта создается репозиторий ВП, который будет использован для повышения клиничко-диагностических компетенций врачей путем демонстрации и детального разбора завершенных случаев заболевания. Компьютерная имитация этапов работы с пациентом и реализованный Web-доступ дают возможность неоднократного изучения завершенного случая заболевания в удобное для врача время, развития и совершенствования навыков клиничского мышления. Демонстрация ЛДП ВП и решение клиничко-диагностических задач могут стать одной из методических основ дистанционного повышения клиничской квалификации врачей в системе непрерывного медицинского образования РФ.

Благодарности/Финансирование. Авторы выражают признательность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку всех аспектов работы в рамках выполнения гранта № 19-013-00231 А “Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клиничко-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования”.

Авторы благодарят руководство и сотрудников компаний “Элекард-Мед” и “Контек-Софт” за эффективную реализацию аналитического и программного аспектов проекта.

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

Литература/References

1. Cendan J, Lok B. The use of virtual patients in medical school curricula. *Adv Physiol Educ.* 2012;36(1):48-53. doi:10.1152/advan.00054.2011.
2. Cook DA, Erwin P, Triola MM. Computerized virtual patients in health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Academic Medicine.* 2010;85(10):1589-602. doi:10.1097/ACM.0b013e3181edfe13.
3. Ellaway R, Davies D. Design for learning: deconstructing virtual patient activities. *Med Teach.* 2011;33:303-10. doi:10.3109/0142159X.2011.550969.
4. Poulton T, Conradi E, Kavia S, et al. The replacement of ‘paper’ cases by interactive online virtual patients in problem-based learning. *Med Teach.* 2009;31(8):752-58. doi:10.1080/01421590903141082.
5. Huwendiek S, Reichert F, Bosse HM, et al. Design principles for virtual patients: a focus group study among students. *Med Educ.* 2009;43(6):580-8. doi:10.1111/j.1365-2923.2009.03369.x.
6. Posel N, Shore BM, Fleischer D. Virtual patient cases: a qualitative study of the requirements and perceptions of authors. *Int J Med Educ.* 2012;3:175-82. doi:10.5116/ijme.5038.a1e1.
7. Cook DA, Triola MM. Virtual patients: a critical literature review and proposed next steps. *Med Educ.* 2009;43(4):303-11. doi:10.1111/j.1365-2923.2008.03286.x.
8. Srinivasan M, Wilkes M, Stevenson F, et al. Comparing problem-based learning with case-based learning: Effects of a major curricular shift at two institutions. *Academic Medicine.* 2007;82(1):74-82. doi:10.1097/01.ACM.0000249963.93776.aa.
9. Consorti F, Mancuso R, Nocioni M, et al. Efficacy of virtual patients in medical education: A meta-analysis of randomized studies. *Computers&Education.* 2012;59(3):1001-08. doi:10.1016/j.compedu.2012.04.017.
10. Ellaway RH, Poulton T, Jivram T. Decision PBL: a 4-year retrospective case study of the use of virtual patients in problem-based learning. *Med Teach.* 2015;37(10):926-34. doi:10.3109/0142159X.2014.970627.
11. Berman NB, Durning SJ, Fischer MR, et al. The role for virtual patients in the future of medical education. *Acad Med.* 2016;91(9):1217-22. doi:10.1097/ACM.0000000000001146.

Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены результаты отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных изучению уровня маркеров ангиогенеза — сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета, у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3, трансформирующий фактор роста бета.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 25/08-2019

Рецензия получена 23/09-2019

Принята к публикации 27/09-2019



Для цитирования: Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):57–61
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-57-61

New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels

Shepel R. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article presents the results of Russian and international clinical studies on the levels of angiogenesis markers (vascular endothelial growth factor, pentraxin 3 and transforming growth factor beta) in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, pentraxin-3, transforming growth factor beta.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received 25/08-2019

Revision Received 23/09-2019

Accepted 27/09-2019

For citation: Shepel R. N., Drapkina O. M. New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-57-61

Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, РТХ-3 — петраксин-3, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNT — мозговой натрийуретический пептид, PIGF — плацентарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного,

пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ). У лиц с впервые диагностированным МС в 5 раз повышен риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение последующих 5–10 лет [1]. Важно отметить, что пациенты с МС

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

Тел.: +7 (915) 078-77-54

[Шепель Р. Н.* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

имеют 2-4-кратное повышение риска инсульта, 3-4-кратное повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) и 2-кратное повышение риска смерти от инсульта или ИМ, по сравнению с лицами без МС, вне зависимости от указания в анамнезе на кардиоваскулярные события [2]. При этом сердечно-сосудистый риск напрямую зависит от количества присутствующих компонентов МС.

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев диагностики МС: WHO (World Health Organization); EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance); NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III); AACE (American Association of Clinical Endocrinologists); IDF (International Diabetes Federation); Международного института метаболического синдрома, “Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)”. Учитывая эпидемиологические, этнические, генетические отличия российской популяции, в РФ целесообразно пользоваться рекомендациями экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009г) [3].

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АД препаратами;

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;

- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) >3,0 ммоль/л;

- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет <7,0 ммоль/л;

- нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и <7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет <7,8 ммоль/л;

- комбинированное нарушение НГН/НТГ — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и <7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Следует отметить, что распространенность МС в мире варьирует от <10% до >84% в зависимости от региона, проживания в городе или деревне, пола,

возраста, расы и этничности, критериев, используемых для диагностики заболевания [4]. В общем, IDF предполагает, что 25% взрослого населения в мире имеют МС. Любопытно, как использование различных критериев МС отражается на частоте распространения МС. К примеру, по данным национального исследования 2007г в Иране частота МС составила 34,7% согласно критериям ATP III, 37,4% при использовании критериев IDF и 41,6% на основании критериев ATP III/АНА (American Heart Association)/NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) [5].

В РФ МС считается очень важной проблемой, особенно в контексте высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По результатам исследования [6], распространенность МС среди лиц в возрасте ≥ 55 лет, проживающих в Москве, составила 41,7% у женщин и 26,8% у мужчин. Согласно [7], распространенность МС в Калининграде составила 63,6% у женщин в возрасте 45-54 лет и 62,2% у женщин в возрасте 55-64 лет. По результатам еще одного российского исследования, среди жителей Новосибирска 24-45 лет распространенность МС согласно критериям ВНОК составила 33,2% у мужчин и 26% у женщин [8]. Авторы эпидемиологических исследований обращают внимание, что частота МС повышается с возрастом.

Факторами риска развития МС считаются повышенный индекс массы тела (ИМТ), сидячий образ жизни, курение, положительный семейный анамнез метаболических нарушений, высокий социоэкономический статус. Согласно данным Framingham Heart Study, повышение массы тела на $\geq 2,25$ кг за 16 лет ассоциировано с повышением риска МС на 45% [9]. Показано, что повышение ОТ на каждые 11 см сопряжено с 80% увеличением риска развития МС в течение 5 лет [10].

Маркеры ангиогенеза у лиц с МС

МС посвящено большое количество исследований, часть из которых сосредоточена на поиске биомаркеров, помогающих в ранней диагностике и стратификации риска заболевания. В настоящее время выделяют несколько групп маркеров МС: адипокины — лептин, адипонектин; нейропептиды — грелин; провоспалительные цитокины — интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа; противовоспалительные цитокины — интерлейкин-10; маркеры антиокислительного статуса — окисленный ЛНП, параоксоназа-1, мочевиная кислота; маркеры ангиогенеза [11].

Ангиогенез играет важную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с МС: висцеральном ожирении, дислипидемии, атеросклерозе, СД. В комбинации с окислительным стрессом, хроническим воспалением, гипоксией, гормональным дис-

балансом и гипергликемией, ангиогенез вовлечен в развитие и прогрессирование МС. Исследования последних лет демонстрируют, что сосудистые дефекты, наблюдающиеся при МС, могут быть отнесены к ангиогенному дисбалансу [12].

Среди пациентов с МС наиболее перспективными маркерами ангиогенеза являются VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и его рецепторы, PlGF (плацентарный фактор роста), FGF (фактор роста фибробластов), РТХ-3 (пентраксин-3), TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), печеночный фактор роста (HGF), ангиопоэтины, PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [13-16]. Рассмотрим основные маркеры ангиогенеза у больных с МС.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

По данным мета-анализа 2018г, включавшего 16 исследований, VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C были строго ассоциированы с МС или его компонентами. У лиц с ожирением были достоверно выше показатели VEGF-B и VEGF-C, а у пациентов с СД 2 типа значительно повышен уровень VEGF-A [17]. По имеющимся данным, VEGF-A-индуцированный ангиогенез уменьшает метаболические осложнения, ассоциированные с диетой с высоким содержанием жира и МС. В нескольких исследованиях отмечено, что уровень VEGF-A в крови и жировой ткани пациентов с ожирением достоверно снижается при снижении массы тела [17-19]. А вот метаболическая роль VEGF-B не так однозначна: одни авторы говорят о повышении уровня VEGF-B в крови и жировой ткани у лиц с ожирением, другие демонстрируют диаметрально противоположные результаты [20, 21]. Вместе с тем в исследовании на животных показано, что повышение синтеза VEGF-B сопряжено со снижением риска метаболических осложнений [22]. Другие факторы, VEGF-C, VEGF-D, изучены не так подробно, как VEGF-A и VEGF-B. По имеющимся данным, VEGF-C выше у больных с ожирением по сравнению с худыми лицами, в то время как концентрация VEGF-D ниже у страдающих ожирением и положительно коррелирует со степенью инсулинорезистентности [22, 23].

На мышинной модели с ожирением, вызванным диетой, продемонстрировано, что инактивация PlGF сопровождается нарушением развития жировой ткани, что частично обусловлено снижением ангиогенеза [24].

В исследовании [25] показано, что уровень PlGF был значительно выше у детей с ожирением и МС, по сравнению с детьми, не страдающими ожирением. По результатам исследований [26], у пациентов с МС был повышен уровень VEGF, PlGF, NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид), в сравнении с контрольной группой. При

этом, показатели VEGF в крови статистически значимо ассоциированы с такими компонентами МС, как ИМТ, ОТ, АД [26-27]. По результатам еще одного исследования показано, что уровень растворимого VEGFR2 повышается при МС с инсулинорезистентностью [28]. Любопытно, что выявлены полиморфизмы гена VEGF, которые предрасполагают к развитию МС [29-31].

Пентраксин-3

В исследовании с включением 102 пациентов с МС было показано, что уровень РТХ-3 положительно коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем С-реактивного белка. При этом уровень РТХ-3 был достоверно выше у больных с МС, в сравнении со здоровыми лицами [32]. Аналогичные результаты были получены в исследовании [33]. Показатель РТХ-3 изучали у детей и подростков с ожирением с или без МС. Показано, что концентрация маркера повышена в большей степени у детей и подростков с ожирением/МС, чем у лиц без МС [34]. Помимо этого, пациенты с низким уровнем ЛВП (<40 мг/дл), а также высоким уровнем ТГ (≥ 150 мг/дл) имели более высокий показатель РТХ-3 [34]. В исследовании [35] с включением 70 пациентов с гистологически подтвержденной неалкогольной жировой болезнью печени, что повышение уровня РТХ-3 в крови строго коррелирует с маркером эндотелиальной дисфункции асимметричным диметиларгинином у этой категории больных. Показана тесная связь между повышенным уровнем РТХ-3 и артериальной жесткостью у больных неалкогольной жировой болезнью печени [36]. Однако в недавно опубликованном крупном японском исследовании (n=1747 из общей популяции) показано, что у лиц с наиболее высоким уровнем РТХ-3 ($\geq 1,17$ нг/дл) наблюдается низкий риск развития МС — отношение шансов (ОШ), 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,57-0,94, избыточной массы тела/ожирения — ОШ, 0,65, 95% ДИ 0,50-0,83, повышения уровня ТГ — ОШ, 0,66, 95% ДИ 0,51-0,86) и повышения уровня ЛВП — ОШ, 0,67, 95% ДИ 0,51-0,88, по сравнению с лицами с наиболее низким показателем РТХ-3 (<0,7 нг/дл) [37]. Ранее в исследовании CARE (Cholesterol And Recurrent Events), включавшем 4159 пациентов с ранее перенесенным ИМ, была также выявлена обратная связь между уровнем РТХ-3 и метаболическими нарушениями [38]. Низкий показатель РТХ-3 в плазме крови коррелировал с высокими ИМТ, ОТ и уровнем ТГ, и низким уровнем ЛВП. РТХ-3 обратно коррелировал с числом компонентов МС.

Интересно, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, заболевании, часто сопутствующем МС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), отмечается повышение уровня РТХ-3 [39].

Показано, что у пациентов с МС и субклиническим атеросклерозом концентрация РТХ-3 выше, чем у лиц из контрольной группы [33].

Уровень РТХ-3 исследован у больных СД 2 типа и макрососудистыми осложнениями [40]. Обращает на себя внимание, что сывороточный уровень биомаркера достоверно ассоциирован с ИМТ, скоростью клубочковой фильтрации, диастолической дисфункцией левого желудочка и мужским полом. По данным анализа, средняя концентрация РТХ-3 была ниже у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м², по сравнению с лицами с ИМТ < 30 кг/м². Показатель РТХ-3 также был ниже у лиц со сниженной диастолической функцией, по сравнению с пациентами с нормальной диастолической функцией. Помимо этого, высокий показатель РТХ-3 отмечен практически у всех пациентов с указанием в анамнезе на ИМ. В отличие от других авторов, не было найдено связи между концентрацией РТХ-3 и систолической функцией сердца [41].

Трансформирующий фактор роста бета

В крупном исследовании с включением 3 тыс. человек из Тайвани показана связь между наличием однонуклеотидных полиморфизмов в генах *SMAD2*, *TGFBR2* и МС [42]. В исследованиях на людях и мышах наглядно продемонстрировано существование достоверной корреляции между уровнем TGF- β 1 и ожирением. Подавление сигнального пути TGF- β /Smad3 защищает мышей от ожирения, СД и стеатоза печени [42]. В то же время подавление TGF- β 1 ассоциировано со снижением накопления жира и улучшением метаболизма липидов в организме, а именно снижением накопления жира в печени и уровня ТГ в крови [43].

Одним из вариантов TGF- β 1 у людей, называемым Pro 10, который является результатом замены лейцина на пролин в кодоне 10. Этот вариант, по данным исследования, ассоциирован с 4% повышением ИМТ, 6% повышением ОТ и 24% повышением уровня инсулина натощак у шведских мужчин [44].

TGF- β принимает участие в развитии инсулинорезистентности. По данным эксперименталь-

ных исследований на животных, показано, что усиливается экспрессия гена и белка TGF- β 1 у мышей с генетическим ожирением [45]. В дополнение к этому, продемонстрировано, что при ожирении и МС сохраняется повышенный уровень TGF- β 1 [46].

Обнаружено [47], что уровень воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа и TGF- β у больных с АГ и МС был значительно выше, чем у пациентов без МС. Найдена связь между концентрацией TGF- β 1 и СД 2 типа с поправкой на демографические, антропометрические, метаболические факторы [48]. Несмотря на полученные результаты, патогенетические механизмы связи повышенного уровня TGF- β при МС до конца не изучены.

Таким образом, роль основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН, МС или их сочетанием еще не до конца определена. Будущие исследования будут важны для лучшего понимания и уточнения потенциальной возможности использования маркеров ангиогенеза у больных ХСН и МС.

Заключение

Таким образом, в настоящее время активно изучаются процессы ангиогенеза в эндокринологии, кардиологии и терапии, и, конечно, особенно актуальным является изучение процессов ангиогенеза среди пациентов с МС. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи МС с уровнем таких маркеров, как VEGF, РТХ-3 и TGF- β . Дальнейшее детальное изучение этого нового направления в комплексе с уже известными классическими маркерами диагностики МС позволят персонифицировать и сделать более качественной оценку состояния и прогноза среди пациентов с МС.

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

Литература/References

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
2. Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62. doi:10.1016 / S0140-6736 (05) 67402-8.
3. Мычка ВВ, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). *Pract Med*. 2010;3(54):15-8. (In Russ.) Мычка В. В., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010;3(54):15-8.
4. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. doi:10.1155/2014/943162.
5. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, et al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care*. 2009; 32(6):1092-7. doi:10.2337/dc08-1800.
6. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):231-7. doi:10.1016/j.archger.2011.09.005.
7. Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, et al. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):630-8. (In Russ.) Шавшин Д. А., Ротарь О. П., Солнцев В. Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):630-8. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638.

8. Voevoda MI, Koval'kova NA, Ragino Yul, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Novosibirsk residents aged 25 to 45 years. *Ter archiev.* 2016;88(10):51-6. (In Russ.) Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И. и др. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):51-6. doi:10.17116/terarkh2016881051-56.
9. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine.* 1999;159(10):1104-9. doi:10.1001/archinte.159.10.1104.
10. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):788-93. doi:10.2337/diacare.27.3.788.
11. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(11):25-38. doi:10.7150/ijms.13800.
12. Soares R, Costa C. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome. Springer. Heidelberg, Germany, 2009. ISBN: 978-1-4020-9701-0. doi:10.1007/978-1-4020-9701-0.
13. Miyazono K, Usuki K, Heldin CH. Platelet-derived endothelial cell growth factor. *Prog Growth Factor Res.* 1991;3:207-17.
14. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407:242-8. doi:10.1038/35025215.
15. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:159-78. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.9.01004.
16. Ohnishi T, Daikuhara Y. Hepatocyte growth factor/scatter factor in development, inflammation and carcinogenesis: its expression and role in oral tissues. *Arch Oral Biol.* 2003;48:797-804. doi:10.1016/s0003-9969(03)00180-8.
17. Zafar MI, Mills K, Ye X, et al. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:62. doi: 10.1186/s13098-018-0363-0.
18. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2012;61:1801-13. doi:10.2337/db11-0832.
19. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46:1483-8. doi:10.1007/s00125-003-1221-6.
20. García de la Torre N, Rubio MA, Bordiú E, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4276-81. doi:10.1210/jc.2007-1370.
21. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, et al. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans. *J Nutr Biochem.* 2010;21:774-80. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.05.004.
22. Tinahones FJ, Coin-Araguez L, Mayas MD, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *BMC Physiol.* 2012;12:4. doi:10.1186/1472-6793-12-4.
23. Robciuc MR, Kivela R, Williams IM, et al. VEGFB/VEGFR1-induced expansion of adipose vasculature counteracts obesity and related metabolic complications. *Cell Metab.* 2016;23:712-24. doi:10.1016/j.cmet.2016.03.004.
24. Lijnen HR, Christiaens V, Scroyen I, et al. Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function. *Diabetes.* 2006;55:2698-704. doi:10.2337/db06-0526.
25. Pervanidou P, Chouliaras G, Akalestos A, et al. Increased placental growth factor (PlGF) concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome. *Hormones (Athens).* 2014;13(3):369-73. doi:10.14310/horm.2002.1491.
26. Siervo M, Ruggiero D, Soric R, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2010;268:338-47. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.
27. Siervo M, Ruggiero D, Soric R, et al. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition.* 2012;28:262-6. doi:10.1016/j.nut.2011.06.007.
28. Wada H, Satoh N, Kitaoka S, et al. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance. *Atherosclerosis.* 2010;208:512-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.045.
29. Petrovič D, Verhovc R, Globocnik Petrovic M, et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology.* 2007;107:291-5. doi:10.1159/000099064.
30. Lin TH, Wang CL, Su HM, et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1688-93. doi:10.1016/j.cca.2010.07.002.
31. Kim YR, Hong SH. Association between the polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and metabolic syndrome. *Biomed Rep.* 2015;3(3):319-26. doi:10.3892/br.2015.423.
32. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Serum pentraxin-3 levels are associated with the severity of metabolic syndrome. *Med Princ Pract.* 2013;22(3):274-9. doi:10.1159/000343904.
33. Zanetti M, Bosutti A, Ferreira C, et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med.* 2009;9(3):243-8. doi:10.1007/s10238-009-0039-z.
34. Kardas F, Akın L, Kurtoglu S, et al. Plasma Pentraxin 3 as a biomarker of metabolic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2015;82(11):35-8. doi:10.1007/s12098-014-1542-0.
35. Gurel H, Genc H, Celebi G, et al. Plasma pentraxin-3 is associated with endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(20):4305-12.
36. Ozturk K, Kurt O, Dogan T, et al. Pentraxin 3 Is a Predictor for Fibrosis and Arterial Stiffness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1417962. doi:10.1155/2016/1417962.
37. Lee R, Ahn HR, Shin MH, et al. Association of Plasma Pentraxin-3 Level with Lipid Levels and Cardiovascular Risk Factors in People with No History of Lipid-Lowering Medication: the Dong-gu Study. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Jan 23 [Epub ahead of print]. doi:10.5551/jat.47167.
38. Miyazaki T, Chiuve S, Sacks FM, et al. Plasma pentraxin 3 levels do not predict coronary events but reflect metabolic disorders in patients with coronary artery disease in the CARE trial. *PLoS One.* 2014;9(4):e94073. doi:10.1371/journal.pone.0094073.
39. Castaneda A, Jauregui-Maldonado E, Ratnani I, et al. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea. *World J Diabetes.* 2018;9(4):66-71. doi:10.4239/wjd.v9i4.66.
40. Nabrdalik K, Chodkowski A, Bartman W, et al. Pentraxin 3 and atherosclerosis among type 2 diabetic patients. *Open Life Sciences.* 2016;12(1):92-8. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.020.
41. Lin E, Kuo PH, Liu YL, et al. Transforming growth factor- β signaling pathway-associated genes SMAD2 and TGFBR2 are implicated in metabolic syndrome in a Taiwanese population. *Scientific Reports* 2017;7:13589. doi:10.1038/s41598-017-14025-4.
42. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. *Cell Metab.* 2011;14(1):67-79. doi:10.1016/j.cmet.2011.04.013.
43. Mendes NF, Gaspar JM, Lima-Júnior JC, et al. TGF- β 1 down-regulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity. *Metabolism.* 2018;85:171-82. doi:10.1016/j.metabol.2018.04.005.
44. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, et al. Increased abdominal obesity, insulin and glucose levels in nondiabetic subjects with a T29C polymorphism of the transforming growth factor- β gene. *Hormone Research.* 2003;59(4):191-4. doi:10.1159/000069323.
45. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, et al. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Molecular Medicine.* 1997;3(1):37-48.
46. Raju J, Bajaj G, Chrusch J, et al. Obese state leads to elevated levels of TGF- β and COX isoforms in platelets of Zucker rats. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2006;284(1-2):19-24. doi:10.1007/s11010-005-9008-3.
47. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):784-91. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.023.
48. Herder C, Zierer A, Koenig W, et al. Transforming growth factor- β 1 and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1921-3. doi:10.2337/dc09-0476.

Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие?

Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины”
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Артериальная гипертензия продолжает оставаться пандемией XXI века, являясь основным фактором развития преждевременной смерти. Внедрение визуализирующих методов обследования в клиническую практику выявило высокую распространенность поражения “органов-мишеней”, опосредованного гипертензией. Одним из системных “органов-мишеней” при артериальной гипертензии является эндотелий, повреждение которого играет важную роль в инициации сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, нарушение структуры и функции эндотелия рассматривается как возможная причина повышения артериального давления. В этой статье систематизированы данные о причинно-следственной связи между артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией, и рассматривается направление дальнейшего изучения функции сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 21/08-2019

Рецензия получена 29/08-2019

Принята к публикации 02/09-2019



Для цитирования: Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62–68
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68

Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?

Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypertension remains a pandemic of the 21st century, being a major factor of premature death. The introduction of imaging methods into clinical practice revealed a high prevalence of target organ damage mediated by hypertension. One of the systemic target organs in hypertension is endothelium. Its damage plays an important role in the initiation of the cardiovascular disease continuum. On the other hand, structure and function defects of the endothelium is considered as a possible reason for the increase in blood pressure. This literature review systematizes data on a causal relationship between hypertension and endothelial dysfunction, and discusses the direction of further study of vascular endothelium function.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, hypertension, cardiovascular risk.

Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Fedorovich A. A. ORCID: 0000-0001-5140-568X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received 21/08-2019

Revision Received 29/08-2019

Accepted 02/09-2019

For citation: Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Drapkina O. M. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):62–68. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГМК — гладкомышечные клетки, МЦР — микроциркуляторное русло, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭТ-1 — эндотелин-1, NO — оксид азота.

Эндотелий — “маэстро кровообращения”, как определил его лауреат нобелевской премии Дж. Вейн, вот уже более века продолжает привлекать внимание исследователей всего мира. За это время представления об эндотелии шагнули далеко

вперед — от “целлофановой пленки между потоками крови и лимфы и клетками ткани” [1] до главного “эндокринного органа сердечно-сосудистой системы” [2]. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создают предпо-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aygorshkov@gmail.com

Тел.: +7 (916) 310-91-84

[Горшков А. Ю.* — к. м. н., заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Федорович А. А. — к. м. н., с. н. с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

сылки для распространения влияния эндотелия на все органы, ткани и клетки [3].

Словно являясь отражением основного закона диалектики (единство и борьба противоположностей), эндотелий определен главным участником в поддержании сосудистого гомеостаза. Он регулирует равновесие во взаимно противоположных процессах. Синтезируя широкий пул биологически активных веществ, эндотелий модулирует следующие функции сосудистого русла: тонус сосудов — секреция вазоконстрикторов и вазодилаторов; рост и пролиферация сосудов — синтез факторов роста и их ингибиторов; контроль гемостаза — выработка протромбогенных и антипротромбогенных факторов; местного воспаления — синтез про- и противовоспалительных веществ; антиокислительную функцию [4]. В физиологических условиях преобладают процессы вазодилатации, синтеза ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций [5].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), или дисфункция эндотелия — дисбаланс синтеза эндотелиоцитами биологически активных веществ, характеризующийся гиперпродукцией вазоконстрикторных, протромботических и провоспалительных агентов [6]. Исходя из функций эндотелия, выделяют следующие формы ЭД: вазомоторную, ангиогенную, адгезионную, гемостатическую [7]. Впервые описанная в 1990г ЭД неспроста была обнаружена именно у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [8]. Взаимосвязь эндотелия и самого социально значимого заболевания в мире продолжает оставаться под пристальным вниманием ученых.

Учитывая неутешительный прогноз по увеличению распространенности АГ на 50% в ближайшие 25 лет [9], а также очевидную роль эндотелия в патогенезе АГ, необходимо продолжить изучение эндотелия, как важного звена сердечно-сосудистого континуума, с разработкой программ по медикаментозной и немедикаментозной коррекции ЭД.

Целью представленного обзора является систематизация современных представлений о причинной взаимосвязи АГ и ЭД. Поиск литературы был направлен на анализ вазомоторной формы ЭД, которая патогенетически в наибольшей степени связана с АГ.

Для изучения структурно-функциональных особенностей эндотелия при АГ используются методы определения концентраций вазоактивных веществ, а также инструментальные: определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД)/поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), периферическая артериальная тонометрия с реактивной гиперемией, лазерная доплеровская флоуметрия [10]. Использование указанных инструментальных методов позволяет изучить эндотелий различных сосудистых бассейнов: магистральных и резистивных артерий.

Несмотря на колоссальный объем имеющихся знаний в области патогенеза АГ, в настоящее время отсутствует единое мнение относительно причинно-следственной связи ЭД и АГ. Далее представлены результаты исследований, свидетельствующие в пользу одной из концепций:

- “ЭД — причина АГ”,
- “ЭД — следствие АГ”.

Концепция “ЭД — причина АГ”

Основной принцип физиологии эндотелия — “здоровые артерии у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) расширяются в ответ на реактивную гиперемии (поток-зависимую или вследствие фармакологических стимулов)” — работает не всегда. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу первичности ЭД при АГ.

Значимый вклад в развитие ЭД у лиц без АГ может вносить отягощенный семейный анамнез. В исследовании [11] было показано, что функция эндотелия, определенная методом ПЗВД, значительно нарушается не только у пациентов с АГ, но и у нормотензивных лиц с анамнезом АГ у родителей. При этом маркеры ЭД, эндотелин-1 (ЭТ-1), у лиц с отягощенным семейным анамнезом достоверно выше уже с первых дней жизни, по сравнению с детьми от родителей без АГ [12]. Другим подтверждением наследственной роли в развитии ЭД являются результаты работы ученых из г. Пиза. Было установлено, что для лиц с отягощенным анамнезом по АГ характерна сниженная реакция на ацетилхолин при венозной плетизмографии. Авторами сделан вывод о первичном характере ЭД с нарушением выработки оксида азота (NO) и последующим развитием АГ [13].

В недавно опубликованном пилотном исследовании [14], объектом исследования которого являлись молодые женщины с ожирением и нормальным артериальным давлением (АД), были получены схожие результаты — ЭД предопределяется отягощенным анамнезом по АГ. Важным наблюдением авторов является тот факт, что у нормотензивных лиц ЭД была диагностирована не в покое, а после 30-минутной аэробной нагрузки. Это обстоятельство позволяет предположить снижение выявляемости ЭД при проведении исследований без физических нагрузок, а вследствие этого, недооценку истинного сердечно-сосудистого риска (ССР).

В качестве одного из механизмов развития ЭД у лиц с “генетическим фоном” АГ рассматривается нарушение внутриклеточного транспорта L-аргинина — предшественника NO [15].

В целом, анализ литературы выявил достаточное количество работ [11, 14, 16], демонстрирующих первичную роль ЭД в развитии АГ у лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ, в т.ч. у подростков и молодых людей [17, 18].

Несмотря на прослеживающуюся связь между ЭД и анамнезом ССЗ, получены данные о развитии у здоровых лиц (без отягощенной наследственности) ЭД вследствие значительного употребления насыщенных жиров [19] и соли [20]. Установлено, что эти пищевые пристрастия приводят к окислительному стрессу с развитием ЭД вне зависимости от уровня АД с дальнейшим увеличением риска развития ССЗ, в т.ч. АГ.

Другим интересным предположением о детерминации ЭД до развития ССЗ, в т.ч. АГ, является этническая принадлежность [21]. В этом направлении продолжают научные работы, в т.ч. проспективные.

Вместе с тем получены результаты других проспективных работ, в которых подтверждается роль ЭД в развитии АГ. Была обнаружена статистически значимая связь между ЭД, определяемой по уровню биомаркеров, и развитием АГ [22]. Схожие результаты были получены в 2017г, когда наблюдали за группой из 620 человек в возрасте 20-29 лет с исходно нормальным АД. Наблюдение в течение 5 лет выявило, что у группы обследованных, в которой впоследствии развивалась АГ, имело место исходное нарушение функционального состояния эндотелия, которое еще до развития клинических симптомов заболевания проявлялось в нарушении ЭЗВД плечевой артерии. При этом ЭД являлась независимым от других факторов ССР предиктором развития АГ в течение 5 лет [23]. В другом проспективном исследовании было установлено, что ЭД предшествует АГ, а тяжелая степень ЭД (при ПЗВД <4%) в 3,29 раза увеличивает риск развития АГ [24].

Интригующие результаты были получены группой исследователей из Испании, которые выявили, что ЭД связана с наличием синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и степенью его выраженности у лиц без АГ [25]. Учитывая влияние СОАС на риск развития АГ [26], возможно предположить, что связующим звеном в этой цепочке является ЭД. Авторы статьи высказывают предположение о влиянии преходящей гипоксии у пациентов с СОАС на развитие ЭД через нарушение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) бета-субъединицы калиевого канала. Важным моментом данного исследования является демонстрация улучшения функции эндотелия в результате терапии СОАС с использованием аппаратов неинвазивной вентиляции, что может быть использовано в разработке программ по снижению риска развития ССЗ, в т.ч. АГ [27].

Многочисленные экспериментальные работы на животных, в ходе которых создавались по сути условия первичной ЭД путем снижения продукции NO, выявили значимое повышение АД с дальнейшим развитием АГ [28, 29]. Сложные механизмы повышения АД при “NO-дефицитной” модели АГ

в целом сводятся к снижению способности сосудов к дилатации и усилению констрикции различных отделов сосудистого русла [30]. Кроме того, компонентами повышения АД в подобных моделях АГ служат усиление активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, окислительного стресса [31, 32].

Ускользание эффекта NO представляется не единственным механизмом развития АГ при ЭД. В 1992г впервые было высказано мнение о локальной гиперпродукции ЭТ-1 и нарушении его утилизации, как одной из основных причин инициации АГ [33]. Роль ЭТ-1 в развитии АГ была изучена в дальнейших работах [34, 35]. Одновременное нарушение равновесия в системе NO и ЭТ-1 приводит к наиболее значимому увеличению вазоконстрикции и пролиферативной активности ЭТ-1 [36].

В целом, собранные выше факты обоснованно позволяют выстроить гипотезу, в которой ЭД является предшественником АГ: генетический “фон” → кумулятивное воздействие факторов риска и хронический окислительный стресс → активация и повреждение эндотелия → структурные и функциональные изменения сосудов, главным образом микроциркуляторного русла (МЦР) → эссенциальная гипертензия.

Концепция “ЭД — следствие АГ”

По данным ряда авторов, наблюдаемая ЭД при АГ служит следствием заболевания, отражающим результат длительного воздействия высокого АД, и тогда эндотелий выступает “органом-мишенью” для АГ с развитием вторичной ЭД. Впервые выявив ЭД при АГ у человека [8], авторы исследования в дискуссионной форме предположили, что ЭД может быть вторичной к АГ. На данные размышления их подтолкнули результаты исследований на животных, продемонстрировавшие, что эндотелий повреждается кратковременным [37] и долгосрочным [38] повышением АД, а антигипертензивная терапия нормализует ЭЗВД [39].

В опытах со спонтанно гипертензивными крысами, было установлено, что расслабление аорты и брыжеечных артерий при воздействии ацетилхолина нарушается у взрослых особей с высоким АД, но не у молодых [40, 41]. Это наблюдение свидетельствует о том, что ЭД является следствием повышенной гемодинамической нагрузки и напряжения сдвига в условиях длительно повышенного АД, а не причиной АГ в генетически-экспериментальных моделях АГ у животных. Результаты дальнейших работ на животных позволили обоснованно предположить, что нарушение ЭЗВД при ЭД не играет первичной роли в инициации АГ [42].

Изучение взаимосвязи эндотелия и АГ у человека продолжилось *ex vivo* и *in vivo*, в ходе которого

неоднократно были получены данные о вторичности ЭД. Исследования *ex vivo* артериол подкожной жировой клетчатки человека не выявили никаких отличий в их ответе на воздействия NO-опосредованных вазодилататоров у лиц с АГ и нормальным АД [43, 44]. Авторы другого исследования также с препарированием артериол подкожной жировой клетчатки предположили о вторичности ЭД при АГ и заключили, что ЭД не зависит от этиологии АГ и степени структурных изменений сосудов, но связана с гемодинамической нагрузкой [45].

ЭД вследствие повышения АД выявляется не только у взрослых, но и у детей. В 2007г отечественные коллеги, обследуя подростков в возрасте 12-14 лет с высоким нормальным АД, показали, что ЭД развивается в результате непосредственного “воздействия гемодинамических сил при гиперкинетическом типе кровообращения”. Авторы сделали вывод о “вторичном генезе ЭД у подростков с высоким нормальным АД, которая является следствием лабильности АД, а не причиной его повышения” [46]. Интересные данные получены в исследовании The Cardiovascular Risk in Young Finns Study [47], проспективная часть которого составила 21 год. Обнаружено, что у мужчин повышенное систолическое АД в подростковом возрасте прогнозирует нарушение функции эндотелия через 21 год во взрослом возрасте. При этом связь не зависит от других факторов риска ССЗ в детском и взрослом возрастах. Исследователи заключили, что повышение АД в подростковом возрасте может оказывать влияние на биологические процессы, которые регулируют ЭЗВД.

Данные проспективных исследований в когортах взрослых лиц, также демонстрируют вторичность ЭД по отношению к АГ. Результаты исследования [48], при наблюдении за мультиэтнической когортой из 3500 лиц, демонстрируют, что снижение ЭЗВД плечевой артерии не является независимым предиктором развития АГ. Авторы делают вывод, что “нарушение функции эндотелия не играет основной роли в развитии АГ”. В другом проспективном исследовании с участием лиц >70 лет, были получены схожие результаты — ЭД, оцениваемая методом ультразвукового сканирования плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, не предсказывала развития АГ у нормотензивных лиц и прогрессирования АД [49].

В пользу вторичности повреждения эндотелия при АГ у человека также свидетельствуют факты того, что фармакологические и нефармакологические методы лечения АГ по мере снижения АД способствуют восстановлению функции эндотелия. В 1999г группой исследователей впервые было показано, что 12-недельные регулярные аэробные нагрузки приводили к значимому улучшению ЭЗВД у лиц с АГ без медикаментозной коррекции [50].

По мнению авторов нормализация функции эндотелия могла быть результатом следующих механизмов: непосредственное снижение АД в результате физических нагрузок; пролонгированное увеличение напряжения-сдвига с нарастанием продукции NO; снижение уровня липопротеинов низкой плотности и их окисленных форм.

Одни из первых результатов фармакологического лечения также свидетельствовали о нормализации функции эндотелия у пациентов с АГ — после 2-летнего лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента показатель ЭЗВД в группе больных АГ не отличался от показателей у здоровых лиц [51].

В целом, сторонники концепции вторичного развития ЭД сходятся во мнении, что патологическое воздействие повышенного АД в МЦР на эндотелий является моделью ускоренного (преждевременного) старения [52]. В результате этого увеличивается доля регенерированного эндотелия, который не способен поддерживать баланс между продукцией вазоактивных соединений, что отражается в дальнейшей прогрессии вазоконстрикции [53].

Схематически концепцию “ЭД следствие АГ” можно отразить следующим образом: генетический “фон” → кумулятивное воздействие факторов риска АГ → устойчивое повышение АД с развитием эссенциальной гипертензии → структурные и функциональные изменения сосудов (главным образом МЦР) → активация и повреждение эндотелия.

Таким образом, ссылаясь на результаты многочисленных исследований, в настоящее время нет окончательного ответа в уравнении с двумя известными переменными: ЭД следствие/причина АГ? Поиск аргументов в пользу первичности одного из состояний раскрывает разнообразные и уникальные взаимосвязи между ЭД и АГ, которые обусловлены главным образом “генетическим фоном” и совокупностью факторов ССР каждого индивидуума.

Перспективы дальнейшего изучения

В попытках установить вектор связи между ЭД и АГ необходимо не забывать о важном компоненте, непосредственно участвующем в формировании тонуса и контроле АД — гладкомышечном слое сосудов. Поскольку непосредственным эффектором для эндотелиальных вазоактивных веществ являются гладкомышечные клетки (ГМК), нарушение взаимодействия “эндотелий — ГМК” может играть определяющую роль в контроле АД. В настоящее время определены две категории сигнальных путей между эндотелием и ГМК: первая — передача сигнала через растворимую и секретируемую молекулу; вторая — при непосредственном физическом контакте 2-х типов клеток [54]. В ряде исследований продемонстрирована важная роль этого взаимодей-

ствия в модуляции сосудистого тонуса [55, 56]. Однако точные механизмы взаимодействия “эндотелий — ГМК” неизвестны, что является одним из самых актуальных и перспективных направлений в современной гипертензиологии.

На протяжении от сердца до капилляра сосудистое русло претерпевает значимую структурно-функциональную трансформацию. Механизмы поддержания сосудистого гомеостаза у каждого из отделов русла различны, как и механизмы влияния различных факторов на само сосудистое русло [57]. Магистральные артерии, характеризующиеся преобладанием эластических волокон в структуре своей стенки, выполняют транспортную функцию и способствуют изменению характера кровотока с пульсирующего на более равномерный; резистивные сосуды, оказывающие наибольшее сопротивление кровотоку, непосредственно регулируют уровень системного АД и контролирует капиллярный кровоток; истинные капилляры — важнейший отдел сердечно-сосудистой системы, представленный одним слоем эндотелиоцитов, контролирует обменные механизмы всего организма.

Помимо структурно-функциональной уникальности каждого сосудистого бассейна, гетерогенностью в различных отделах сердечно-сосудистой системы характеризуется сам эндотелий. При этом неоднородность проявляется не только в структурном разнообразии — форма, размер эндотелиоцитов и др., но и в функциональном — различный набор синтезируемых веществ [58]. Одним из главных факторов, формирующих эндотелиальный фенотип, рассматривается местная гемодинамика [59]. Основной механической силой, индуцированной потоком крови, является напряжение сдвига. В настоящее время установлено, что напряжение сдвига является главным физиологическим стимулом для активности NO [60] и ЭТ-1 [61]. Увеличение напряжения сдвига опосредованно через эндотелиальный гликокаликс увеличивает производство эндотелиальными клетками NO, что приводит к расширению сосудов и снижению напряжения сдвига [62]. В то время как патологические ответные реакции эндотелия на действие напряжения сдвига способствуют развитию сосудистых заболеваний, включая АГ, тромбоз, атеросклероз [63]. С точки зрения контроля АД важно понимать, что эндотелий различных сосудистых бассейнов имеет различную чувствительность к напряжению сдвига, а, следовательно, и функциональную активность. Установлено, что по мере уменьшения диаметра сосуда, чувствительность эндотелия и его реактивность на воздействие напряжения сдвига увеличиваются [64]. С учетом вышеперечисленных особенностей, нельзя экстраполировать результаты изучения эндотелия крупных артерий на сосуды МЦР.

Таким образом, с учетом выраженной гетерогенности как самого сосудистого русла, так и эндотелия, в частности, попытки изучения причинно-следственных связей ЭД и АГ с использованием одной методики (без учета состояния эндотелия различных локализаций) невозможны. Изучение характеристик артериального кровотока руки с проведением функциональных проб (констрикторных и дилататорных) при различных инструментальных методах может прояснить механизмы взаимодействия эндотелия и повышенного АД. Подобный мультимаркерный подход позволит оценить состояние эндотелия в сосудах различного типа: эндотелий магистральных артерий — при ПЗВД, эндотелий резистивных сосудов — при периферической артериальной тонометрии с реактивной гиперемией и лазерной доплеровской флоуметрии, эндотелий капилляров — компьютерная капилляроскопия. Особое внимание должно быть уделено изучению эндотелия резистивных сосудов, т.к. структурно-функциональное повреждение сосудов МЦР (включая эндотелий) предшествует любым клиническим проявлениям повреждения “органа-мишени”.

В 2015г опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа, в котором проанализирована предсказательная способность ЭД в отношении развития сердечно-сосудистых событий [65]. Выявлено, что ЭД является важной детерминантой сердечно-сосудистых исходов у лиц с ранее существовавшим ССЗ, однако в отношении лиц с низким риском ССЗ дополнительной предсказательной активности для ЭД не обнаружено. Эти результаты не следует воспринимать как аргумент бесперспективности оценки ЭД у лиц низкого риска. Напротив, полученные результаты потенцируют проведение дальнейших исследований, т.к. мета-анализ выявил ряд ограничений анализируемых работ. Во-первых, для оценки функции эндотелия в каждом исследовании использовался только один метод; во-вторых, в пяти исследованиях из шести, участниками которых были лица с факторами риска ССЗ, ЭД верифицировалась методом ПЗВД без анализа состояния эндотелия МЦР.

Заключение

Эндотелий — главный регулятор сосудистого гомеостаза. Одна из основных функций эндотелия — вазомоторная, нарушение которой играет важную роль в патогенезе АГ. Вероятно, что связь между АГ и ЭД не является последовательной, а скорее имеет циклический и двунаправленный характер. Современные исследования прямо свидетельствуют о том, что АГ и ЭД усиливают друг друга, поддерживая, так называемый, эффект “порочного круга”. Использование ЭД в качестве раннего (доклинического) диагностического маркера сосудистого повреждения представляется весьма оправ-

данным инструментом в стратегии ведения пациентов с АГ. Наибольшую потенциальную выгоду от подобной стратегии могут получить лица с низким ССР, т.к. ранняя коррекция ЭД (медикаментозные и немедикаментозные методы), возможно, позволит на ранних стадиях затормозить прогрес-

сирование патологических процессов в стенках сосудов и в других органах-мишенях.

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

Литература/References

- Florez L. The endothelial cell. *Br Med J.* 1966;2(5512):487-90. doi:10.1136/bmj.2.5512.487.
- Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-6.
- Lupinskaya ZA, Zarif'yan AG, Gurovich TT, et al. Endothelium. Function and dysfunction. Bishkek: Kyrgyz State Medical Academy, 2008. p. 373. (In Russ.) Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Т. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КПСУ, 2008. 373 с. ISBN 978-9967-05-448-6.
- Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function. *Circulation.* 2011;124(25):e906-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078824.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-40. doi:10.1007/5584_2016_90.
- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
- Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regionalnoe krovoobrasheniye i mikrotsirkulyaciya. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323(1):22-7. doi:10.1056/NEJM199007053230105.
- Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet.* 2014;384:45-52. doi:10.1016/S0140-6736(14)60648-6.
- Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89. doi:10.1177/1741826711398179.
- Li LJ, Geng SR, Yu CM. Endothelial dysfunction in normotensive Chinese with a family history of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2005;27(1):1-8. doi:10.1081/CEH-20004424.
- Zanina EV, Chistyakova GN, Gazieva LA. Endothelial function in term infants born to women with hypertension. *Pediatrics.* 2013;92(2):21-3. (In Russ.) Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева Л.А. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. Педиатрия. 2013;92(2):21-3.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94(6):1298-303. doi:10.1161/01.cir.94.6.1298.
- Bond VJ, Becknel K, Kumar K, et al. Association of Endothelial Function with Parental Hypertension in Normotensive-Obese African-American Women: A Pilot Study. *Adv Prev Med.* 2019;2019:5854219. doi:10.1155/2019/5854219.
- Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation.* 2004;110:3680-6. doi:10.1161/01.CIR.0000149748.79945.52.
- Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1005-13. doi:10.1007/s00424-010-0822-4.
- Hirst A, Marshall JM. Endothelium-dependent and cyclooxygenase-dependent cutaneous vasodilatation is blunted in young men with hypertensive parents. *J Hypertens.* 2018;36(11):2140-7. doi:10.1097/HJH.0000000000001794.
- Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart.* 2001;85(2):215-7. doi:10.1136/heart.85.2.215.
- Dow CA, Stauffer BL, Greiner JJ, et al. Influence of habitual high dietary fat intake on endothelium-dependent vasodilation. *Appl Physiol Nutr. Metab.* 2015;40(7):711-5. doi:10.1139/apnm-2015-0006.
- Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2015;24(1):8-13. doi:10.1097/MNH.0000000000000089.
- Ozok MA, Rahman AM, Murrow JR, et al. Differences in vascular nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor bioavailability in blacks and whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1320-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.303136.
- Zhang Y, Thompson AM, Tong W, et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction and risk of hypertension among Inner Mongolians in China. *J Hypertens.* 2010;28(1):35-40. doi:10.1097/HJH.0b013e3283324650.
- Vatutin NT, Sklyannaya EV. Endothelial dysfunction as a risk factor of arterial hypertension progression. *The Siberian Medical J.* 2017;32(4):23-7. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2017;32(4):23-7. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-4-23-27.
- Murakami T, Arai Y. Endothelial dysfunction accelerates hypertensive evolution. *JACC.* 2002;39(Supplement 1) 222. doi:10.1016/S0735-1097(02)80989-5.
- Caballero-Eraso C, Muñoz-Hernández R, Asensio Cruz M, et al. Relationship between the endothelial dysfunction and the expression of the β 1-subunit of BK channels in a non-hypertensive sleep apnea group. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217138. doi:10.1371/journal.pone.0217138.
- Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(4):333-43. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
- Schwarz EI, Puhan MA, Schlatterer C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(6):889-95. doi:10.1111/resp.12573.
- Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20(3):298-303. doi:10.1161/01.hyp.20.3.298.
- Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res.* 2009;32(8):1103-8. doi:10.1007/s12272-009-1801-1.
- Bernátová I, Pechánová O, Babál P, et al. Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(3):H942-8. doi:10.1152/ajpheart.00724.2001.
- Dillenburg DR, Mostarda C, Moraes-Silva IC, et al. Resveratrol and grape juice differentially ameliorate cardiovascular autonomic modulation in L-NAME-treated rats. *Auton Neurosci.* 2013;179(1-2):9-13. doi:10.1016/j.autneu.2013.06.002.
- Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency. *Hypertens Res.* 2012;35(4):418-25. doi:10.1038/hr.2011.180.
- Angus JA, Lew MJ. Interpretation of the acetylcholine test of endothelial cell dysfunction in hypertension. *J Hypertension.* 1992;10(7):S179-86.
- Valente FM, Vespasiano P, et al. Endothelial Changes in Individuals with Prehypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(2):134-8.
- Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):347-53. doi:10.1016/j.cjca.2011.11.006.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157(4):527-36. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.
- Lamping KG, Dole WP. Acute hypertension selectively potentiates constrictor responses of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function in vivo. *Circ Res.* 1987;61(6):904-13. doi:10.1161/01.res.61.6.904.
- Miller MJS, Pinto A, Mullane KM. Impaired endothelium-dependent relaxations in rabbits subjected to aortic coarctation hypertension. *Hypertension.* 1987;10(2):164-70. doi:10.1161/01.hyp.10.2.164.
- Luscher TF, Vanhoutte PM, Raj L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension.* 1987;9(6 Pt 2):III193-7. doi:10.1161/01.hyp.9.6_pt_2.iii193.
- Hongo K, Nakagomi T, Kassell NF, et al. Effects of aging and hypertension on endothelium-dependent vascular relaxation in rat carotid artery. *Stroke.* 1988;19(7):892-7. doi:10.1161/01.str.19.7.892.
- Takase H, Moreau P, Küng CF, et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension.* 1996;27(1):25-31. doi:10.1161/01.hyp.27.1.25.
- Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19 Suppl 5:S34-42.
- Angus JA, Jennings GL, Sudhir K. Enhanced contraction to noradrenaline, serotonin and nerve stimulation but normal endothelium-derived relaxing factor response in skin small arteries in human primary hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1992;19:39-47.
- Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients: mechanisms and comparison with normotensive

- subjects and with responses of vessels from spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 1995;88(6):611-22.
45. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):335-41. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.335.
 46. Andrianov EN, Ryvkin AI, Busova OA, et al. The relationship of the hemodynamic profile and the functional state of the vascular endothelium in adolescents with high normal blood pressure. *Pediatriya*. 2008;87(2):15-8. (In Russ). Андрианова Е. Н., Рывкин А. И., Бусова О. А. и др. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. *Педиатрия*. 2008;87(2):15-8.
 47. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, et al. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension*. 2006;48(3):424-30. doi:10.1161/01.HYP.0000237666.78217.47.
 48. Shimbo D, Muntner P, Mann D, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010;55(5):1210-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143123.
 49. Lytsy P, Lind L, Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. *Journal of Hypertension*. 2013;31(5):936-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ed5a0.
 50. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202. doi:10.1161/01.cir.100.11.1194.
 51. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and β -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):699-703. doi:10.1161/01.hyp.25.4.699.
 52. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch*. 2010;459(6):995-1004. doi: 10.1007/s00424-010-0786-4.
 53. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(8):651-4. doi:10.1111/jch.12546.
 54. Lilly B. We have contact: endothelial cell-smooth muscle cell interactions. *Physiology*. 2014;29(4):234-41. doi:10.1152/physiol.00047.2013.
 55. Badri KR, Yue M, Carretero OA, et al. Blood pressure homeostasis is maintained by a P311-TGF-beta axis. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4502-12. doi:10.1172/JCI69884.
 56. Kimura C, Konishi S, Hasegawa M, et al. Development of vascular smooth muscle contractility by endothelium-derived transforming growth factor beta proteins. *Pflugers Arch*. 2014;466(2):369-80. doi:10.1007/s00424-013-1329-6.
 57. Viridis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;67(6):451-7. doi:10.1097/FJC.0000000000000362.
 58. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
 59. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(41):14871-6. doi:10.1073/pnas.0406073101.
 60. Redmond EM, Cahill PA, Sitzmann JV. Flow-mediated regulation of G-protein expression in cocultured vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(1):75-83.
 61. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 2):H150-6. doi:10.1152/ajpheart.1993.264.1.H150.
 62. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation *J Vasc Res*. 2007;44(6):435-43. doi:10.1159/000104871.
 63. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70(2):181-90. doi:10.1016/j.cardiores.2006.02.025.
 64. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in Hypertension: A New Target for Treatment? *Circulation*. 2001;104(6):735-40. doi:10.1161/hc3101.091158.
 65. Cardona A, Kondapally Seshasai SR, Davey J, et al. A meta-analysis of published studies of endothelial dysfunction does not support its routine clinical use. *Int J Clin Pract*. 2015;69(6):649-58. doi:10.1111/ijcp.12630.

Современные аспекты реваскуляризации миокарда при хронических окклюзиях коронарного русла

Васильев Д. К., Руденко Б. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Хронические окклюзии коронарного русла встречаются в 16-18,4% случаев согласно результатам наблюдательных исследований и регистров. Традиционно эндоваскулярные реваскуляризации при окклюзиях считаются менее подходящей стратегией. Кардиологи чаще предпочитают медикаментозную терапию. Результаты научных исследований убедительно показали, что неполная реваскуляризация миокарда после безуспешной реканализации окклюзий приводит к более худшему отдаленному прогнозу. Благодаря накопленному опыту и новому техническому оснащению частота успеха реканализации окклюзий коронарного русла достигла 87-95%. Это позволяет в большем количестве случаев добиться полной реваскуляризации миокарда и, безусловно, служит поводом для пересмотра консервативного подхода к окклюзиям в пользу более активного подхода. В связи с этим существует большая потребность в рандомизированных клинических исследованиях для оценки влияния эндоваскулярной реваскуляризации при хронических окклюзиях.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, хронические окклюзии коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, оптимальная медикаментозная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 19/07-2019

Рецензия получена 26/08-2019

Принята к публикации 30/08-2019



Для цитирования: Васильев Д. К., Руденко Б. А. Современные аспекты реваскуляризации миокарда при хронических окклюзиях коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):69–74
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-69-74

Modern considerations of myocardial revascularization in coronary chronic total occlusion

Vasiliev D. K., Rudenko B. A.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Coronary chronic total occlusion (CTO) occurs in 16-18,4% of cases according to observational studies and registers. Traditionally, endovascular revascularization methods are considered a less appropriate strategy than drug therapy. The results of studies have shown that incomplete myocardial revascularization after unsuccessful recanalization leads to a worse long-term prognosis. Due to the accumulated experience and new technical equipment, the success rate of coronary recanalization reached 87-95%. It allows more often achieving complete myocardial revascularization and is as a reason for reconsideration and potential switching from conservative approach to active tactics in CTO. In this regard, there is a great need for randomized clinical trials to assess the efficiency of endovascular revascularization in CTO.

Key words: percutaneous coronary intervention, chronic coronary occlusion, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, optimal drug therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069.

Received 19/07-2019

Revision Received 26/08-2019

Accepted 30/08-2019

For citation: Vasiliev D. K., Rudenko B. A. Modern considerations of myocardial revascularization in coronary chronic total occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):69–74. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-69-74

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС[↑]ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФК — функциональный класс, ФЛЖ — функция левого желудочка, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ХОКР — хроническая окклюзия коронарного русла, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NYHA — New-York Heart Association.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 684-39-12

e-mail: vasilyevdk@gmail.com

[Васильев Д. К.* — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069].

Введение

Хроническая окклюзия коронарной артерии (ХОКА) представляет собой полную обструкцию нативной коронарной артерии (КА) с отсутствием кровотока и длительностью окклюзии >3 мес. Термин “хроническая”, помимо длительности процесса, также отражает механизм формирования окклюзии КА. В отличие от быстрой тромботической окклюзии с клиникой острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST), при которой, как правило, происходит нарушение целостности фиброзной капсулы бляшки, развитие хронической окклюзии — процесс, занимающий определенную продолжительность во времени. Полная обструкция просвета КА происходит, как правило, растущей атеросклеротической бляшкой, благодаря чему запускается компенсаторный механизм развития коллатералей из смежных сосудистых бассейнов. Формирование коллатерального кровотока различной степени выраженности при развитии хронической окклюзии обеспечивает больший объем сохраненного жизнеспособного миокарда по сравнению с окклюзией тромботической. Тем не менее, развитие ХОКА ассоциировано с негативным отдаленным прогнозом даже при наличии выраженной коллатеральной сети и отсутствии рубцовых поражений миокарда [1].

Наличие ХОКА подтверждается при селективной коронарографии (КАГ) и ее можно заподозрить по клинической симптоматике [2]. По данным больших регистров частота распространения ХОКА составляет 16%, 18,4% и 33% среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3-6]. Эти цифры свидетельствуют о том, что практически у каждого пятого пациента с ИБС после КАГ диагностируется хроническая окклюзия. Это наглядно отражает наличие большой группы пациентов со значимым поражением коронарного русла, однако единого общепринятого подхода лечения ХОКА все еще нет. Отсутствие унифицированного подхода объясняется отсутствием четких клинических рекомендаций, что, в свою очередь, обусловлено недостаточной доказательной базой, подтверждающей пользу реваскуляризации при этом типе поражения.

Согласно результатам исследований, большинство пациентов с ХОКА получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и лишь 22-26% пациентов подвергаются аортокоронарному шунтированию (АКШ) и 10-12% эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [3, 4]. Преобладание ОМТ среди пациентов с ХОКА связано с сомнениями о клинической и прогностической пользе реваскуляризации миокарда.

Основными причинами скептического отношения к реканализации ХОКА служат:

- высокая техническая сложность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при ХОКА;
- низкий уровень успеха (50%) на этапе становления эндоваскулярной реканализации ХОКА;
- большое количество осложнений и использованного контрастного вещества;

— повышенный уровень радиации за время операции;

— сомнения о наличии живого миокарда в зоне окклюзированной артерии [5, 6].

Однако совершенствование оборудования и накопленный опыт значительно улучшили результаты ЧКВ при ХОКА [7, 8]. Это позволило увеличить частоту технического успеха реканализации ХОКА с 50-70% до 90-95% у самых опытных хирургов [7, 8-10]. Таким образом, эндоваскулярная реваскуляризация миокарда становится новой опцией в лечении пациентов с хроническими окклюзиями, а возросший уровень непосредственного технического успеха позволяет полноценно оценить клинические результаты проведенного лечения.

Клиническая характеристика пациентов с ХОКА

ХОКА чаще встречаются у мужчин, и ассоциированы с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как сахарный диабет, артериальная гипертония, дислипидемия, курение и ранее перенесенный ОИМ. Большинство пациентов с ХОКА не почувствовали ранее перенесенный ИМ, формирование на электрокардиограмме Q зубца отмечается лишь у четверти пациентов [3]. Таким образом, хроническая окклюзия, по всей видимости, является результатом длительного постепенного сужения просвета КА, что позволяет сформироваться большой сети коллатералей в зоне будущей ХОКА. Такая сеть коллатералей обладает протективными свойствами в зоне ХОКА, предотвращая острую ишемию миокарда. В таких случаях чаще всего можно наблюдать наличие живого миокарда в зоне окклюзии без каких-либо кардиологических симптомов [11]. Среди симптомных пациентов с ХОКА, типичная стенокардия может быть менее выражена, чем одышка или атипичные симптомы, включающие болевой синдром в грудной клетке без физической нагрузки, общую усталость или ощущение перебоев в работе сердца [4, 5]. Тем не менее, наличие хронической окклюзии определенным образом ассоциировано с электрической нестабильностью миокарда и угрозой развития жизнеугрожающих аритмий. Пациенты с ХОКА, у которых были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, имели более высокую частоту срабатывания прибора по сравнению с группой пациентов без ХОКА [12]. ХОКА в зоне инфаркт-связанной КА выступает как независимый предиктор 2-3 кратного увеличения количества желудочковых аритмий даже после аблации желудочковых аритмий [12, 13].

Диагностическое обследование

При констатации ХОКА, показания для ЧКВ могут быть определены по аналогии со стенозирующим поражением КА [14]. Нормокинез и гипокинез миокарда в зоне окклюзии по определению исключает отсутствие

жизнеспособного миокарда. При наличии жизнеспособного миокарда в зоне окклюзии, ЧКВ на ХОКА показано у пациентов с резистентной к ОМТ стенокардией [15, 16]. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов, ЧКВ на ХОКА показана при наличии зоны ишемии миокарда >10% от объема левого желудочка (ЛЖ), вне зависимости от наличия симптомов. Этот тезис был подтвержден на основании наблюдательных исследований, которые показали положительное влияние на отдаленный прогноз у пациентов с ИБС (не обязательно с наличием ХОКА) и большой зоной ишемизированного миокарда [17].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) для подтверждения этой теории отсутствуют, но продолжается исследование ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), которое планируется завершить в конце 2019г.

Считается, что хорошо развитые коллатерали в зоне окклюзии могут быть достаточными для предотвращения ишемии. Однако неинвазивные и инвазивные исследования убедительно показали, что коллатерали могут хорошо обеспечивать миокард в покое, но никогда не могут достаточно обеспечивать перфузию миокарда в окклюзированной зоне при физической нагрузке [18, 19]. Следовательно, наличие хорошо развитой системы коллатералей не может определять показания для реваскуляризации миокарда. Наличие значительной зоны ишемии имеет большое прогностическое значение, в то время как ЧКВ при ХОКА может значительно уменьшить зону ишемии миокарда [20, 21]. При нарушении движения стенки миокарда, необходимо думать о наличии ХОКА, дополнительное дообследование должно быть направлено на поиск жизнеспособного миокарда. При отсутствии жизнеспособного миокарда в зоне окклюзии, восстановление функции ЛЖ (ФЛЖ) малоожидательно и ЧКВ на ХОКА не может быть рекомендовано [20, 22]. Жизнеспособный миокард можно оценить множеством неинвазивных тестов, и выбор теста должен быть сделан на основании локальной доступности и опыта специалиста [23].

Высокий риск для пациентов с ХОКА при развитии сердечно-сосудистых событий

ХОКА встречаются в 10% случаях ОКС↑ST и тромботической окклюзией в другом сосудистом бассейне [3]. Наличие сопутствующей ХОКА у пациентов с ОКС↑ST служит неблагоприятным фактором развития сердечно-сосудистых событий в течение ≥30 сут. плохим отдаленным прогнозом [24]. При этом плохой клинический исход чаще, когда коллатерали к ХОКА питаются из инфаркт-связанной артерии [25].

В недавно опубликованном РКИ EXPLORE (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction) было показано, что

реваскуляризация ХОКА в течение нед. после ОКС↑ST приводит к значительному улучшению ФЛЖ. Основная идея этого исследования заключалась в изучении влияния ранней реваскуляризации ХОКА у пациентов с ОКС↑ST на восстановление ФЛЖ и ускорение заживления зоны ИМ. Тем не менее, такого эффекта ученые не наблюдали [26]. В дальнейшем при дополнительном анализе (substudy of the EXPLORE-trial) результатов исследования EXPLORE было продемонстрировано значительное улучшение локальной сократительной деятельности ЛЖ в зоне реканализированной ХОКА [27]. Однако роль реканализации ХОКА у пациентов с ОКС↑ST еще окончательно не доказана и требуются дополнительные научные исследования.

Роль реканализации ХОКА у пациентов со стабильной ИБС

Большое количество обсервационных исследований продемонстрировали положительное влияние успешной реканализации ХОКА на отдаленные результаты лечения в сравнении с безуспешной реканализацией. В этих исследованиях было показано значительное уменьшение симптомов стенокардии, улучшение качества жизни и повышение толерантности к физическим нагрузкам в группе успешной ЧКВ на ХОКА [28-30]. Успешная реканализация ХОКА значительно уменьшает зону ишемии, а также положительно влияет на ФЛЖ и ремоделирование миокарда [20, 22, 31, 32]. Более того, успешная реваскуляризация ХОКА приводит к снижению потребности в АКШ и может улучшать отдаленную выживаемость пациентов по сравнению с безуспешной ЧКВ на ХОКА [28, 31]. Положительный эффект от успешного открытия ХОКА был также продемонстрирован в более старшей группе пациентов (>75 лет) с высокой коморбидностью [33].

Что содержат клинические рекомендации? Американское общество кардиологов в 2011г предлагало проведение ЧКВ на ХОКА опытным оператором у пациентов с наличием показаний для реваскуляризации миокарда. Класс доказательности составлял IIa [34]. Такой низкий класс отражал отношение к реваскуляризации ХОКА в то время, и как результат ЧКВ при ХОКА выполнялись лишь небольшой части пациентов с окклюзиями КА. Спустя 10 лет в 2018г были опубликованы новые клинические рекомендации европейского общества кардиологов, в которых ЧКВ при ХОКА может быть рекомендована у пациентов с резистентной к ОМТ стенокардией или большой зоной ишемизированного миокарда в зоне окклюзии, класс доказательности IIa [14]. Стоит отметить, что класс доказательности спустя 10 лет не изменился, несмотря на накопленный опыт и технический прорыв в лечении хронических окклюзий. Как отражение низкого класса доказательности, количество ЧКВ при ХОКА в настоящее время остается низким. В РФ за 2017г было выполнено 201659 ЧКВ. Из них ЧКВ на ХОКА ~13 тыс., что составило лишь 6% от общего числа выполненных ЧКВ. Учитыва-

вая, что частота ХОКА составляет ~20%, большая часть пациентов остается с неполной реваскуляризацией миокарда, что сопряжено с неблагоприятных отдаленным прогнозом.

Основной причиной низкого класса доказательности реканализации ХОКА остается малое количество РКИ. В большинстве РКИ, посвященных ИБС, наличие ХОКА является критерием исключения. Другой проблемой РКИ служит то, что рандомизация проводилась до того, когда были устранены все стенозирующие поражения. Таким образом, невозможно было отдельно оценить вклад реканализации окклюзии.

Немаловажной проблемой на протяжении многих лет оставалось отсутствие операторов высокого уровня. Выполнять ЧКВ при ХОКА должны наиболее опытные операторы и подготовленная хирургическая бригада. В имеющихся РКИ, посвященных этому вопросу, часто регистрировался высокий кроссовер пациентов из группы ОМТ в группу ЧКВ, что также не могло не сказаться на объективности сравниваемых групп.

Одним из первых РКИ, посвященных проблеме окклюзий коронарного русла (ХОКР), было исследование Occluded Artery Trial [35]. Цель исследования заключалась в проверке гипотезы влияния рутинного ЧКВ на полную ХОКР у пациентов после острого ИМ (ОИМ) на частоту развития смерти от всех причин, повторного ОИМ, наличия IV функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA (New-York Heart Association). В исследование были включены 2166 пациентов, у которых были тотальные окклюзии в инфаркт-связанной КА через 3-28 сут. после ОИМ. 1082 было рандомизировано в группу ЧКВ, 1084 в группу ОМТ. Первичной конечной комбинированной точкой были: смерть от всех причин, повторный ОИМ, наличие ХСН по NYHA IV ФК. Период наблюдения пациентов составил 4 года. По истечению срока наблюдения, частота возникновения конечной точки в группе ЧКВ составила 17,2% и 15,6% в группе ОМТ. Исследователи сделали вывод о том, что ЧКВ не снижает частоту возникновения смерти от всех причин, повторного ОИМ, наличие IV ФК ХСН по NYHA. Данные этого РКИ оказали большое влияние на отношение кардиологов к процедуре ЧКВ на окклюзиях и заложили отрицательное отношение к реканализации ХОКА. Однако нельзя использовать это клиническое исследование как доказательство о пользе или вреде ЧКВ при ХОКА. Как ранее сказано в этой статье, ХОКР определяется как полная обструкция нативной КА с отсутствием кровотока и длительностью окклюзии >3 мес. В РКИ Occluded Artery Trial критерием включения были тотальные окклюзии, давность 3-28 сут. Таким образом, результаты представленного исследования не могут быть применены для принятия решения о реканализации хронических окклюзий.

Следующим крупным РКИ, посвященным проблеме хронических окклюзий, было исследование DECISION-CO (Drug-Eluting Stent Implantation Versus

Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) [36]. Цель исследования заключалась в подтверждении гипотезы о том, что ОМТ при хронических окклюзиях не хуже, чем реканализация ХОКР. В исследование были включены 834 пациента. Критерием включения было наличие ХОКР, давностью >3 мес. Первичной конечной комбинированной точкой была: смерть от всех причин, ОИМ, инсульт, любая реваскуляризация в течение 3 лет. Через 4 года наблюдения частота возникновения конечной точки в группе ЧКВ составила 23,9% и 21,4% в группе ОМТ, соответственно. Ученые сделали вывод о том, что частота возникновения больших кардиологических событий была сопоставима в сравниваемых группах, и ОМТ служит хорошей альтернативой при ХОКА. Данные этого исследования сформировало еще более отрицательное отношение к ЧКВ при ХОКА. Однако критики к дизайну исследования от ведущих экспертов со всего мира было также немало. Изначально планировалось включить в исследование 1284 пациента, но в итоге были включены лишь 834. Причина заключалась в том, что наблюдался очень медленный набор, и исследование было завершено без достижения целевого количества пациентов. В общей сложности набор длился в течение 6 лет. Важно сказать, что опыт хирургов за 6 лет менялся кардинально, что также не могло не сказаться на результатах исследования. Другой проблемой исследования был большой кроссовер из группы ОМТ в группу ЧКВ, поэтому объективность сравниваемых групп вызывает сомнения. Включенные в исследование >75% пациентов были с многососудистым поражением. При этом рандомизация пациентов выполнялась до устранения стенозов. Таким образом, было невозможно оценить вклад изолированной реканализации окклюзии в подавляющем количестве случаев.

Одной из конечных точек в исследовании было развитие ОИМ. При этом исследователи включили в структуру ОИМ развитие перипроцедурного и спонтанного ОИМ. Важно сказать, что решение о включении перипроцедурного ОИМ при сравнении группы медикаментозного лечения и ЧКВ, было неверно. При работе на ХОКА, безусловно, уровень маркеров повреждения миокарда будет повышаться, но учитывая очевидную пользу от реканализации, это не будет иметь прогностического значения. Более важным показателем для сравнения групп ОМТ и ЧКВ ХОКА служит частота развития спонтанных ОИМ, которые были сопоставимы в сравниваемых группах — в 1,7% в группе ЧКВ и 1,8% в группе ОМТ.

Частота развития инсульта в сравниваемых группах значимо отличалась, и составила 1,4% в группе ЧКВ и 2,5% в группе ОМТ. Эта разница не была статистически значимой, но видна явная положительная тенденция не в пользу ОМТ.

Очень интересными были результаты самой жесткой конечной точки для всех РКИ — смерть от всех причин. Сюда включали случаи с кардиальной и некар-

диальной причинами смерти. Частота возникновения смерти от всех причин составила 3,6% в группе ЧКВ и 5,3% в группе ОМТ. При этом частота смерти по кардиальной причине составила 1,9% в группе ЧКВ и 3,5% в группе ОМТ. Эта разница также не достигла статистической значимости, но видна явная тенденция в пользу ЧКВ при ХОКА. Еще одним немаловажным фактом было то, что 4-годовые результаты оценивались лишь на показателях 331 пациента из 834 рандомизированных, что составило 39% выборки. При этом данные большей часть пациентов не оценивались. Таким образом, если допустить ситуацию, что было бы оценено хотя бы более половины изначально рандомизированных пациентов, то те положительные тенденции (частота инсульта и смерти) достигли бы статистической значимости и удалось бы доказать преимущество ЧКВ на ХОКА в сравнении с ОМТ. По результатам этого исследования нельзя сделать вывод об очевидной пользе ЧКВ ХОКА над ОМТ. Но при этом сложно делать выводы о пользе ОМТ по данным этого исследования, т.к. в нем наблюдались: малая выборка; медленный набор пациентов; рандомизация до того, как устранены все стенозы коронарного русла; высокий кроссовер в группах (до 20% пациентов) и включение периперационного ОИМ в комбинированную точку.

Одним из последних РКИ было EURO-СТО (A Randomized Multicentre Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions) [37]. Задача исследования заключалась в оценке влияния успешной реканализации ХОКА (в сравнении с ОМТ) на функциональный статус пациентов. В исследование были включены 448 пациентов, которых разделили на группу ЧКВ на ХОКА и ОМТ. Критерием включения было наличие хронической окклюзии, длительностью >3 мес. При этом рандомизацию проводили лишь после того, когда были устранены все значимые стенозы КА. Наличие жизнеспособного миокарда проводилось с использованием неинвазивных нагрузочных тестов. Первичной конечной точкой было состояние пациента, оцененное по сиэтловскому опроснику качества жизни при стенокардии SAQ (Seattle Angina Questionnaire). Вторичной конечной точкой было изменение качества жизни через 12 мес., развитие больших кардиальных событий: кардиальная смерть, нефатальный ОИМ, повторная реваскуляризация целевого поражения, тромбоз стента, цереброваскулярные события и госпитализация в кардиологический стационар по любому поводу. Период наблюдения составил 12 мес. Конечные результаты основывались на данных 396 пациентов, что составило 88% от всех рандомизированных пациентов. По окончании периода наблюдения было зафиксировано статистически значимое улучшение состояния здоровья пациентов в группе ЧКВ в сравнении с группой ОМТ по таким показателям, как свобода от стенокардии — 71,6% в группе ЧКВ и 57,8% в группе ОМТ, и качества жизни. Частота

успеха реканализации ХОКА составила 86,6%. При этом за время исследования отсутствовали случаи перипроцедурной смерти и ОИМ. По достижению 12-месячного наблюдения частота развития больших ишемических событий была сопоставима в обеих сравниваемых группах. Тромбоз стента возник лишь в 1 случае. Это однозначно доказывает, что эндоваскулярное лечение хронических окклюзий также безопасно, как лечение стенозов КА. Таким образом, очевидными преимуществами РКИ EURO-СТО были:

- оценка влияния изолированной реканализации ХОКА (рандомизация проводилась после устранения неокклюзирующих поражений коронарного русла);
- низкая потеря пациентов в исследовании (88% пациентов было оценено по истечению 12 мес. наблюдения);
- частота успеха реканализации окклюзий составила 86,6%;
- зафиксирован лишь 1 случай тромбоза стента.

Резюмируя, можно сказать, что в исследовании EURO-СТО было показано статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов в группе ЧКВ, при этом частота ишемических событий была сопоставима в обеих группах [37].

Заключение

На этапе становления эндоваскулярной реваскуляризации миокарда реканализация ХОКА вызывала большие проблемы у интервенционных кардиологов. В условиях небольшого опыта и отсутствия хорошего технического обеспечения частота успеха реканализации окклюзий оставалась низкой, а количество осложнений высоким. Это сказалось на низком уровне рекомендаций в отношении реканализации ХОКА и негативном отношении к лечению хронических поражений коронарного русла.

По прошествии нескольких десятков лет, опыт ЧКВ при ХОКА значительно вырос. Было разработано множество техник для реканализации ХОКА, и практически полностью поменялось техническое обеспечение: стенты нового поколения, специальная линейка проводников для реканализации ХОКА, внутрисосудистая визуализация, рентгеновские томографы нового поколения с возможностью накладывания снимков компьютерной томографии для навигации во время процедуры и много другое. Все это позволило достичь 90-95% успеха ЧКВ при ХОКА, и снизить количество осложнений до такого же уровня, как при лечении неокклюзирующих поражений коронарного русла. Приведенные выше исследования позволяют чаще принимать решение в пользу ЧКВ при ХОКА, поскольку демонстрируют клинические преимущества реваскуляризации даже у пациентов с отсутствием ишемии миокарда: улучшение ФЛЖ, увеличение толерантности к физической нагрузке, а также снижение частоты неблагоприятных кардиоваскулярных собы-

тий в отдаленном периоде. Тем не менее, требуется проведение дополнительных РКИ для получения достоверных научных доказательств.

Конфликт интересов: все авторы заявляют

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

Литература/References

- Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *JACC*. 2013;61(3):282-94. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.017.
- Di Mario C, Werner GS, Sianos G, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *Euro Intervention*. 2007;3(1):30-43.
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *JACC*. 2012;59(11):991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
- Ramunddal T, Hoebers LP, Henriques JP, et al. Chronic total occlusions in Sweden—a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One*. 2014;9(8):e103850. doi:10.1371/journal.pone.0103850.
- Strauss BH, Shuvy M, Wijeyesundera HC. Revascularization of chronic total occlusions: time to reconsider? *JACC*. 2014;64(12):1281-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1181.
- Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):367-79. doi:10.1016/j.jcin.2012.02.006.
- Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):245-53. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.014.
- Maeremans J, Walsh S, Knaepen P, et al. The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: the RECHARGE registry. *JACC*. 2016;68(18):1958-70. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.034.
- Nombela-Franco L, Urena M, Jerez-Valero M, et al. Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(6):635-43. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002171.
- Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry. *Int J Cardiol*. 2015;198:222-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.093.
- Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46. doi:10.1161/01.cir.83.3.739.
- Di Marco A, Anguera I, Teruel L, et al. Chronic total occlusion in an infarct-related coronary artery and the risk of appropriate ICD therapies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(10):1169-78. doi:10.1111/jce.13290.
- Di Marco A, Paglino G, Oloriz T, et al. Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):532-9. doi:10.1111/jce.12622.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AHA/ASA/ASE/ANSC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC*. 2017;69(17):2212-41. doi:10.1007/s12350-017-0917-9.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7. doi:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
- Stuijzand WJ, Driessen RS, Rajmakers PG, et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):1025-33. doi:10.1093/ehjci/jew188.
- Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(1):9-16. doi:10.1002/ccd.25001.
- Stuijzand WJ, Biesbroek PS, Rajmakers PG, et al. Effects of successful percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on myocardial perfusion and left ventricular function. *Euro Intervention*. 2017;13(3):345-54. doi:10.4244/EIJ-D-16-01014.
- Galassi AR, Werner GS, Tomasello SD, et al. Prognostic value of exercise myocardial scintigraphy in patients with coronary chronic total occlusions. *J Interv Cardiol*. 2010;23(2):139-48. doi:10.1111/j.1540-8183.2010.00527.
- Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):721-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.042.
- Stuijzand WJ, Rajmakers PG, Driessen RS, et al. Value of hybrid imaging with PET/CT to guide percutaneous revascularization of chronic total coronary occlusion. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8(7):26. doi:10.1016/j.carrev.2018.07.025.
- Watanabe H, Morimoto T, Shiomi H, et al. Chronic total occlusion in a non-infarct-related artery is closely associated with increased five-year mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the CREDOKyoto AMI registry). *Euro Intervention*. 2017;12(15):e1874-82. doi:10.1002/ccd.27330.
- Fuji T, Sakai K, Nakano M, et al. Impact of the origin of the collateral feeding donor artery on short-term mortality in ST-elevation myocardial infarction with comorbid chronic total occlusion. *Int J Cardiol*. 2016;218:158-63. doi:10.1016/j.carrev.2018.07.025.
- Henriques JP, Hoebers LP, Ramunddal T, et al. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial. *JACC*. 2016;68(15):1622-32. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.744.
- Elias J, van Dongen IM, Hoebers LP, et al. Improved recovery of regional left ventricular function after PCI of chronic total occlusion in STEMI patients: a cardiovascular magnetic resonance study of the randomized controlled EXPLORE trial. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):53. doi:10.1186/s12968-017-0369-z.
- Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1367-75. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.038.
- Safley DM, Grantham JA, Hatch J, et al. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(4):629-34. doi:10.1002/ccd.25303.
- Rossello X, Pujadas S, Serra A, et al. Assessment of inducible myocardial ischemia, quality of life, and functional status after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Am J Cardiol*. 2016;117(5):720-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.001.
- Hoebers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2015;187:90-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.164.
- Galassi AR, Boukhris M, Toma A, et al. Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions in patients with low left ventricular ejection fraction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2158-70. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.058.
- Toma A, Gebhard C, Gick M, et al. Survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in elderly patients. *Euro Intervention*. 2017;13(2):e228-35. doi:10.4244/EIJ-D-16-00499.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011;124:e574-651. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-407. Epub 2006 Nov 14. doi:10.1056/NEJMoa066139.
- Seung-Whan Lee, Pil Hyung Lee, Jung-Min Ahn, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. The DECISION-CTO Trial. *Circulation*. 2019;139:1674-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.
- Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy220.

Статины и риск развития катаракты

Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Статины являются одним из наиболее часто назначаемых классов препаратов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и лечения гиперлипидемии. В литературе встречаются сведения об ассоциации риска развития катаракты на фоне приема статинов. В то же время имеются работы, где описан протективный эффект статинов в отношении катаракты. В связи с тем, что с возрастом риск развития катаракты увеличивается, так же, как и вероятность назначения статинов, проблема побочных эффектов при их применении имеет особую значимость. Несмотря на противоречивые результаты, многие авторы сходятся во мнении, что в настоящий момент нет убедительных причин для отказа от назначения статинов, поскольку преимущества в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно перевешивают риск развития катаракты и возможную потребность в ее хирургическом лечении. В работе представлены 2 систематических обзора и 3 мета-анализа, посвященных изучению ассоциации приема статинов и риска

развития катаракты или хирургического лечения этого заболевания, а также исследования на эту тему, выполненные за последние 5 лет.

Ключевые слова: статины, катаракта, побочный эффект, защитный (протективный) эффект.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 26/08-2019

Рецензия получена 02/09-2019

Принята к публикации 04/09-2019



Для цитирования: Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В. Статины и риск развития катаракты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):75–79

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-75-79

Statins and the risk of cataract

Butina E. K., Bochkareva E. V., Kim I. V.

National Medical Research Center for Preventive. Moscow, Russia

Statins are one of the most commonly prescribed classes of drugs for the cardiovascular disease prevention and the treatment of hyperlipidemia. In the literature there is information about the association of statin taking and higher cataract risk. At the same time, there are studies that describe the protective effect of statins on cataracts. Due to the fact that with age the risk cataract increases, as does the likelihood of prescribing statins, the problem of side effects with its use is of particular importance. Despite the conflicting results, many authors agree that there is no convincing reason for statin refuse, since the advantages in cardiovascular risk reducing far outweigh the cataract risk and the possible need for its surgical treatment. The study presents 2 systematic reviews and 3 meta-analyzes about association of statin intake and cataract risk or its surgical treatment, as well as studies carried out over the past 5 years.

Key words: statins, cataract, side effect, protective effect.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Bochkareva E. V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Kim I. V. ORCID: 0000-0001-5122-4723.

Received 26/08-2019

Revision Received 02/09-2019

Accepted 04/09-2019

For citation: Butina E. K., Bochkareva E. V., Kim I. V. Statins and the risk of cataract. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):75–79. (In Russ.)

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-75-79

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Статины относятся к наиболее распространенным гипوليцидемическим препаратам, назначаемым с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в связи с чем проблема побочных эффектов при их применении

имеет особую значимость. Терапия статинами хорошо переносятся и их побочные эффекты, как правило, легкие и преходящие. К числу самых серьезных нежелательных явлений относятся миопатия и рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности, а наи-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ebutina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (910) 400-19-84

[Бутина Е. К.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Бочкарева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Ким И. В. — к.м.н., н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0001-5122-4723].

более часто встречающихся — астенический синдром, головная боль, тошнота, боли в животе, миалгии, а также дозозависимое повышение печеночных трансаминаз. В литературе имеются публикации о возможной ассоциации приема статинов с повышенным риском развития катаракты и ее хирургического лечения, однако в официальных инструкциях к лекарственным препаратам — Липримар (аторвастатин), Крестор (розувастатин) — этот эффект не упоминается [1, 2]. В инструкции к препарату Зокор (симвастатин) сообщается, что данные длительных клинических исследований не содержат информации относительно негативного воздействия симвастатина на хрусталик [3]. Однако в медицинской литературе дискуссия по этой теме продолжается.

Впервые о возможном влиянии статинов на риск развития катаракты описано в экспериментальном исследовании на собаках, получавших большие дозы препаратов этого класса [4]. Механизм, благодаря которому статины могут провоцировать развитие катаракты, до сих пор неизвестен, лишь в нескольких работах обсуждаются возможные причины такой взаимосвязи [5–8]. Результаты доклинических исследований статинов продемонстрировали решающую роль холестерина в целостности мембран и поддержании структуры, прозрачности хрусталика, поэтому прием этих препаратов и, как следствие, снижение холестерина, могут приводить к развитию катаракты [5, 9, 10]. В пользу такой гипотезы может свидетельствовать увеличенный риск развития катаракты у пациентов с врожденным дефицитом холестерина [10, 11]. Другим возможным объяснением развития катаракты являются митохондриальные дефекты, которые могут возникнуть в результате использования статинов, что, в свою очередь, приводит к увеличению окислительного стресса [5, 12, 13]. Существует мнение, что именно митохондриальная дисфункция лежит в основе развития таких побочных эффектов статинов, как миопатии, когнитивные нарушения, невропатии, печеночная и половая дисфункции.

В более ранних работах, напротив, обсуждалось антиокислительное и противовоспалительное действие статинов в качестве механизма положительного влияния (протективного эффекта) в отношении риска катаракты, поскольку окислительный стресс и воспаление способствуют развитию ядерной катаракты [14, 15].

Опубликованные исследования по изучению влияния приема статинов на риск развития катаракты дали противоречивые результаты: в некоторых работах авторы выявили, что статины способствуют развитию катаракты [5, 7, 11, 16], в других — не было найдено никакой ассоциации [17, 18], и, в-третьих, описывается протективный эффект статинов [19, 20]. Были предприняты попытки проанализировать наличие такой связи, используя систематические обзоры и мета-анализы, однако однозначного ответа получено не было.

В 2013г был опубликован мета-анализ по проблеме профилактики развития катаракты под влиянием ста-

тинов [21], в который вошли 14 исследований как рандомизированных, так и наблюдательных. Общее число пациентов составило 2399200 чел., средний возраст 61 год, средняя длительность терапии статинами 54 мес. В половине работ пациентам назначались симвастатин и ловастатин, еще в 7 исследованиях использовали >1 липидснижающего препарата, поэтому были представлены совокупные данные. В мета-анализ также были включены исследования с флувастатином, правастатином, аторвастатином и розувастатином. Конечными точками были клиническая катаракта, требующая хирургического лечения, и помутнение хрусталика, обнаруженное при осмотре с помощью щелевой лампы. Авторы пришли к выводу, что при применении статинов наблюдалось снижение потребности в хирургическом лечении катаракты на 19% — отношение шансов (ОШ) 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,92 ($p=0,0009$). Риск развития катаракты тоже снижился на 19%, но статистически недостоверно — ОШ 0,81, 95% ДИ 0,59-1,12 ($p=0,2106$). В 8 наблюдательных исследованиях протективный эффект статинов был статистически значимым — ОШ 0,81, 95% ДИ 0,70-0,93 ($p=0,0040$), в то время как в 6 рандомизированных исследованиях отмечена та же тенденция, но не достигшая статистической достоверности — ОШ 0,84, 95% ДИ 0,67-1,05 ($p=0,1189$). Используя регрессионный анализ, авторы выявили, что протективный эффект статинов в отношении катаракты был более выражен у молодых пациентов и у лиц с большей продолжительностью приема этих препаратов.

В 2017г китайскими исследователями была предпринята еще одна попытка ответить на вопрос об ассоциации риска возникновения катаракты с приемом статинов [22]. Проведен систематический обзор и мета-анализ, в который вошли 6 когортных исследований, 6 — по типу случай-контроль и 5 рандомизированных контролируемых исследований, общее количество включенных пациентов >313 тыс. чел., в качестве конечных точек оценивались возникновение катаракты или катаракта, требующая хирургического лечения. Возраст пациентов колебался от 30 до 85 лет, длительность наблюдения от 48 нед. до 5,4 лет. Анализ когортных исследований показал, что использование статинов умеренно увеличивает риск возникновения катаракты — относительный риск (ОР) 1,13; 95% ДИ 1,01-1,25. В противоположность этому, комбинированная оценка исследований типа “случай-контроль” — ОР 1,10, 95% ДИ 0,99-1,23, и рандомизированных контролируемых исследований — ОР 0,89; 95% ДИ 0,72-1,10, показала, что использование статинов не ассоциируется с риском развития катаракты или хирургическим лечением этого заболевания. Исследователи сообщают, что такие противоречивые результаты не являются неожиданными, поскольку рандомизированные исследования включают пациентов, прошедших строгий отбор и имеющих минимальный риск развития побочных явлений, в т.ч. офтальмологической патологии. В про-

тивоположность этому, пациенты, включенные в наблюдательные исследования, имеют большее количество сопутствующих заболеваний, и более приближены к популяции в целом, но при анализе таких исследований могут не учитываться какие-либо существенные исходные факторы, способные повлиять на их результаты. Авторы отмечают, что анализ когортных исследований и исследований случай-контроль по данной проблеме весьма был затруднен в связи со значительной неоднородностью результатов. Одной из возможных причин такой гетерогенности могут быть различия в методике офтальмологического обследования, а также вариабельность врачебных оценок в отношении диагноза и показаний к хирургическому лечению. Нельзя также исключить роль плейотропных эффектов статинов, как причину неоднородности результатов. Тем не менее, на основании полученных данных, авторы приходят к выводу об отсутствии четких доказательств ассоциации риска развития катаракты с приемом статинов. Авторы систематического обзора отмечают, что из-за доказанного положительного влияния статинов на прогноз пациентов с ССЗ, такие возможные побочные эффекты, как небольшой риск развития катаракты и возможное хирургическое лечение, не должны препятствовать их назначению.

В 2018г был выполнен систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований для оценки риска развития катаракты у пациентов, принимающих статины [6]. Работы [2], в которых не обнаружено убедительных доказательств связи между приемом статинов и катарактой, не включали наблюдательные исследования, свидетельствующие о наличии такой ассоциации. Вместе с тем, высказано мнение, что наблюдательные исследования характеризуются предвзятым субъективным подходом и больше пригодны для изучения редких, непредсказуемых и долгосрочных побочных эффектов препаратов. В анализ вошли 21 исследование, из них 11 когортных, 8 — случай-контроль и 2 — кросс-секционных. По результатам проведенного анализа сделан вывод, что суммарно все три вида наблюдательных исследований продемонстрировали достоверную ассоциацию между терапией статинами и увеличенным риском развития катаракты, требующей хирургического лечения — ОШ 1,11, 95% ДИ 1,02-1,21 ($p=0,017$), $I^2=97,5\%$. Однако при анализе каждого вида наблюдательных исследований в отдельности были получены разные уровни в статистической достоверности результатов. В исследованиях случай-контроль ОШ составляло 1,11, 95% ДИ 1,01-1,22 ($p=0,033$), $I^2=94,4\%$; в когортных исследованиях — 1,11, 95% ДИ 0,95-1,28 ($p=0,181$), $I^2=98,4\%$; в кросс-секционных — 1,09, 95% ДИ 0,52-2,27 ($p=0,825$), $I^2=89,2\%$. Риск развития катаракты был повышен у пациентов >65 лет — ОШ 1,13, 95% ДИ 1,03-1,25 ($p=0,013$), в исследованиях с длительностью наблюдений >5 лет — ОШ 1,21, 95% ДИ 1,12-1,31 ($p<0,001$), $I^2=76,0\%$, а также в работах, оценивающих хирургическое лечение заболевания — ОШ 1,16, 95% ДИ 1,06-1,27 ($p=0,001$),

$I^2=94,4\%$. Выявленные различия авторы связывают с большой неоднородностью когортных исследований ($I^2=98,4\%$) и высоким риском системной ошибки. К другим ограничениям проведенного анализа, авторы относят тот факт, что определение катаракты, как конечной точки, основывалось на разных методах и принципах принятия решения.

В крупном многоцентровом международном исследовании HOPE 3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [23] по оценке липид-снижающей терапии у пациентов промежуточного риска без ССЗ, анализ безопасности статинов показал, что пациенты в классе розувастатина достоверно чаще, чем при плацебо, переносили операцию по удалению катаракты — 241 (3,8%) чел. vs 194 (3,1%) ($p=0,02$). Авторы никак не комментируют этот факт, но ссылаются на 2 исследования, продемонстрировавших разнонаправленный эффект статинов.

Одним из исследований [5], на которое ссылаются авторы HOPE 3, было ретроспективное исследование, выполненное по типу случай-контроль на 2 популяциях в Канаде и США, с использованием баз данных. Оценивали эффект влияния применения статинов на риск развития катаракты, требующей хирургического лечения. Результаты этого исследования показали, что использование статинов ассоциировалось с большей частотой установки диагноза катаракты, приводящей к хирургическому вмешательству — для канадской когорты ОР 1,30, а скорректированный ОР 1,27, 95% ДИ 1,24-1,30. Для когорты США ОР 1,13, а скорректированный ОР 1,07, 95% ДИ 1,04-1,10. К ограничениям исследования авторы относят тот факт, что приверженность приему статинов можно было оценить только по выписанным рецептам из электронной базы данных. В качестве конечной точки выбрана операция по удалению катаракты, но не было единого алгоритма оценки тяжести катаракты и принятия клинического решения о необходимости проведения операции. Также отмечается, что невозможно было скорректировать такой фактор риска (ФР) катаракты как курение.

Другое исследование [24] — двойное слепое, рандомизированное, включавшее 1873 пациента с бессимптомным стенозом аорты, средний возраст пациентов 68 лет и период наблюдения 4,3 года. Одна группа больных получала симвастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг, другая — плацебо. Первичной конечной точкой было снижение холестерина липопротеинов низкой плотности и возникновение катаракты. Для выявления побочных эффектов, включая катаракту, использовались специальные вопросники, диагноз выставлял офтальмолог. За период наблюдения катаракта развилась у 3,5% пациентов в обеих группах, при этом комбинированное лечение симвастатином и эзетимибом в сравнении с плацебо ассоциировалось со снижением риска развития катаракты на 44% — ОР 0,56, 95% ДИ 0,33-0,96 ($p=0,034$).

За последние 5 лет появилось несколько наблюдательных исследований, посвященных изучению ассоциации приема статинов с прогрессированием катаракты или ее хирургическим лечением. Используя результаты эпидемиологического проекта, в 2016г [7] в Рочестере было выполнено ретроспективное популяционное исследование по типу случай-контроль, включавшее 6024 чел. в возрасте ≥ 50 лет, перенесших операцию по удалению катаракты. Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили жители, которым такая операция никогда не проводилась. Принимающими статины, считали пациентов, которым липид-снижающие препараты были выписаны, как минимум, за 1 год до операции в основной группе или даты включения в исследования — в контрольной. Из более чем 6 тыс. проанализированных случаев мужчины составили 40%, женщины — 60%, средний возраст 74 ± 9 года. Длительность приема статинов $\geq 4,5$ года была одинаковой в обеих группах. Выявлена достоверная разница в частоте приема статинов: в основной группе эти препараты принимали 42% пациентов, в контрольной только 34% ($p < 0,0001$). Вероятность операции по удалению катаракты повышалась при применении статинов — ОШ 1,29, 95% ДИ 1,19-1,55, после поправки на такие ФР развития катаракты, как возраст, пол, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов и почек, использование стероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Также после поправки на указанные ФР было показано, что хирургическое вмешательство по поводу катаракты связано с применением любого статина — ОШ 1,44, 95% ДИ 1,34-1,55. Авторы указывают на ряд ограничений этого исследования: во-первых, применение статинов оценивали только по выписанным рецептам, во-вторых, показания для хирургического лечения катаракты могли отличаться в разных регионах и медицинских учреждениях, и, в-третьих, невозможность оценить воздействие пассивного курения, как ФР развития катаракты. Также авторы отмечают, что пациенты, принимающие статины, были более привержены лечению, могли чаще посещать врачей, поэтому имели больше возможностей для диагностики катаракты и получения направления на операцию.

Ассоциация между использованием статинов и прогрессированием катаракты или ее хирургическим лечением изучена в исследовании возрастных заболеваний глаз — AREDS2 (Age-Related Eye Diseases Study 2) [25]. В это проспективное многоцентровое клиническое исследование вошли 4203 чел. в возрасте 50-85 лет, со средним сроком наблюдения 5 лет. На момент начала исследования более половины пациентов ($n=2771$) уже имели кортикальную и заднюю субкапсулярную катаракту, 42% участников принимали статины. Лица, принимающие статины, с учетом пола и возраста имели повышенный риск хирургического вмешательства —

ОР 1,90, 95% ДИ 1,17-3,10, прогрессирования кортикальной катаракты — ОР 1,52, 95% ДИ, 1,08-2,12, и задней субкапсулярной катаракты — ОР 1,84, 95% ДИ 1,25-2,71. Также повышенный риск прогрессирования катаракты и ее хирургического лечения имели женщины и пациенты < 75 лет. К ограничениям исследования относят неполную поправку на ФР развития катаракты, неизвестные дозы статинов, а также характер избранной популяции лиц, уже имеющих возрастную офтальмологическую патологию.

В когортное исследование [11] с использованием базы данных системы здравоохранения Министерства обороны были включены 46249 пациентов, 30-85 лет, отвечающих критериям отбора, из них 13626 принимали статины не менее 90 сут. до включения, контрольную группу составили 32623 чел. В группе приема статинов, подавляющему числу пациентов выписывался симвастатин — 73,5%, аторвастатин в 17,4% случаев; ~33,7% пациентов принимали максимальные дозы препаратов. Для первичного анализа — оценки риска развития катаракты — были отобраны 6972 пар участников, принимавших и не принимавших статины, сопоставимых между собой по полу, возрасту, ФР. продемонстрировано, что среди пациентов, получающих статины, риск развития катаракты был выше — ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02-1,17, при этом учитывали 44 переменных, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, курение, употребление алкоголя, ожирение, прием кортикостероидов и др. При вторичном анализе, с учетом наиболее значимых факторов, риск развития катаракты у принимающих статины был еще выше — ОШ 1,27, ДИ 95% 1,15-1,40.

В 2016г опубликована статья об интерпретации доказательств, касающихся эффективности и безопасности терапии статинами [26]. Авторы анализируют ценность различного рода исследований по этой проблеме и их возможные ограничения. Авторы полагают, что при наличии многоцентровых рандомизированных клинических исследований (как в случае со статинами) дополнительная информация о лечении этими препаратами, полученная в наблюдательных исследованиях, имеет весьма ограниченное значение. В качестве примера была выбрана работа [16], где проанализированы данные популяционного когортного исследования с использованием базы данных QResearch, охватывающую ~2 млн чел., наблюдавшихся ~6 лет, при этом 225922 (10,7%) пациентам статины были назначены впервые. Авторы нашли достоверную связь между приемом этих липид-снижающих препаратов и риском развития катаракты. Основным замечанием является то, что наблюдательные исследования не предназначены для установления причинно-следственных связей, и по их результатам можно судить только об ассоциации с катарактой, в то время как исследователи описывают полученные результаты как “эффект” терапии статинами. Также к недостаткам такого рода иссле-

дований относится их ретроспективный характер с использованием базы данных, что приводит к предвзятости и недостаточной объективности, в отличие от рандомизированных исследований. В качестве альтернативы наблюдательным исследованиям приведены результаты таких крупных рандомизированных исследований, как EXCEL (Expanded clinical evaluation of lovastatin study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с длительностью наблюдения пациентов от 48 нед. до 5-6 лет, где не было выявлено разницы в частоте возникновения катаракты между группами, приема статинов и плацебо. Тем не менее, вполне допустимы более низкие темпы прогрессирования возрастной макулярной дегенерации на фоне приема статинов, также обнаруженные в наблюдательном исследовании.

Недавно австралийские ученые опубликовали работу [8], где представили результаты всех исследований с использованием статинов и анализом их побочных эффектов в офтальмологии, начиная с экспериментальных работ на животных до современных исследований, а также систематических обзоров и мета-анализов, но каких-либо выводов об ассоциации приема статинов с риском развития катаракты авторы не делают.

В 2016г Канадская консенсусная рабочая группа по диагностике, предотвращению и лечению побочных

явлений, связанных с приемом статинов, опубликовала документ, в котором обсуждается о том, что связь между статинами и образованием катаракты была отмечена еще на стадии разработки этих препаратов, однако в дальнейшем рандомизированные клинические исследования не выявили какого-либо неоправданного офтальмологического риска при их применении [27].

Опубликованные в последнее время систематические обзоры и мета-анализы продемонстрировали противоречивые результаты в отношении ассоциации приема статинов и образования катаракты. Обобщая имеющиеся исследования, можно прийти к заключению, что в настоящий момент нет убедительных причин для отказа от назначения статинов тем пациентам, которым терапия этими препаратами требуется в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, поскольку преимущества в снижении риска ССЗ значительно перевешивают возможную потребность в плановой операции по удалению катаракты. Несмотря на достаточно разнонаправленные данные, интерес к этой проблеме не угасает.

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

Литература/References

1. The official instruction to Lipimar https://medi.ru/instrukciya/lipimar_10380/. Last update: 01.05.2011. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Липримар https://medi.ru/instrukciya/lipimar_10380/ дата последнего обновления 01.05.2011, дата последнего доступа 11.07.2019.
2. The official instruction to Crestor https://medi.ru/instrukciya/krestor_4761/. Last update: 07.09.2016. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Крестор https://medi.ru/instrukciya/krestor_4761/ дата последнего обновления 07.09.2016, дата последнего доступа 11.07.2019.
3. The official instruction to Zocor https://medi.ru/instrukciya/zokor-forte_11282/. Last update: 01.04.2016. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Зокор https://medi.ru/instrukciya/zokor-forte_11282/ дата последнего обновления 01.04.2016, дата последнего доступа 11.07.2019.
4. Hartman HA, Myers LA, Evans M, et al. The safety evaluation of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in beagle dogs and rhesus monkeys. *Fundam Appl Toxicol.* 1996;29:48-62.
5. Wise SJ, Nathoo NA, Etrinan M, et al. Statin use and risk for cataract: a nested case-control study of 2 populations in Canada and the United States. *Can J Cardiol.* 2014;30:1613-9. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.020.
6. Alves C, Mendes D, Marques FB. Statins and risk of cataracts: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(6):e12480. doi:10.1111/1755-5922.12480.
7. Erie JC, Pueringer MR, Brue SM, et al. Statin Use and Incident Cataract Surgery: A Case-Control Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016;23(1):40-5. doi:10.3109/09286586.2015.1077258.
8. Ooi KG-J, Khoo P, Vaclavik V, Watson SL. Statins in ophthalmology. *Survey of ophthalmology.* 2019;64:401-32. doi:10.1016/j.survophthal.2019.01.013.
9. Lai CL, Shau WY, Chang CH, et al. Statin use and cataract surgery: a nationwide retrospective cohort study in elderly ethnic Chinese patients. *Drug Saf.* 2013;36(10):1017-24. doi:10.1007/s40264-013-0076-0.
10. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(4):320-37.
11. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, et al. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1427-34. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4575.
12. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(6):373-418. doi:10.2165/0129784-200808060-00004.
13. Broniarek I, Jarmuskiewicz W. Statins and mitochondria. *Postepy Biochem.* 2016;62(2):77-84.
14. Klein BE, Klein R, Lee KE, Danforth LG. Drug use and five-year incidence of age-related cataracts: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2001;108(9):1670-4. doi:10.1016/s0161-6420(01)00656-x.
15. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc).* 2004;40(12):975-90.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: a population-based cohort using the QResearch database. *BMJ.* 2010;340:c2197 doi:10.1136/bmj.c2197.
17. Fong DS, Poon KY. Recent statin use and cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:222-8. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.001.
18. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
19. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA.* 2006;295:2752-8. doi:10.1001/jama.295.23.2752.
20. Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:687-9. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.027.
21. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;4:1-10. doi:10.1177/1074248413511690.
22. Yu Sh, Chu Y, Li G, et al. Statin Use and the Risk of Cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: pii: e004180. doi:10.1161/JAHA.116.004180.
23. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
24. Bang CN, Greve AM, La Cour M, et al. Effect of randomized lipid lowering with simvastatin and ezetimibe on cataract development (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). *Am J Cardiol.* 2015;116:1840-4. doi:10.1016/j.amjcard.2015.09.026.
25. Al-Holou SN, Tucker WR, Agrón E, et al. The Association of Statin Use with Cataract Progression and Cataract Surgery The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 8 *Ophthalmology.* 2016;123(4):916-7. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.040.
26. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
27. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016; 32(7): S35-65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.

Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина селексипаг

Ильин Н. В.¹, Иванов К. И.¹, Мартынюк Т. В.²

¹ГАУ РС (Я) Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины, Якутск;

²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое хроническое жизнеугрожающее заболевание. Стандарты терапии пациентов с ЛАГ подчеркивают необходимость раннего вмешательства и достижения всех целей лечения за счет применения монотерапии или комбинированных схем лечения. К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами позволяет значительно замедлить развитие заболевания. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия рассматривается как стандарт лечения для существенного числа пациентов с ЛАГ. В представленной публикации изложен современный взгляд на возможности применения селексипага в клинической практике для ранней комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: селексипаг, специфическая терапия, легочная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 18/10-2019

Рецензия получена 25/10-2019

Принята к публикации 01/11-2019



Для цитирования: Ильин Н. В., Иванов К. И., Мартынюк Т. В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина селексипаг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):80–87 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-80-87

New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag

Ilyin N. V.¹, Ivanov K. I.¹, Martynyuk T. V.²

¹Republican Hospital № 1 — National Center of Medicine, Yakutsk; ²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare chronic life-threatening disease. The treatment standards for PAH patients emphasize the need for early intervention and achievement of all treatment goals with the use of monotherapy or combinations. To date, strong evidence has been obtained that combination therapy with PAH-specific medications can significantly inhibit the development of the disease. Therefore, in modern guidelines, combination therapy is considered as a treatment standard for a significant proportion of patients with PAH. This publication presents a modern view of the selexipag practical using in early combination therapy in patients with PAH.

Key words: selexipag, specific therapy, pulmonary arterial hypertension, combination therapy.

Ilyin N.V. ORCID: 0000-0001-6747-1585, Ivanov K.I. ORCID: 0000-0002-4084-6612, Martynyuk T.V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Received: 18/10-2019

Revision Received: 25/10-2019

Accepted: 01/11-2019

For citation: Ilyin N. V., Ivanov K. I., Martynyuk T. V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):80–87. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-80-87

Conflicts of Interest: nothing to declare.

APЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВПС — врожденный порок сердца, ДИ — доверительный интервал, ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия, ИФДЭ5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ТБМХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, GRIPHON — the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sulustan1981@gmail.com

Тел.: 8 (4112) 40-55-35

Ильин Н. В. * — врач кардиолог Республиканского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0001-6747-1585, Иванов К. И. — д. м. н., директор Республиканского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0002-4084-6612, Мартынюк Т. В. — д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это редкое хроническое жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, которые приводят к декомпенсации правого желудочка — наиболее частой причине гибели пациентов [1, 2]. Для успешного лечения необходимо своевременно установить диагноз и незамедлительно начать эффективную терапию. Проблема ранней диагностики ЛАГ остается чрезвычайно актуальной в России и за рубежом: период от дебюта симптомов до подтверждения диагноза заболевания в среднем составляет ~2 года. Симптомы ЛАГ неспецифичны и могут варьировать от легкой одышки и усталости во время интенсивной деятельности до выраженных симптомов сердечной недостаточности и серьезных ограничений способности выполнять любую физическую деятельность.

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику специфическую терапию, воздействующую на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), аналоги простаглицлина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, селективные агонисты простаглицлиновых рецепторов. Современные ЛАГ-специфические препараты способствуют улучшению симптоматики и толерантности к физическим нагрузкам, замедляют темп прогрессирования заболевания и улучшают выживаемость.

Стандарты ведения пациентов с ЛАГ, разработанные на основе результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований (РКИ), подчеркивают необходимость раннего вмешательства и достижения всех целей лечения за счет применения монотерапии или комбинированных схем лечения. Однако, несмотря на достигнутые успехи терапии, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием, а показатели выживаемости пациентов тревожные и требуют улучшения.

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами позволяет значительно замедлить прогрессирование болезни. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия уже рассматривается как стандарт лечения для существенной доли пациентов с ЛАГ [1].

В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как риоцигуат и мацитентан, вместе с тем до настоящего времени в РФ отсутствуют парентеральные простаноиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

По данным Национального регистра ЛАГ в течение шести лет наблюдались 470 пациентов с ЛАГ, из которых идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) установлена у 41,5% пациентов, ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца (ВПС) — у 36%, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) — у 19,5%, наследственная ЛАГ (НЛАГ) — у 0,4%, портолегочная ЛАГ — у 1,9%, ЛАГ, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — у 0,4%, ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов — у 0,4%. Среди всех больных ЛАГ 65% имели III/IV функциональный класс (ФК) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на момент установления диагноза, среди ИЛГ — 62%, ЛАГ-специфическую терапию получали 69,9%, из них 62,1% — монотерапию, 32,7% — двухкомпонентную и 5,2% — трехкомпонентную терапию [2].

Учитывая долю тяжелых больных с ФК III-IV (ВОЗ) и, как следствие, увеличение потребности назначения комбинированной терапии остается актуальной необходимостью расширения арсенала ЛАГ-специфических препаратов, в т.ч. из группы простаноидов, которая в настоящее время представлена только илопростом в ингаляционной форме.

Известно, что эпопростенол и аналоги простаглицлина, например, трепростинил и илопрост, были первыми препаратами для лечения ЛАГ, тем не менее, существуют ограничения, касающиеся пути введения (непрерывная внутривенная инфузия или подкожная инфузия, частые ингаляции) и сопутствующих нежелательных явлений [3]. Так, применение илопроста в ингаляционной форме, единственного зарегистрированного в РФ синтетического аналога простаглицлина, сопряжено с рядом ограничений: илопрост, в виде раствора для ингаляций, применяют, используя соответствующий прибор — небулайзер. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5-25 мин, в связи с чем требуется 6-9 ежедневных сеансов ингаляции в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от применяемой дозы препарата продолжительность сеанса ингаляции составляет ~ от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит дальнейшему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста, является кашель, который ограничивает применение препарата. Так же при ингаляции илопростом может повышаться риск развития бронхоспазма [4].

Препарат нового поколения для лечения ЛАГ

Селексипаг — это первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ [3]. Селексипаг и его активный метаболит являются высокоафинными агонистами IP-рецепторов с высокой чувствительностью к IP-рецепторам по сравнению с другими рецепторами простаноидов (EP1-EP4, DP, FP и TP). Это позволяет исключить возникновение побочных эффектов за счет активации других простаноидных рецепторов, таких как EP3 и TP. IP рецепторы простаглицина — единственные функциональные простаноидные рецепторы в легочных артериях, обладающие способностью вызывать вазорелаксацию. Стимулирование селексипагом и его активным метаболитом IP рецепторов приводит к вазодилатации, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам [5]. Селексипаг зарегистрирован в ряде стран, включая страны Европейского союза, для долгосрочного лечения ЛАГ у взрослых пациентов со II и III ФК (ВОЗ) в составе комбинированной терапии при недостаточном контроле заболевания с помощью АРЭ и/или иФДЭ-5, или в монотерапии у пациентов, которым не подходят вышеперечисленные лекарственные препараты, а также в США для лечения ЛАГ с целью замедления развития заболевания и сокращения риска госпитализаций по поводу ЛАГ [3]. В России селексипаг зарегистрирован 7 июня 2019г. Под торговым наименованием Апбрави [6], который показан для длительного лечения ЛАГ II-IV ФК по ВОЗ у взрослых пациентов, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания может включать: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи развития заболевания — снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии.

Эффективность селексипага доказана у пациентов с ИЛГ и НЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани или ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым ВПС [5].

Фармакодинамика селексипага. Селексипаг быстро гидролизуется после всасывания с образованием активного метаболита АСТ-333679 [3, 5]. Селексипаг и АСТ-333679 характеризуются высокой аффинностью к IP-рецепторам, и присутствуют в плазме крови в виде активных субстанций; активность метаболита АСТ-333679 в ~37 раз превосходит таковую у селексипага, поэтому этот метаболит является основным фактором, обуславливающим клиниче-

скую эффективность препарата [3, 5]. Селексипаг и метаболит АСТ-333679 обладают высокой селективностью в отношении IP-рецепторов, и их действие обусловлено резким увеличением внутриклеточных уровней циклического аденозинмонофосфата, который ингибирует сокращение гладкомышечных клеток легочных артерий и пролиферацию гладкомышечных клеток [5].

При применении селексипага улучшался ряд гемодинамических параметров легочных артерий в исследовании II фазы у пациентов с ЛАГ, получавших терапию стабильными дозами АРЭ и/или иФДЭ-5 [7]. В результате одновременного применения селексипага (200-800 мкг 2 раза/сут.) на 17 нед. исследования, было отмечено статистически значимое уменьшение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 30,3% (первичная конечная точка; $p=0,0045$) по сравнению с плацебо. Селексипаг также значительно увеличивал сердечный индекс и снижал системное сосудистое сопротивление (без сопутствующего воздействия на систолическое или диастолическое артериальное давление, или частоту сердечных сокращений), по сравнению с плацебо (оба значения $p=0,01$ по сравнению с плацебо) [7].

Высокая селективность селексипага и его метаболита АСТ-333679 в отношении человеческих IP-рецепторов минимизирует потенциальные эффекты, опосредуемые нецелевой активацией рецепторов, обеспечивающих сократительную функцию желудочно-кишечного тракта, или простаноидных рецепторов сосудов (EP1, EP3, FP, TP), или же иммуносупрессивных простаноидных рецепторов (EP2, EP4, DP1) [5]. К примеру, у селексипага и АСТ-333679 продемонстрирована низкая аффинность к рецепторам EP1-4, DP1, FP и TP [3, 5]. И, наоборот, у изучавшихся аналогов простаглицина отмечена выраженная нецелевая активность в отношении рецепторов DP1 (трепростинил), EP1 (илопрост), EP2 (трепростинил) и EP3 (берапрост, илопрост, трепростинил) [3].

Совместное применение селексипага в дозе 400 мкг 2 раза/сут. и варфарина не оказывало влияния на фармакодинамику варфарина у здоровых добровольцев; клинически значимые изменения значений международного нормализованного отношения не наблюдались [5].

Фармакокинетика селексипага. Фармакокинетику селексипага изучали преимущественно на здоровых добровольцах [5]. Селексипаг быстро всасывается после приема внутрь и подвергается ферментативному гидролизу карбоксилэстеразой 1 с образованием более фармакологически активного метаболита АСТ-333679, количественно определяемого в плазме через 15 мин после приема препарата [3, 5, 8]. Фармакокинетика селексипага и АСТ-333679 характеризуется пропорциональностью дозе как после однократного (≤ 800 мкг), так и после

многократного (≤ 1800 мкг 2 раза/сут.) применения [3, 5, 8]. Значения C_{\max} селексиага и АСТ-333679 регистрировались через 13 ч и через 3-4 ч (t_{\max}), соответственно [3, 5, 8]. Равновесные концентрации селексиага и АСТ-333679 достигались в течение 3 сут., при этом не наблюдалось серьезного накопления после приема препарата 2 раза/сут. здоровыми добровольцами [3, 5, 8]. Экспозиция АСТ-333679 в равновесном состоянии у здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ оказалась \approx в 3-4 раза выше таковой у селексиага [3, 5, 8]. Абсолютная биодоступность селексиага составила 49,4%, вероятнее всего за счет метаболизма при первом прохождении через печень [5]. Прием одновременно с пищей с высоким содержанием жиров приводил к увеличению продолжительности всасывания селексиага (увеличение медианы t_{\max} и снижение C_{\max}) по сравнению с приемом препарата натощак, однако серьезные изменения экспозиции селексиага или вещества АСТ-333679 после однократного приема селексиага (400 мкг) здоровыми добровольцами не наблюдались. Тем не менее, при приеме препарата после еды он лучше переносился; на основании этого рекомендуется принимать селексиаг во время еды [3, 5, 8].

Селексиаг преимущественно выводится из организма за счет интенсивного метаболизма в печени, а также, в меньшей степени, посредством экскреции с желчью [3, 5, 8]. Средний период полувыведения в конечной фазе у селексиага и АСТ-333679 составлял от 0,8 до 2,5 ч и от 6,2 до 13,5 ч, соответственно, на основании чего допускается прием препарата 2 раза/сут. [3, 5, 8].

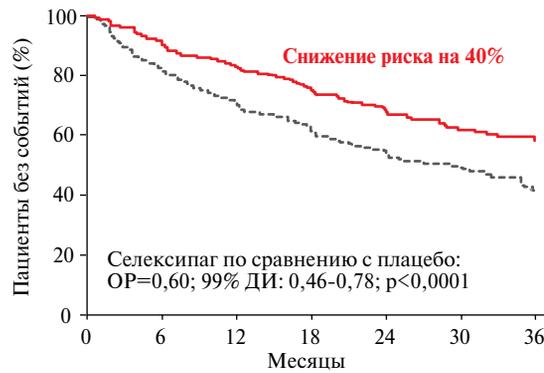
Пол, расовая принадлежность, возраст и масса тела (у пациентов с ЛАГ и у здоровых добровольцев), а также почечная недостаточность легкой или умеренной степени тяжести и печеночная недостаточность легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику селексиага и АСТ-333679 [3, 5, 8]. Экспозиция селексиага и АСТ-333679 была в 4 и в 2 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) по сравнению с таковой у здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Пациентам с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести рекомендуется принимать селексиаг 1 раз/сут. (при приеме стартовой и первой повышенной дозы) [3, 5, 8].

Селексиаг и его метаболит АСТ-333679 не ингибируют и не индуцируют ферменты системы цитохрома P450 в клинически значимых концентрациях, а также они не ингибируют транспортные ферменты печени или почек [3, 5, 8]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при совместном применении селексиага с варфарином, лопинавиром/ритонавиром, АРЭ, иФДЭ-5 и/или комбина-

цией АРЭ с иФДЭ-5 не наблюдались [5]. При совместном применении селексиага с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, с гемфиброзилом) может увеличиваться экспозиция селексиага и АСТ-333679; на основании этого наблюдения следует избегать одновременного назначения [5].

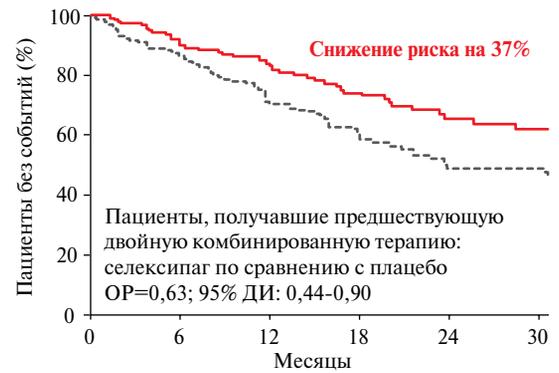
Доказательная база селексиага при ЛАГ. В плацебо-контролируемом исследовании фазы II, включавшем пациентов, которые уже получали терапию ЛАГ, применение селексиага сопровождалось увеличением сердечного индекса (на 17 нед. эффект терапии для скорректированного с учетом плацебо изменения от исходного значения заключался в увеличении на 0,5 л/мин на квадратный метр поверхности тела) и значимым снижением ЛСС на 33% на 17 нед. [7]. После завершения исследования II фазы долгосрочная эффективность и безопасность селексиага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON (the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension), самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с ЛАГ. GRIPHON — это долгосрочное, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, событийное исследование фазы III, проводившееся в параллельных группах, в котором приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ, проходивших лечение в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в т.ч. и в России [9]. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании являлось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения.

В исследовании GRIPHON приняли участие пациенты в возрасте 18-75 лет с подтвержденным диагнозом: ИЛГ, НЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ; ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым ВПС; ЛАГ, индуцированной лекарствами/токсинами; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Участникам исследования требовалось иметь значения ЛСС ≥ 5 единиц Вуда и возможность проходить дистанцию в Т6МХ 50-450 м. Пациенты включались в исследование, если они не получали ЛАГ-специфические препараты или же получали АРЭ, иФДЭ-5 или их комбинацию в стабильных дозах в течение 3 мес.; предшествующий прием аналогов простациклина в течение 3 мес. указывал на невозможность включения пациентов в исследование. Пациентов, соответствовавших критериям участия в исследовании, рандомизировали в группы селексиага или плацебо. Медиана продолжительности приема исследуемого препарата в двойном слепом режиме на момент проведения первичного анализа составила 70,7 и 63,7 нед. в группах селек-



Число пациентов с риском, n	
Плацебо	--- 582 433 347 220 149 88 28
Селексипаг	— 574 455 361 246 171 101 40

Рис. 1 Селексипаг на 40% снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ.



Пациенты с риском, n	
Селексипаг	— 179 140 105 70 43 31
Плацебо	--- 197 158 119 70 44 27

Рис. 2 Селексипаг на 37% снижал риск развития прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ, получавших тройную комбинированную терапию.

сипага и плацебо, соответственно. Пациенты, завершившие период двойного слепого исследования, или те, у кого наступило клиническое ухудшение ЛАГ, могли быть включены в открытое исследование (NCT01112306) [9].

В исследовании GRIPHON в рамках первичной конечной точки было зафиксировано событие у 397 пациентов — 41,6% в группе плацебо и 27,0% в группе селексипага — отношение рисков (ОР): 0,60; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,46-0,78 ($p < 0,001$). Прогрессирование заболевания и госпитализация составили 81,9% от всех событий. Эффект селексипага в отношении первичной конечной точки был сопоставимым в подгруппе пациентов, которые не получали терапию по поводу заболевания на исходном этапе, и в подгруппе пациентов, которые уже получали терапию на исходном этапе (включая пациентов, получавших комбинацию 2 препаратов).

В исследовании GRIPHON селексипаг при приеме внутрь (в дозе 200-1600 мкг 2 раза/сут.) оказался эффективен для снижения риска смерти и прогрессирования ЛАГ, что подтверждается значительным на 40% сокращением риска достижения комPOSITE конечной точки (смерти от любой причины или прогрессирования ЛАГ) по сравнению с таковым в группе плацебо (рисунок 1).

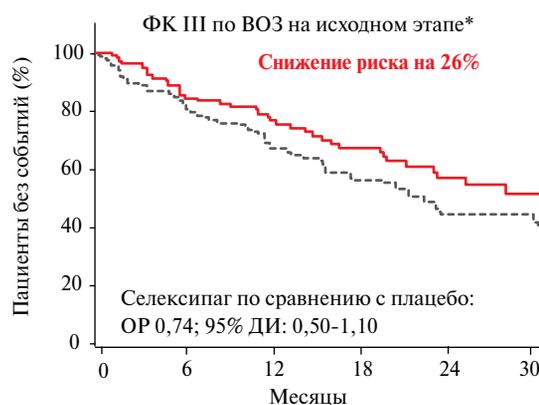
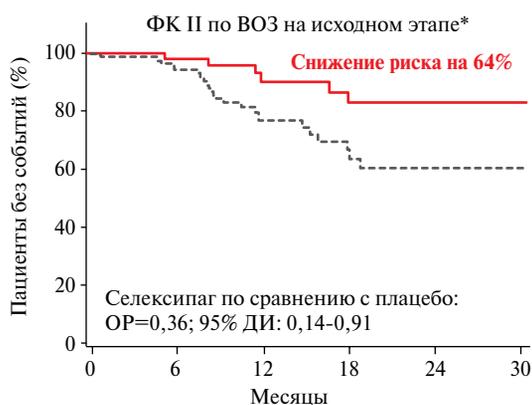
В исследовании GRIPHON значимое сокращение риска смерти или прогрессирования ЛАГ (в зависимости от того, какое из событий наступало раньше), наблюдавшееся в группе селексипага, в целом прослеживалось во всех выделенных подгруппах пациентов (на основании исходной терапии ЛАГ, исходного ФК по ВОЗ, пола, возраста, этиологии ЛАГ и географического региона) [9]. Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селексипага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того

(значение p для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% ДИ: 0,32-1,35), иФДЭ-5 (ОР 0,58; 99% ДИ: 0,37-0,91), комбинацию АРЭ с иФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ: 0,39-1,01) или же не получали никакой ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ: 0,32-1,03) [9]. Положительный эффект от применения селексипага прослеживался во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы [9]. Значения ОР в группе селексипага по сравнению с группой плацебо в первичной конечной точке по результатам анализа в предварительно выделенных подгруппах с низкой (200-400 мкг 2 раза/сут.; $n=133$), средней (600-1000 мкг 2 раза/сут.; $n=180$) и высокой (1200-1600 мкг 2 раза/сут.; $n=246$) поддерживаемыми дозами препарата составили 0,60 (95% ДИ: 0,41-0,88; $p=0,0038$), 0,53 (95% ДИ: 0,38-0,72; $p < 0,0001$) и 0,64 (95% ДИ: 0,49-0,82; $p=0,0002$), соответственно [9].

При применении селексипага отмечалось умеренное улучшение показателей Т6МХ (вторичная конечная точка) по сравнению с исходными значениями, которое было более выраженным, чем в группе плацебо, в общей популяции на 26 нед. исследования [9]. В подгруппе пациентов, ранее не получавших специфического лечения, селексипаг значительно увеличил дистанцию в Т6МХ с медианой различия 34 м по сравнению с таковыми в группе плацебо ($p=0,0002$) [9].

Доля пациентов, у которых не наблюдалось ухудшения ФК по ВОЗ (вторичная конечная точка), значимо не различалась между группами селексипага и плацебо на 26 нед. исследования (отношение шансов (ОШ) 1,16; 99% ДИ: 0,81-1,66) [9].

К завершению периода лечения смерть по причине ЛАГ или госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ наступила у 137 (23,5%) пациентов в группе плацебо и у 102 (17,8%) пациентов в группе селексипага — ОР 0,70; 95% ДИ: 0,54-0,91 ($p=0,003$); случаи



Пациенты с риском, n

Селексиаг	— 55	46	36	22	14	13
Плацебо	--- 60	52	40	23	12	7

Пациенты с риском, n

Селексиаг	— 122	92	68	47	28	17
Плацебо	--- 133	104	77	46	31	19

Рис. 3 Существенно значимый эффект терапии у пациентов с ЛАГ ФК II по сравнению ФК III по ВОЗ при применении тройной комбинированной терапии.

Примечание: * — пациенты, получавшие двойную комбинированную терапию на исходном этапе.

госпитализации составляли 87,4% из этих событий. За период лечения 105 (18,0%) пациентов умерли в группе плацебо и 100 (17,4%) пациентов в группе селексиага — ОР 0,97; 95% ДИ: 0,74-1,28 ($p=0,42$). Было отмечено достоверное снижение уровней предшественника “мозгового” натриуретического пептида (NT-proBNP), они были значимо ниже в группе селексиага, чем в группе плацебо.

В исследование GRIPHON были включены 1156 пациентов с ЛАГ, в т.ч. $n=376$, исходно получавших двойную комбинированную терапию. У пациентов, получавших двойную пероральную комбинированную терапию, селексиаг на 37% уменьшал риск достижения первичной комбинированной конечной точки по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,44-0,90) (рисунок 2) [10]. При анализе в подгруппах с различной исходной тяжестью симптомов в группе селексиага показано снижение риска на 64% по сравнению с плацебо (ОР 0,36; 95% ДИ 0,14-0,91) у пациентов с ФК II по ВОЗ и на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,50-1,10) у пациентов с ФК III по ВОЗ (рисунок 3). При анализе с учетом исходных результатов Т6МХ установлено, что снижение риска составило 63% (ОР 0,37; 95% ДИ: 0,15-0,95) у пациентов с симптомами ФК II по ВОЗ и 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,45-1,01) у пациентов с ФК III по ВОЗ. Бессобытийная выживаемость при оценке по методу Каплана-Майера через 12 мес. составила у пациентов с симптомами ФК II по ВОЗ в группе терапии селексиагом 93,3% (80,6-97,8) и 79,3% (65,7-88,0) в группе плацебо, а также 79,5% (70,2-86,1) и 70,1% (61,1-77,4) у пациентов с симптомами ФК III по ВОЗ в группе терапии селексиагом и плацебо, соответственно. Лечение селексиагом сопровождалось снижением риска смерти вследствие ЛАГ или госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ на 39% по сравнению с плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,39-0,96), что соответ-

ствовало результатам в общей популяции исследования GRIPHON [9, 10]. Эти результаты свидетельствуют о том, что относительное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на фоне терапии селексиагом по сравнению с плацебо может быть более выраженным у пациентов с ФК II по ВОЗ, что согласуется с данными предшествующего исследования при ЛАГ [11]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты на ранней стадии заболевания могут лучше реагировать на лечение [10].

Подбор дозы селексиага осуществлялся индивидуально, а прием селексиага во время еды способствовал улучшению его переносимости [5]. Рекомендованная исходная доза селексиага составляет 200 мкг 2 раза/сут. с промежутком между дозами ≈ 12 ч. Впоследствии дозу повышали еженедельно на 200 мкг 2 раза/сут. до достижения максимальной индивидуально переносимой дозы (максимальная доза 1600 мкг 2 раза/сут.). Предполагается, что в начале каждой фазы титрации дозы увеличенную дозу селексиага следует принимать вечером для улучшения переносимости (рисунок 4) [5].

Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селексиаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, диарея, тошнота [3, 5]. Как правило, эти побочные эффекты возникали в период подбора дозы препарата, были преходящими, и разрешались с помощью симптоматических средств (анальгетиков, противодиарейных или противорвотных препаратов) [3].

В публикации [12] была описана подгруппа пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ (ЛАГ-СЗСТ) из исследования GRIPHON, которая составила 29% от общей популяции исследования, и была наибольшей группой пациентов с ЛАГ-СЗСТ, принимавших участие в современных РКИ. По резуль-

гими РКИ. В результате анализа показано, что селексипаг способствует замедлению прогрессирования заболевания у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС. Селексипаг по сравнению с плацебо снижал риск прогрессирования заболевания и смерти на 42% (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,25-1,37) у этой категории больных (рисунок 6). Эти данные дополнили доказательную базу в пользу применения специфической терапии у больных с ЛАГ-ВПС [13].

Ключевые преимущества терапии селексипагом

Несмотря на широкий спектр классов лекарственных препаратов специфической терапии, включая воздействие на сигнальный путь простаглицина, ЛАГ по-прежнему остается жизнеугрожающим инвалидизирующим заболеванием [1]. Высокая степень селективности селексипага в отношении IP-рецепторов, наблюдаемая в исследованиях *in vitro* может обуславливать его преимущество по сравнению с аналогами простаглицина с точки зрения эффективности и безопасности.

Положительный эффект селексипага показан во всех подгруппах пациентов, при этом эффективность препарата отмечалась при его назначении как в виде монотерапии, так и в комбинации с одним или несколькими сопутствующими ЛАГ-специфическими препаратами (АРЭ и/или иФДЭ-5). При применении селексипага также улучшалась толерантность к физической нагрузке по данным Т6МХ.

Терапия селексипагом характеризовалась удовлетворительной переносимостью у пациентов с ЛАГ [5, 9]. С учётом отсутствия фармакокинетических и/или фармакодинамических взаимодействий до-

пускается использование селексипага без коррекции дозы в комбинации с другими препаратами, которые часто назначаются пациентам с ЛАГ, включая антикоагулянты, АРЭ, иФДЭ-5 и комбинации АРЭ с иФДЭ-5, а также антиретровирусные препараты у больных ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

На основании результатов оценки эффективности и безопасности в исследовании GRIPHON селексипаг был включен в современные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества в качестве монотерапии у пациентов с II или III ФК по ВОЗ, а также в качестве последовательной комбинированной терапии (в дополнение к АРЭ и/или иФДЭ-5) у пациентов со II, III или IV ФК по ВОЗ [2].

Таким образом, внедрение в клиническую практику препаратов специфической терапии с новым механизмом действия, высокой долгосрочной эффективностью, оптимальным профилем безопасности, которые будут влиять на прогрессирование заболевания и смертность у пациентов с ЛАГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами и улучшать долгосрочные результаты терапии у пациентов с ЛАГ различной этиологии, продлевая жизнь и улучшая качество жизни остается актуальным.

Появление препарата селексипаг в российской клинической практике расширяет возможности лечения пациентов с ЛАГ.

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

Литература/References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV, et al. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh*. 2019;91(1):24-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и др. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024.
- Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. doi:10.1007/s40256-016-0209-9.
- Instruction for the medical use of the medicine Ventavis. Registration certificate ЛСР-005775/10. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис. Регистрационное удостоверение ЛСР-005775/10.
- Instruction for the medical use of the medicine Upbravi. Registration certificate LP-005577. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение ЛП-005577.
- State Register of Medicines (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:874-80. doi:10.1183/09031936.00213711.
- Noel ZR, Kido K, Macaulay TE. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2017;74(15):1135-41. doi:10.2146/ajhp160798.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
- Coghlan G, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47. doi:10.1007/s40256-017-0262-z.
- Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-44. doi:10.1056/NEJMoa1413687.
- Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1602493. doi:10.1183/13993003.02493-2016.
- Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):352-9. doi:10.1002/ehfj.1375.

Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом

Ойноткинова О. Ш.^{1,2}, Никонов Е. Л.³, Крюков Е. В.⁴, Баранов А. П.^{1,3}, Воевода М. И.⁵

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва; ²ГБУ “Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента”

Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ³ФГБОУ ВО “Российский национальный

исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва; ⁴ФГБУ

“Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко” Минобороны России. Москва; ⁵ФГБУ НУ

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. Новосибирск, Россия

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных ролинутрицевтика армолипида, который сочетает в себе гиполипидемические компоненты красного дрожжевого риса, обладающего статиноподобным действием за счет монокалина К, поликосанола и антиокислители коэнзим Q, астаксантин и фолиевую кислоту, в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показана многофакторная эволюция формирования атеросклеротической бляшки на фоне дислипидемии, воспаления и генетических маркеров и аргументирующая целесообразность первичной профилактики. Представленные данные показали, что приемнутрицевтика хорошо переносится и снижает показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, улучшает эндотелиальную функцию сосудистой стенки и снижает маркеры воспаления. Гиполипидемическийнутрицевтик можно применять в качестве альтернативного метода первичной профилактики у лиц с низким и пограничным сердечно-сосудистым риском до начала лекарственной терапии статинами, при отсутствии у пациентов приверженности терапии стати-

нами, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов.

Ключевые слова: дислипидемия, первичная профилактика,нутрицевтик, красный дрожжевой рис, армолипид.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062 и компании ООО “Майлан фарма”.

Поступила 16/09-201

Рецензия получена 24/10-2019

Принята к публикации 29/10-2019



Для цитирования: Ойноткинова О. Ш., Никонов Е. Л., Крюков Е. В., Баранов А. П., Воевода М. И. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):88–98 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-88-98

Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice

Oinotkinova O. Sh.^{1,2}, Nikonov E. L.³, Kryukov E. V.⁴, Baranov A. P.^{1,3}, Voevoda M. I.⁵

¹Moscow State University. Moscow; ²Research Institute of Public Health and Healthcare Management. Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital. Moscow; ⁵Research Center for Fundamental and Translational Medicine. Novosibirsk, Russia

The review presents an analysis of studies on the role of armolipid in the primary prevention of cardiovascular diseases. Armolipid is the nutraceutical that combines the lipid-lowering components of red yeast rice (monocalin K, policosanol) and antioxidants (coenzyme Q, astaxanthin and folic acid). The multifactorial evolution of atherosclerotic plaque with dyslipidemia, inflammation and genetic markers and practicability of primary prevention is shown. The presented data demonstrated that the intake of nutraceuticals is well tolerated. It also

reduces the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory markers and improves vascular endothelial function. Nutraceuticals with lipid-lowering effects can be used as an alternative method of primary prevention in people with low and borderline cardiovascular risk before statin therapy, with poor adherence to statin therapy, as well as with statin intolerance or side effects.

Key words: dyslipidemia, primary prevention, nutraceuticals, red yeast rice, armolipid.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru

Тел.: +7 (915) 252-71-77

[Ойноткинова О. Ш.* — ¹д.м.н., профессор кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ²начальник отдела, ORCID: 0000-0002-9856-8643, Никонов Е. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-5231-711X, Крюков Е. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, начальник госпиталя, ORCID: 0000-0002-8396-1936, Баранов А. П. — ¹д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, ³профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3981-0073, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 000000019425-413X].

Conflicts of Interest: the study was supported by the RFBR grant № 19-013-00062 and the Mylan Farma LLC company.

Oinotkinova O. S. ORCID: 0000-0002-9856-8643, Nikonov E. L. ORCID: 0000-0002-8396-1936, Kryukov E. V. ORCID: 0000-0002-8396-1936, Baranov A. P. ORCID: 0000-0002-3981-0073, Voyevoda M. I. ORCID: 000000019425-413X.

Received: 16/09-2019

Revision Received: 24/10-2019

Accepted: 29/10-2019

For citation: Oinotkinova O. Sh., Nikonov E. L., Kryukov E. V., Baranov A. P., Voyevoda M. I. Evolution of dyslipidemia: from etiopathological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):88–98. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-88-98

apoB — аполипопротеин В, БАД — биологические активные добавки, ГМГ-КоА-редуктаза — гидрокси-метилглутарил-кофермент редуктаза, ГХС — гиперхолестеринемия, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кксин типа 9.

Дислипидемия (ДЛП) и ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приобрели глобальную мировую проблему, став одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Мы научились работать со статинами, титровать и употреблять большие дозы, появилось убеждение у пациентов в целесообразности длительного и постоянного приема статинов. Вместе с тем, сохраняется высокая заболеваемость и смертность. По данным Всемирной организации здравоохранения каждую минуту 33 человека на Земле умирают от ССЗ, 1980 в час, 47520 в сут., 17344800 в год [1]. По данным Росстата только за один 2016г в России от болезней системы кровообращения умерли 930102 человека, составив 48,7% от всей смертности [2]. В Европе ежегодно регистрируется >4 млн смертей, при этом 2,2 млн женщин и 1,8 млн мужчин, превалируя в мужской популяции (490 тыс. vs 193 тыс.) в возрасте до 65 лет [3]. Многоцентровое наблюдательное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) проведенное среди 18305 тыс. взрослого населения в возрасте 25–64 лет в 11 регионах России очень четко продемонстрировало, что >50% взрослого населения имеют повышенный уровень холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). При этом настораживающим фактом является то, что уже в молодом возрасте (25–34 года) 41,1±1,2% мужчин и 33,0±1,1% женщин имеют повышенный уровень ХС. Через 10–20 лет, к 45–54 годам, гиперхолестеринемия (ГХС) диагностируется у 66,5±1,2% мужчин и у 69,7±0,8% женщин, а в 55–64 года у 77,8±0,7% женщин и у 66,9±1,2% мужчин [4]. Как видно, большая часть населения подвержена сердечно-сосудистому риску (ССР) в молодом возрасте.

Изменение фенотипа пациента в результате мировых эпидемий ожирения, ДЛП и диабета, доминирование таких модифицируемых факторов риска (ФР) атеросклероза, как уровень ХС в крови,

артериальное давление, курение, образ жизни выдвигает первоочередные требования по их коррекции, а их коррекция, как метод по первичной профилактики атеросклероза, и косвенное лечение [5]. С одной стороны, существует представление о непосредственном лечении атеросклероза путем воздействия на сосудистую стенку, с другой, есть методы, непосредственно влияющие на некоторые патогенетические механизмы, позволяющие отчасти предотвращать прогрессирование атеросклеротических поражений в артериях человека и способствовать регрессии атеросклеротической бляшки. Вместе с тем, в настоящее время не существует лекарств, в полной мере обладающих прямым антиатеросклеротическим действием. Кроме того, отсутствует система единых взглядов на патофизиологические процессы формирования атеросклеротических поражений.

Патогенетический подход к профилактике и лечению атеросклероза определяется необходимостью устранения одной из ведущих причин заболевания, а именно, предотвращению накопления внутриклеточных липидов или удаление их избытка. Исходя из основных таргетных механизмов, вариантов достижения этой цели может быть много.

В настоящем аналитическом обзоре авторы остановились на современных представлениях о молекулярно-клеточных, воспалительных и генетических механизмах атеросклероза, возможных методах первичной профилактики. Общеизвестно, что важную роль в возникновении и развитии атеросклеротического поражения играют модифицированные (окисленные) ЛНП, накапливающиеся субэндотелиально в сосудистой стенке и запускающие воспалительный процесс, а также геномные механизмы.

Для понимания молекулярно-клеточных механизмов, запускающих метаболический липидо-атеросклеротический каскад, следует отметить, что начальная стадия атеросклероза характеризуется появлением в интима артерий пятен и полосок, содержащих липиды, с раннего детства. В возрасте

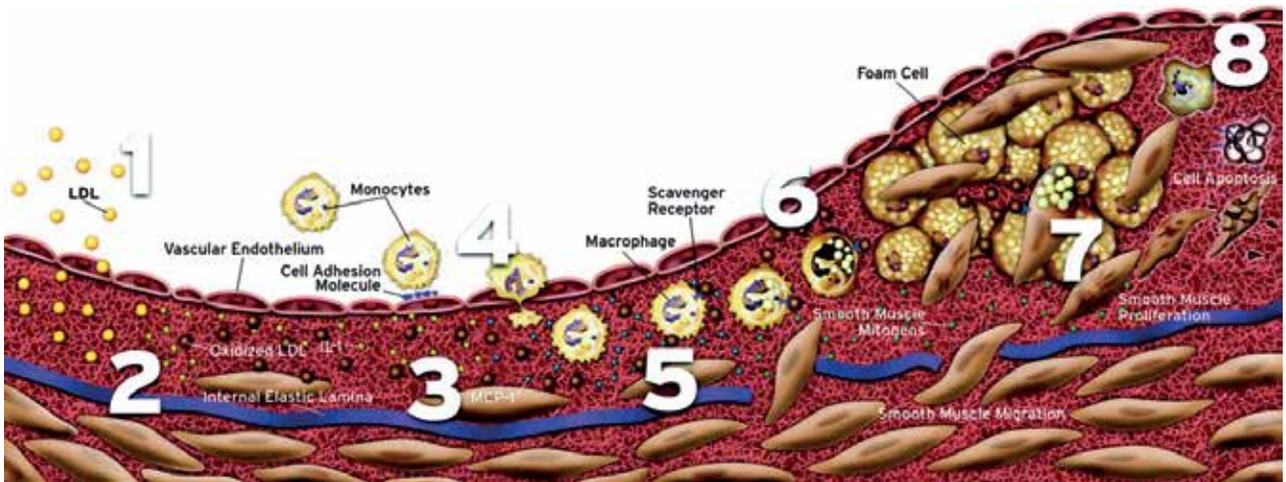


Рис. 1 Стадии развития атеросклеротической бляшки. Стадии 1 и 2: проникновение ЛНП в субэндотелиальное пространство, их окисление и модификация макрофагами и гладкомышечными клетками. Стадии 3 и 4: выделение факторов роста и цитокинов, активирующих проникновение в стенку сосуда макрофагов. Образование “пенистых” клеток. Стадии 5-8: накопление в интиме сосуда “пенистых” клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование бляшки [8].

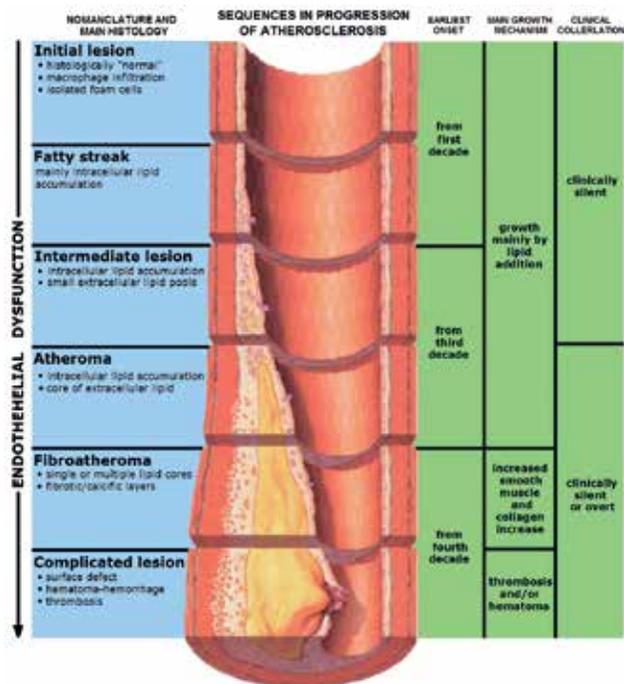


Рис. 2 Схема развития атеросклеротической бляшки.

10 лет липидные пятна занимают ~10% интимы аорты, а к 25 годам — от 30% до 50%. В коронарных артериях липоидоз встречается с 10-15 лет, в артериях мозга — в конце третьего десятилетия жизни (к 35-45 годам) [6]. В зависимости от индивидуальных генетических и экологических ФР, можно прогнозировать дальнейшую трансформацию липоидоза в субклинический или клинический атеросклеротический процесс. Характеристика морфологии атеросклеротических бляшек, начиная с эволюции формирования фиброзного покрытия, вос-

палительных процессов и размеров некротического ядра, является лучшим показателем риска коронарных событий, чем степень стеноза сосуда. Формирование морфологического атеросклеротического каскада (рисунок 1) включает ряд таких последовательных процессов, как липидные нарушения, активация тромбоцитов, тромбоз, эндотелиальная дисфункция, воспаление, окислительный стресс, сосудистая активация гладких клеток, изменение метаболизма матрикса, ремоделирование и, возможно, генетические факторы. Атерогенез инициируется субэндотелиальным накоплением ХС и его сложных эфиров, аполипопротеин В-содержащих липопротеинов (апоВ) только в определенных зонах сосудов — в артериальной интиме, что приводит к миграции и пролиферации различных типов клеток (гладкомышечных клеток, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и дендритных клеток) и воспалению с последующим некрозом и кальцификацией, гиперплазией интимы и развитием атеросклероза. Гистоморфологическая характеристика типов поражений наиболее полно представлена в общепринятой классификации Всемирной организации здравоохранения, предложенной Американским обществом кардиологов на основе работ (рисунок 1) [7]. Начальные проявления представлены в виде поражения I, II и III типов, когда обнаруживаются начальные незначительные отложения липидов, не нарушающих нормальную структуру интимы и без каких-либо клинических проявлений атеросклероза. При значительных изменениях структуры сосудистой стенки формируются так называемые атеромы, фиброатеромы, осложненные фиброкальциозные и фиброзные поражения, классифицированные как IV, V, VI, VII и VIII типы, именно на этих этапах отмечаются те или иные кли-

нические проявления атеросклеротического процесса (рисунки 2 и 3) [8]. Поражения IV типа появляются к 3-му десятилетию жизни, при наличии ФР они могут быстро прогрессировать с клиническими проявлениями или осложненным течением. Поражения V типа появляются позже, ближе к 4-му десятилетию и характеризуются избыточным накоплением коллагена на фоне атероматозного ядра. Поражения IV и V типов сопровождаются развитием геморрагий, тромбоза. V тип характеризуется многослойным поражением на фоне заживления дефекта и прорастания тромба соединительнотканым матриксом. Вследствие этого формируется осложненное поражение VI типа. В дальнейшем поражения IV, V и VI типов могут трансформироваться в поражения VII и VIII типа [7-9]. Поражения I типа или интимальная ксантома, это самые ранние и минимальные изменения стенки артерии, при которых в интима обнаруживаются небольшие скопления макрофагов и пенистых клеток с повышенной адгезией лейкоцитов к эндотелиальным клетками. Такие изменения определяются в младенческом возрасте, и обычно более заметны в местах, так называемого, адаптивного утолщения интимы.

Поражения II типа, или жировые пятна/полосы различимы на внутренней поверхности артерии как пятна или полосы желтоватого цвета, липиды локализуются преимущественно внутриклеточно в макрофагах, гладкомышечных клетках и представлены в основном фосфолипидами, ХС и его эфирами, не отражаются на гемодинамике, т.к. еще нет препятствия кровотоку. Поражения III типа, или преатеромы, с гистологической точки зрения являются переходной стадией от минимальных изменений в сосудистой стенке к более выраженным атеросклеротическим изменениям на фоне ДЛП и, очевидно, начальных воспалительных процессов при участии сортилина, как и в поражениях I и II типов, содержатся рассеянные внеклеточные липидные включения. На этой стадии еще не выявляется четко сформированного атероматозного ядра бляшки, однако такие поражения предопределяют развитие субклинически выраженной патологии сосуда. Исходя из представленных типов складываются понимания того, что мероприятия по первичной профилактике атеросклеротического процесса целесообразно более активно и популяционно проводить с третьего десятилетия, когда формируются поражения II и III типов с самыми ранними и минимальными воспалительными изменениями стенки артерии [7-9]. Для поражения IV типа характерно формирование липидного ядра атеросклеротической бляшки, хотя утолщение интимы артерий может быть незначительным. Начиная с четвертого десятилетия жизни атеросклеротические образования,

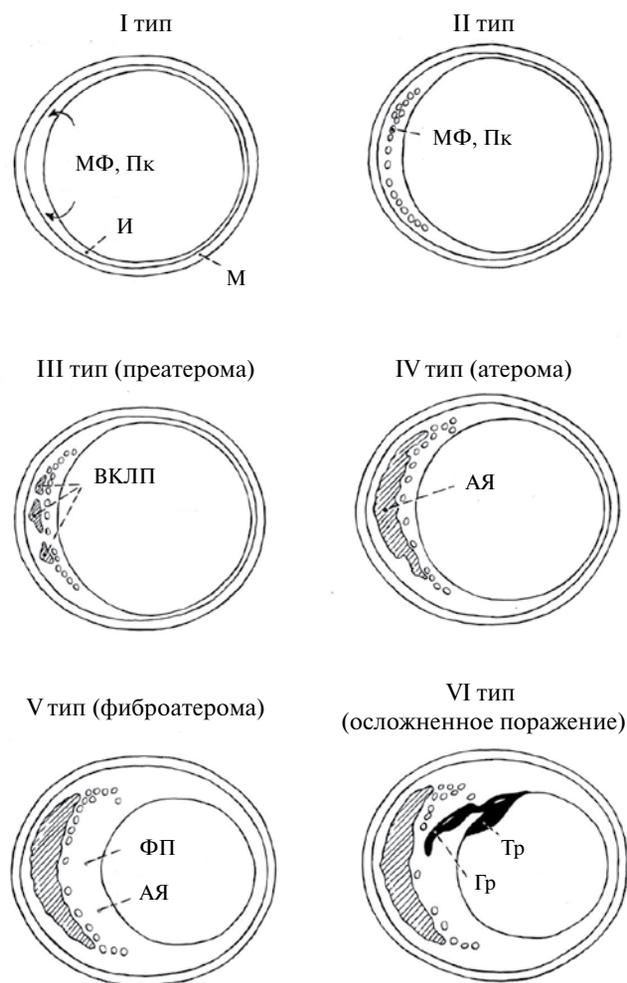


Рис. 3 Типы атеросклеротических поражений в артериях [7].
Примечание: Мф — макрофаги, Пк — пенистые клетки, И — интима, М — медиа, ВКЛП — внеклеточные липиды, АЯ — атероматозное ядро, ФП — фиброзная покрывка, Тр — тромб, Гр — геморрагия.

имеющие все изменения, характерные для поражения IV типа, могут содержать мощные слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа, или фиброатерома) и/или разрывы, гематомы и внутренние тромбы (VI тип, или осложненные поражения). Поражения V типа склонны к разрыву и образованию интрамуральных тромбов. Переход из субклинического атеросклеротического процесса в клиническую стадию, очевидно находится между IV и V типами. Клинические проявления атеросклероза в первую очередь вызывают осложненные поражения VI типа. На IV и V этапах уже должна проводиться медикаментозная высокоинтенсивная терапия статинами или комбинированная гиполипидемическая терапия. При поражениях V типа преобладает минерализация стенки — фиброкальциноз или обызвествление (тип VII по классификации Sary H, et al., 1995 или Vb по Virmani HC, et al., 2004) [7-9]. Поражения VII и VIII типов характеризуются отсутствием липидов и атеронекротического ядра, преобладанием кол-

лагена, часто гиалинизированного, и/или в виде крупных отложений солей кальция. Накопление коллагена в атеросклеротической бляшке ведет к формированию VIII типа или фиброзного поражения — по классификации Stary H, et al., 1995 и по Virmani HC, et al. — это тип Vc [7-9]. Оба типа поражений являются конечными стадиями атерогенеза, и на этих этапах, несомненно, речь идет о вторичной медикаментозной профилактике. Таким образом, понимание эволюции каскада морфологических процессов позволяет говорить об этапности проведения профилактических мероприятий.

Исходно атеросклероз воспринимали в первую очередь, как заболевание, связанное с нарушением липидного обмена, а накопление липидов, особенно ЛНП в стенке сосуда и атеронекротическом ядре, как центральное звено патогенеза. Однако в настоящее время сформировалось единое представление о центральной роли воспалительной реакции и осуществляющих ее иммунных клетках, о роли сортилина, в совокупности участвующих в развитии атеросклероза и его клинических осложнений [10]. Рекрутинг и экспрессия лейкоцитов, провоспалительных цитокинов характеризуют ранний атерогенез и нарушение функции медиаторов воспаления. Оценка роли и деталей воспалительного пути в атерогенезе раскрывает механистическую основу для понимания клинического течения и те таргетные мишени [11], на которые воздействуем при проведении первичной профилактики, и те преимущества ранней гиполипидемической терапии. ДЛП, как метаболический субстрат атеросклеротического процесса и дието-фармакологическая мишень, является серьезным многофакторным процессом и при этом нельзя исключить влияния генетических факторов. Общегеномные ассоциативные исследования с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS) и их мета-анализом идентифицировали и воспроизвели генетические варианты нескольких сотен локусов для липидов и липопротеинов крови, генов-кандидатов, влияющие на ХС ЛНП, включая 2 локуса ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС), несущих *CILP2*-*PBX4* и *CELSR2*-*PSRC1*-*MYBPHL*-*SORT1*.3, расположенных рядом с генами или в генах, а также 12 локусов непосредственно связанных с развитием ДЛП. Идентифицировано >185 вариантов в 157 локусах, которые ассоциированы с уровнями липидных признаков в плазме [12], из них 54 варианта ассоциированы с общим уровнем ХС (ОХС), 37 с уровнем ХС-ЛНП, 55 с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и 24 с уровнем триглицеридов (ТГ), объединенные в оценку генетического риска (GRS). Идентификация редких мутаций с утратой функции (loss-of-function) таких генов, как пропротеинконвертаза субтилизин/кек-

син типа 9 (*PCSK9*), *NPC1L1*, *APOC3* и *APOA5* показало выраженное снижение риска ИБС без побочных эффектов. Данный факт позволяет с позиций генетического ракурса оценивать происходящие изменения в атеросклеротической бляшке, и вселяет некоторый оптимизм в отношении разработок новых препаратов [13]. Участие *PCSK9* в регуляции уровня ХС ЛНП [14], в уменьшении выведения ЛНП из крови путем воздействия на рецепторы ЛНП и их деградации [15] не вызывает сомнений. Более того, для частых локусов *PCSK9* есть ассоциация с уровнями ХС ЛНП [16, 17], что особенно важно, т.к. ~76% пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного рисков на высокодозовой терапии статинами не достигают целевого уровня ЛНП, а ряд пациентов не переносят терапию статинами.

Одним из первых полиморфизмов, ассоциированных с уровнем ХС ЛНП и атеросклерозом рассматривается однонуклеотидный полиморфизм хромосомы 1p13 [13, 18], ассоциированный с сортилином, кодирующий его и вовлеченный в регулирование метаболизма ХС. Известно, что ~25% лиц европеоидной расы имеют один минорный аллель, характеризующийся наибольшей ассоциацией с однонуклеотидным полиморфизмом в локусе 1p13, располагаясь между двумя генами, *CELSR2* и *PSRC1*. Располагаясь рядом с третьим геном кодирующим сортилин (*SORT1*) и, будучи непосредственно связанным с рецептором ЛНП на поверхности клеток печени [19], являясь “защитным” белком, имея высокое сродство с рецептором к апоВ-100, он участвует в захвате ЛНП макрофагами [20], облегчает их секрецию из гепатоцитов [21], связывая рецептор ЛНП во время лизосомальной деградации [20]. Положительная корреляция сывороточного сортилина и *PCSK9* была подтверждена у 37 здоровых людей и пациентов с ИБС [22], удостоверив его клиническое значение, потому что фармакологическое ингибирование *PCSK9* стало важным при лечении пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП [23]. Исследование, проведенное японскими учеными у 90 пациентов с ИБС [24] при лечении статинами в течение 8 мес., показало снижение уровня сортилина в плазме на $12 \pm 27\%$. Появляется все больше доказательств того, что статины увеличивают стабилизацию бляшек за счет стимулирования коронарной макрокальцификации. Вместе с тем, более высокий уровень сортилина отмечен у пациентов с ИБС, получавших статины, по сравнению с пациентами без ИБС [22, 25] и показана его значительная связь с показателями жесткости аорты и сердечно-сосудистыми событиями (ССС). Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза через воспаление артериальной стенки, кальцификацию и дисрегулярный метаболизм липопротеинов с интерлейки-

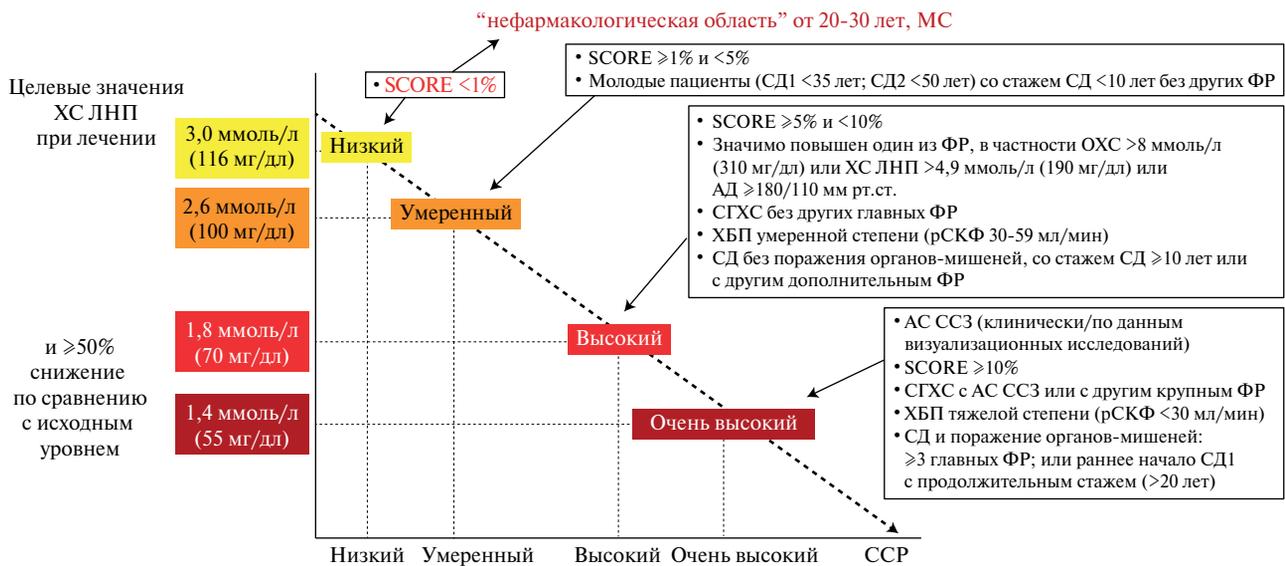


Рис. 4 Целевые значения ХС ЛНП по категориям общего риска ССЗ.

Примечание: МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, АД — артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная ГХС, ХБП — хроническая болезнь почек, АС ССЗ — атеросклеротические ССЗ.

ном-6, апоВ, апоЕ или PCSK9. Действуя одновременно на нескольких уровнях, через различные липидные и нелипидные, циркулирующий сортилин может служить ранним биомаркером ССР, что позволило признать его основным игроком в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции ДЛП и атеросклероза на субклиническом уровне. Не исключено, что его глобальное торможение на этапах первичной профилактики может оказать существенное влияние на процессы атерогенеза и риск развития ССЗ [26]. Очевидно то, что несмотря на относительно малые различия в уровне биомаркеров между носителями разных аллелей, для большинства распространенных и встречающихся с высокой частотой генетических вариантов эффект раннего “нефармакологического” гиполлипидемического вмешательства может быть намного более существенным, нежели проводимая статиновая терапия уже на клинических этапах. Примером подобного феномена является эффект ингибирования гидрокси-метилглутарил-кофермент редуктазы ((ГМГ-КоА)-редуктазы) статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП, показавшим, что эффект статинов в несколько раз выше величины эффекта вариантов гена, кодирующего этот фермент. Несмотря на то, что величина эффекта определенных генетических вариантов может быть незначительной, их влияние продолжается от зачатия до смерти. В результате этого менее выраженная величина эффекта, например, в отношении уровня ХС ЛНП, нередко трансформируется в более выраженный защитный эффект (например, в отношении риска ИБС) по сравнению с лекарственной терапией (например, статинами), которую начинают приме-

нять на более поздних этапах жизни, когда развивается атеросклеротический процесс с осложнениями. В совокупности эти генетические результаты являются первым этапом на пути к новым многообещающим мишеням профилактической терапии и стратегиям ранних немедикаментозных вмешательств на доклиническом уровне. Снижение уровня ХС и ХС ЛНП с помощью диеты, “функциональных пищевых продуктов” гиполлипидемическими биологически активными добавками (БАД) и нутрицевтиками имеющими доказательную базу, самостоятельно или в совокупности со статинами, является одним из компонентов генной внутриклеточной и противовоспалительной терапии так называемой “уязвимой” атеросклеротической бляшки. Результаты последних данных PrediMedStudy подтверждают, что даже небольшие изменения в качестве диеты, как части терапевтического вмешательства в образ жизни, лежат в основе профилактики атеросклеротических заболеваний и способствуют сокращению риска ССЗ. В эпоху цифровой медицины и искусственного интеллекта, клеточной медицины и вместе с тем, сохраняющейся эпидемии ДЛП, правомочно возникает вопрос о сроках и методах первичной профилактики и коррекции, особенно у лиц молодого возраста, у пациентов при низком и умеренном риске, когда общая оценка ССР еще не оправдывает назначение фармакотерапии, отмечается непереносимость статинов или развиваются побочные эффекты. Именно в таких ситуациях — это орудие выбора и мишень для проведения адресной, персонализированной стратегии в первичной профилактике. Если придерживаться этой стратегии, то можно просчитать, что существует четко определенная “нефармакологическая область”.

Важно обсуждать с пациентами 20-39 лет их образ жизни в контексте риска ССО. Пациентам с низким риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$ в соответствии с Европейскими рекомендациями (2019г) и при риске $\geq 5\%$ и $< 10\%$ [27, 28] (рисунок 4), а это умеренный риск, если мы пойдем по стратегии первичной профилактики, то сможем прочесть, что существует четко определенная “нефармакологическая область”, так называемый “коридор” между диетой и началом медикаментозной терапии именно на этом этапе, между низким и умеренным риском. Если мы идем к лекарственной терапии, необходимо “клиницисту обсудить с пациентом все факторы риска, его приверженность здоровому образу жизни, потенциальные выгоды от снижения ССР, а также потенциальные побочные эффекты статинов и взаимодействия между лекарственными средствами, спросить его предпочтения для индивидуального решения о лечении, таким образом попытаться повысить приверженность к терапии” [27, 28]. Поэтому, даже у пациентов 40-75 лет без сахарного диабета с ЛНП 1,8-4,8 ммоль/л и 10-летним риском ССО $\geq 5\%$ для принятия решения о назначении статинов целесообразным может быть определение уровня коронарного кальция. Если коронарный кальций не определяется, терапия статинами может не назначаться или быть отложена (за исключением курильщиков и пациентов с ранним семейным анамнезом заболеваний, обусловленных атеросклерозом). Если уровень ХС ЛНП не снижается через 6-8 нед., необходимо проводить медикаментозную терапию [27]. Вместе с тем, имеющиеся в арсенале статины в ряде случаев не обладают ожидаемой эффективностью, что сопровождается разочарованием пациентов скромным снижением уровня ХС ЛНП, или они предпочитают не принимать статины, т.к. обеспокоены возможными побочными эффектами. У 10-15% пациентов даже при низких суточных дозах наблюдается непереносимость любого статина в виде легкой миалгии без увеличения креатинфосфокиназы до более тяжелых мышечных симптомов со значительным повышением уровня. От 1% до 3% пациентов показывают бессимптомное повышение уровня аспаратамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы при отсутствии явной печеночной токсичности. Пациенты редко пытаются продолжить усилия по снижению ХС в течение длительного времени, поэтому успех медикаментозного подхода нередко ограничен из-за низкой приверженности лиц, находящихся в зоне умеренного ССР, следовать рекомендациям. Поэтому при выборе гиполипидемической терапии следует учитывать и психологические моменты в тактике ведения пациентов. В действительности, поддержание изменений образа жизни часто легче сделать на словах, чем на деле. Особенно это касается лиц с легкой или умеренной ГХС, кото-

рые могут чувствовать себя внешне здоровыми и им трудно примириться с мыслью, что они не здоровы и должны предпринимать какие-либо усилия по коррекции ГХС. Сам факт наличия ДЛП ставит многих из них перед пугающей перспективой пожизненной медикаментозной статиновой терапии. Вполне очевидно, что в этой группе пациентов необходимо сделать акцент на изменении, прежде всего, образа жизни, как первого этапа в снижении уровня ХС в крови и в качестве первого шага в контроле за уровнем ХС ЛНП, а назначение статинов следует рассматривать в том случае, если вмешательств в образ жизни недостаточно для достижения целевых показателей ХС ЛНП. Все больше пациентов переживают свое первое ССС в молодом и среднем трудоспособном возрасте, и подвергаются высокому риску рецидивов. Следует отметить, что нередко пациенты с умеренной и легкой ДЛП, с низким или умеренным ССР, с метаболическими нарушениями испытывают дефицит врачебных рекомендаций по ведению здорового образа жизни, и зачастую не получают всего объема информации и рекомендаций по использованию возможностей немедикаментозной гиполипидемической терапии. Врачи ограничены клиническими стандартами и рекомендациями по лечению того или иного заболевания, которые актуальны для острого и хронического периодов течения болезни.

Вместе с тем, при рассмотрении программы по первичной профилактике ДЛП и атеросклероза, фокус должен быть направлен на раннюю стратегию, которая складывается из 3-х этапов с последующим динамическим наблюдением [27]. При 1-м визите терапия начинается с коррекции образа жизни. При этом необходимо подчеркнуть роль снижения потребления насыщенных жиров, поощрять умеренную физическую активность, при наличии избыточной массы тела или ожирении ориентировать пациента на снижение веса и рекомендовать консультацию диетолога. На 2-м визите необходимо оценить атерогенный индекс, уровень ХС и ХС ЛНП на фоне предыдущих рекомендаций. Если цель не достигнута, следует усилить рекомендации от 1 визита по соблюдению здорового образа жизни и диете, гиполипидемической немедикаментозной терапии с использованием дополнительных средств, например, нутрицевтиков (в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы как БАДы) и вновь рекомендовать консультацию диетолога. 3-й визит позволяет оценить эффективность атерогенного гиперхолестеринемического ответа на проводимую немедикаментозную гиполипидемическую терапию. При недостижении целевых показателей, необходимо рассмотреть назначение лекарственной терапии статинами, усилив контроль за весом и физической активностью и коррекцию диетических рекомендаций. В дальнейшем визиты плани-

руются в динамике каждые 4-12 мес. с динамическим контролем рекомендаций. В течение 3 мес. рекомендуется наблюдать, может ли пациент продолжать “нефармакологическую” гиполипидемическую терапию, основанную на ведении здорового образа жизни, или нужно начать медикаментозную терапию статинами. В обоих случаях необходимо контролировать уровень ХС, ХС ЛНП, ТГ, по крайней мере, два раза в год [27].

В последние годы нутрицевтики (в РФ зарегистрированы как БАДы) стали инновационным способом помочь большему количеству людей контролировать свой уровень холестерина ЛНП, не прибегая к гиполипидемическим препаратам. Впервые термин “нутрицевтик”, состоящий из слов “питание” и “лекарственный препарат”, был введен Стивеном Дефелисом в 1989г как “пища, либо питательное вещество, обеспечивающее пользу для здоровья, в т.ч. профилактику или терапию определенных заболеваний”. Нутрицевтика в полноценной терапевтической схеме должна занимать некое промежуточное положение между немедикаментозными методами и лекарственными средствами. С патофизиологической точки зрения гиполипидемические нутрицевтики разделены на три категории: ингибиторы всасывания ХС в кишечнике, ингибиторы синтеза ХС в печени и усилители выведения ХС ЛНП. Основной целью является снижение уровня как эндогенного, так и экзогенного ОХС и других атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. Именно с “мишени”, т.е. с понимания механизма развития заболевания и способности им управлять, должна начинаться немедикаментозная и медикаментозная терапия.

Альтернативным немедикаментозным методом на этапе первичной профилактики лечения ГХС [27, 28] рекомендовано рассмотреть назначение красного дрожжевого риса, содержащего биоактивный статиноподобный компонент монаколин, ингибирующий ГМГ-КоА [29]. По своим фармакокинетическим свойствам он эквивалентен ловастатину, имеет относительно короткий период полувыведения, ограничен кишечной абсорбцией. Монаколин, как и ловастатин, метаболизируется изоферментом 3А4 цитохрома Р450 [30, 31]. Красный дрожжевой рис имеет доказательную базу с исследованием с “жесткими” клиническими конечными точками. Отмечено снижение уровня ХС на 15%, а ХС ЛНП на ~20% при однократной дозе монаколина К 5-10 мг, общего числа ССС на 37% и связанных с коронарной смертностью на 31%, общая смертность была ниже у пролеченных пациентов на 32% [32]. На фоне длительного приема красного дрожжевого риса улучшается функция эндотелия и проявляются противовоспалительные действия, уменьшаются повторяющиеся ССС на 45% [33, 34]. Интересно

отметить, что в 1979г в Государственном комитете СССР по делам изобретений и открытий было зарегистрировано изобретение 17856/79 Акиро Эндо компания “Санкно Компани Лимитед” (Япония) “Монаколин К, обладающий гипохолестеринемическим действием”, как новое биологически активное соединение [35].

Представителем красного дрожжевого риса является комплексный препарат красного дрожжевого риса Армолипид (ООО “Майлан Фарма”), сочетающий в одной таблетке стандартизированные количества натуральных ингредиентов. **Красный дрожжевой рис** (в АрмоЛИПИДе содержится 200 мг) является продуктом ферментации гриба *Monascus purpureus* и содержит **монаколин К**, который способен модулировать уровень липидов в крови. В АрмоЛИПИДе красный дрожжевой рис получают в стандартных условиях с определенным штаммом *M. purpureus*, отобранном для оптимального уровня монаколина К (основной действующий компонент красного дрожжевого риса), с четко определенным и гарантированным титром. Вторым компонентом является поликосанол в дозе 10 мг, содержащий высшие алифатические первичные спирты, выделенные из воска сахарного тростника (*Saccharum officinarum L*). Поликосанол считается слабым ингибитором синтеза ГМГ-КоА-редуктазы. Третий компонент представлен натуральным каротиноидом астаксантином в дозе 0,5 мг. Астаксантин является одним из самых сильных антиоксидантов, встречающихся в природе. Его антиоксидантная активность составляет 100-500, что в несколько раз больше, чем у витамина Е, в 6 раз больше, чем у бета-каротина, и в 4 раза больше, чем у лютеина. Обладая антиокислительной активностью и являясь “ловушкой” свободных радикалов, он ингибирует окисление ЛНП, способствует повышению уровня ХС ЛВП и адипонектина, нормализует углеводный обмен. Четвертый компонент антиокислительный коэнзим Q10 в дозе 2 мг участвует в многостадийном процессе мевалонатного пути, являясь важным кофактором в митохондриальной дыхательной цепи и основным источником аденозинтрифосфорной кислоты в клетке. Комбинация коэнзим Q10 с красным ферментированным рисом, поликосанолом, астаксантином корректирует дисбаланс оксида азота и эндотелиальную дисфункцию, комплексно воздействуя на морфологию атеросклеротической бляшки в совокупности с фолиевой кислотой. Коферментные формы фолиевой 0,2 мг участвуют в метаболизме нуклеиновых кислот и белков, так называемом, метиониновом цикле — ресинтезе метионина из гомоцистеина [3, 28, 36]. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, выполненные на фоне приема Армолипиды, показали достоверное снижение уровня ХС, гомоцистеина и маркеров воспаления в крови

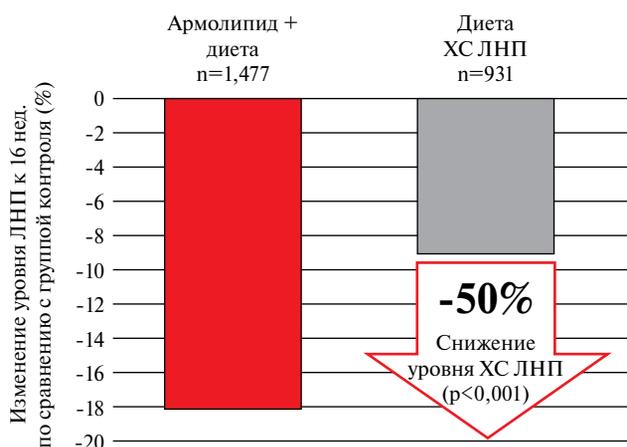


Рис. 5. Сравнение воздействия приема Армолипида в сочетании с диетой у пациентов с гиперлипидемией и применением только диеты.

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

[36, 37]. Каждый из представленных компонентов содержится в низких дозах, имея хорошую переносимость, малую вероятность побочных эффектов при длительном приеме, не оказывает влияния на уровень и не требует мониторинга ферментов печени, креатинфосфокиназы, уровня гликированного гемоглобина, а их суммарная эффективность достигается путем синергии, при этом отсутствует лекарственное взаимодействие. Такое сочетание компонентов позволяет практически восполнить пробел между рекомендациями “только изменение образа жизни/физические упражнения” и “началом фармакологического лечения” у пациентов с легкой и умеренной ДЛП. Армолипид принимается по 1 таблетке 1 раз/сут. во время еды. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в 411 итальянских центрах, показало, что при сравнении эффекта приема Армолипида в сочетании с диетой у 1246 пациентов с гиперлипидемией (ОХС >5,2 ммоль/л или ХС ЛНП >3,9 ммоль/л) и применением только диеты у 931 больного в течение 16 нед. отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 19% по сравнению с 9% только при помощи диеты (p<0,001) [38] (рис. 5). В греческом исследовании [3] на небольшой выборке 80 пациентов в возрасте 49±10,6 лет с первичной ДЛП и уровнем ХС > 200 мг/дл, ХС ЛНП > 160 мг/дл, ТГ > 150 мг/дл также показана эффективность Армолипида по сравнению со здоровым питанием в виде средиземноморской диеты. Пациенты были рандомизированы таким образом, что часть из них (группа А) получала Армолипид в дозе одна таблетка в сут., а другая часть (группа Б) придерживалась здорового питания. Спустя 6 мес. наблюдения у пациентов из группы А наблюдалось статистически значимое снижение уровней ХС (p<0,001), в то время как

у пациентов из группы Б подобного снижения не наблюдалось (p=0,25). Данное исследование показало, что назначение пациентам с первичной ДЛП нутрицевтика Армолипид приводило к улучшению липидограммы путем снижения уровней ОХС через 6 мес. наблюдения [3].

Добавление нутрицевтиков на основе красного дрожжевого риса к режиму питания с пониженным содержанием жиров может привести к значительному снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ, равно как и к улучшению концентраций ХС ЛВП, что эквивалентно перспективам применения статинов с низким потенциалом (правастатина и флувастатина) или перспективам применения в низких дозах других статинов (симвастатин). При этом нутрицевтики снижают ОХС на 10-20% и ХС ЛНП на 15-31%, соответственно [37-41]. Двойное слепое, рандомизированное исследование с участием 50 пациентов с ДЛП, проводимое на протяжении 6 нед. также отметило снижение ОХС на 17% и ХС ЛНП на 22,3% [42], что согласуется с данными исследования, в котором приняли участие 102 пациента с ДЛП и получавших нутрицевтики на протяжении 12 нед. [39]. Еще одно многоцентровое, контролируемое, рандомизированное, простое слепое исследование показало, что у пациентов с умеренной ГХС, не получавших терапию статинами, после введения нутрицевтиков, уровни ХС ЛНП и ТГ оказываются более низкими [43]. Единственное исследование с участием 100 пациентов с ДЛП при сравнении эффективности нутрицевтиков и эзетимиба продемонстрировало, что 28% пациентов в группе приема нутрицевтика достигли терапевтической цели в течение 3 мес. наблюдения, в то время как в группе приема эзетимиба цели не достиг ни один пациент. При этом совместный прием нутрицевтика и эзетимиба в течение 12 мес. позволил 73% пациентов достичь терапевтической цели и снижения ОХС на 10%, ХС ЛНП на 14% и ТГ на 5%, соответственно [44]. Как видно, когда терапевтическая цель не достигается при применении эзетимиба, нутрицевтики могут помочь достичь дальнейшего улучшения уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ на 10%, 14% и 5%, соответственно [45]. Важно отметить эффективность терапевтического режима в сочетании нутрицевтика с низкими дозами статинов [46], что наблюдалось у 100 пациентов с ИБС, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство на фоне комбинированной терапии нутрицевтиком и низких доз статинов в течение 3 мес. наблюдения. При этом пациенты, находящиеся только на статинотерапии, в течение 12 мес. достигали значительно большего снижения ХС ЛНП и ОХС, нежели те, кто принимал только статины. Приведенный анализ исследований позволяет говорить о том, что подобная терапия может являться возможным методом комбинированного лечения [47].

Соотношение риск-польза лечения нутрицевтиками существенно зависит от общего ССР пациента, который должен быть правильно оценен лечащим врачом. Кроме того, профилактическое лечение следует продолжать в течение многих лет, поэтому вклад врача в правильное использование этих продуктов крайне важен. Вместе с тем, важно подчеркнуть, что нутрицевтики на основе красного дрожжевого риса не могут заменить фармацевтическую гиполипидемическую терапию во вторичной профилактике. Назначение Армолипида ориентировано на поддержание здорового образа жизни и коррекцию ДЛП, снижение окислительного стресса у пациентов группы низкого и умеренного ССР, когда не показано назначение медикаментозной терапии [28]. Применение нутрицевтиков на основе красного дрожжевого риса с доказанным эффектом и гарантированным отсутствием микотоксинов безопасно у пациентов с ДЛП, принадлежащих к особым группам, таким как пациенты пожилого возраста, пациенты с непереносимостью статинов или пациенты с метаболическим синдромом [48].

Корреляция между уровнем ХС в крови и ССР характеризуется постоянно повышенным риском по мере повышения уровня ХС. С другой стороны, риск не увеличивается при очень низких значениях ХС (как на кривых в форме буквы “J”). Форма кривой “J” риска в сочетании с результатами исследования препаратов, снижающих уровень ХС, позволяют предположить, что любое вмешательство, направленное на снижение уровня ХС, если оно проводится в течение достаточного времени, уменьшит риск развития раннего атеросклеротического процесса и неблагоприятных ССС. Данная концепция верна также для лиц с низким ССР или с уровнем ХС, который не особенно повышен, когда снижение уровня ХС снизит частоту ССС, однако этот эффект исчезнет, в зависимости от риска пациента и уровня ХС перед лечением. Эти предпосылки являются основой для теоретиче-

ского использования для населения в целом вмешательств по снижению уровня ХС в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Когда затраты на лечение статинами или пищевыми добавками, нутрицевтиками с понижающим уровень ХС действием возлагаются на пациента, а не на государственную систему здравоохранения, разумно предположить, что их использование должно оцениваться с меньшим вниманием к фармакоэкономическим воздействиям, чем соотношение затрат и выгод, при этом соотношение между неблагоприятным воздействием и защитными эффектами должно оцениваться с предельным вниманием.

Заключение

Первичную профилактику с модификацией образа жизни и коррекцией ДЛП целесообразно проводить у лиц с легкой или умеренной гиперлипидемией. Следует рассматривать внедрение в повседневную клиническую практику гиполипидемических нутрицевтиков, представителем которых является Армолипид. Данный нутрицевтик обладает статиноподобным действием, хорошо переносится, не требует мониторинга печеночных ферментов и креатинфосфокиназы, способствует снижению уровня ОХС, ХС ЛНП, улучшает эндотелиальную функцию сосудистой стенки, и снижает маркеры воспаления. Полученные результаты оценки клинической эффективности позволяют рассматривать Армолипид в качестве первичной профилактики у лиц с легкой и умеренной ДЛП, у лиц с низким и умеренным ССР до начала лекарственной терапии статинами, при отсутствии у пациентов приверженности терапии, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062 и компании ООО “Майлан Фарма”.

Литература/References

1. Bulletin of the World Health Organization, June 2018. (In Russ.) ВОЗ, Информационный бюллетень, 1 июня 2018 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Дата доступа: 01.09.2019.
2. Statistical information of the Ministry of Health of the Russian Federation: Incidence of the adult population of Russia in 2016. (In Russ.) Статистическая информация Министерства Здравоохранения РФ: Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>. Дата доступа: 01.09.2019.
3. Sanidas E. The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia. Hellenic Journal of Cardiology. 2018. doi:10.1016/j.hjc.2018.07.009.
4. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the Russian ESSAY study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Oinotkinova OS, Mamedov MN, Tsukaeva MR, et al. The Role of total cardiovascular risk in the development of diabetes in persons of hazardous occupations. Journal of new medical technologies. 2017;2:121-9. (In Russ.) Ойноткинова О.Ш., Мамедов М.Н., Цукаева М.Р. и др. Роль суммарного сердечно-сосудистого риска в развитии сахарного диабета у лиц опасных профессий. Вестник новых медицинских технологий. 2017;2:121-9. doi:10.12737/article_58f0b7e2b48b63.98497055.
6. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. JACC. 2006;47(8 Suppl):13-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065.
7. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. Am. Heart Association. Circulation. 1995;92:1355-74.
8. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology. Circulation. 2004;109:2617-25. doi:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.
9. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-75. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262.

10. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl. 1):328-3. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03416.x.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec. 19-26;420(6917):868-74. doi:10.1038/nature01323.
12. Petretto E, Liu ET, Aitman T A. gene harvest revealing the archeology and complexity of human disease. *Nat Genet.* 2007;39:1299-301.
13. Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: path to etiological mechanisms, new therapy targets and more personalized prevention. *J Intern Med.* 2015;278:433-46. doi:10.1111/joim.12407.
14. Peters DT, Musunuru K. Functional evaluation of genetic variation in complex human traits. *Hum Mol Genet.* 2012;21:R18-R23. doi:10.1093/hmg/ddc363.
15. Willer CJ, Mohlke K. Finding genes and variants for lipid levels after genome wide association analysis. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23:98-103. doi:10.1097/mol.0b013e328350fad2.
16. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science.* 2007;316:1491-3. doi:10.1126/science.1142842.
17. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science.* 2007;316:1488-91. doi:10.1126/science.1142447.
18. Samani N, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2007;357:443-53.
19. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest.* 2012;122:2807-16. doi:10.1172/JCI63563.
20. Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116:789-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305811.
21. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab.* 2014;19:310-8. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.006.
22. Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;227:61-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.064.
23. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *JACC.* 2013;62:1401-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.056.
24. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, et al. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-naive patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:848-56. doi:10.5551/jat.33407.
25. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:92. doi:10.1186/s12933-017-0568-9.
26. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2018;38:19-25. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310292.
27. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC.* 2019;73(24). doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
28. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: supplementary data. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Adouridis A, Filippatos T, Tsimihodimos V, et al. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:355-66. doi:10.1586/erc.11.4.
30. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:495.
31. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999;84:413-28.
32. Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 2013;444:18-24.
33. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2004;110:915-20.
34. Poli A. Primary prevention and hypercholesterolaemia: 'Doc, please, give me the natural statin'. *Eur Heart J Supplements.* 2019;21(Suppl. B):B71-2. doi:10.1093/eurheartj/suz002.
35. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium Citrinum*. *The Journal of Antibiotics.* 1976;29 (12):1346-8. doi:10.7164/antibiotics.29.1346.
36. Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS Pharm Sci.* 2003;5:E25.
37. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolipid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atherosclerosis.* 2017;24(Suppl.):1-15.
38. Cicero AFG, Benvenuti C, ARMoweb study Group. Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice. *Mediterr J Nutr Metab.* 2010;3:239-46.
39. Sola R, Valls RM, Puzo J, et al. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(8):e101978. doi:10.1371/journal.pone.0101978.
40. Naci H, Brugs JJ, Fleurence R, et al. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:658-70.
41. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Therapeut.* 2010;35:139-51.
42. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2010;20:656-61.
43. Trimarco V, Battistoni A, Tocci G, et al. Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors: Results of the interim analysis. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2017;27:850-7.
44. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis.* 2012;11:123.
45. Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, et al. Usefulness of nutraceuticals (Armolipid Plus) versus ezetimibe and combination in statin-intolerant patients with dyslipidemia with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2015;116:1798-801.
46. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + armolipid plus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol.* 2017;120:893-97.
47. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther.* 2011;28:1105-13.
48. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol.* 2012;4:77-83.

Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА)

Андреев Е. Ю.¹, Лукьянов М. М.¹, Якушин С. С.², Воробьев А. Н.², Кудряшов Е. В.¹, Явелов И. С.¹, Кляшторный В. Г.¹, Переверзева К. Г.², Бойцов С. А.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова” Минздрава России. Рязань; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить возрастные и гендерные характеристики, структуру коморбидности, медикаментозное лечение и исходы у больных с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в рамках амбулаторного проспективного регистра.

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА включены 3690 больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся в три поликлиники г. Рязани. Проведено сопоставление групп пациентов с ранним развитием ССЗ (критерий 1 — возраст 18-49 лет, критерий 2 — возраст мужчин 18-54 года и женщин 18-64 года) с соответствующими группами более старшего возраста. Проанализированы наличие ССЗ и сопутствующих заболеваний, фармакотерапия и исходы за 6 лет наблюдения.

Результаты. В возрастные группы 18-49 лет и ≥50 лет вошли 347 (9,4%) и 3343 (90,6%) пациентов, из них мужчин 144 (41,5%) и 902 (27,0%) ($p < 0,0001$). При использовании критерия 2 к группе с ранним развитием ССЗ были отнесены 1369 (37,1%) человек, из них 254 (18,6%) мужчины <55 лет и 1115 (81,4%) женщин <65 лет. В более старшую группу сравнения вошли 2321 человек, из них 792 мужчины (34,1%) и 1529 женщин (65,9%). У больных с ранними ССЗ (по критериям 1 и 2) доля лиц с ИБС, ХСН, ФП, перенесенными инфарктами миокарда (ИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), сахарным диабетом, заболеваниями органов дыхания и пищеварения была значимо меньше ($p < 0,001$), чем в более старших возрастных группах, также была меньше доля лиц с кардиоваскулярной мультиморбидностью. При разделении больных по критерию 1 у больных <50 лет доля лиц с ≥2 диагнозами ССЗ составила 41%, в то время как при использовании возрастного критерия 2 — 62% ($p < 0,0001$). Среди больных <50 лет ФП и ОНМК встречались < 5% случаев, а среди перенесших ИМ были только мужчины. При использовании критериев 1 и 2 у больных с ранним развитием ССЗ, по сравнению с более старшими пациентами: была больше доля больных с ожирением — 19,3% и 20,2% vs 13,8% и 10,8%; соответственно ($p = 0,002$ и $p = 0,019$) и анемией только по критерию 2 — 10,2% и 7,1% ($p = 0,004$). Среди более молодых пациентов были выше частота осуществления должных медикаментозных назначений — 70,9%

и 68,8% vs 58,5% и 64,6% ($p < 0,001$), ниже смертность — 9,8% и 10,4% vs 30,8% и 39,7% ($p < 0,001$), но выше частота развития повторного ИМ у мужчин <50 лет — 22,7% vs 12,4% ($p = 0,04$).

Заключение. У больных с ранним развитием ССЗ, по сравнению с пациентами более старшего возраста, в соответствии с критерием 1, была больше доля мужчин, в соответствии с критериями 1 и 2 — меньше доли сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний, за исключением ожирения и анемии (только по критерию 2), которые диагностировались чаще. Возрастной критерий 1 раннего развития ССЗ более применим для АГ, ИБС и ХСН, в то время как возрастной критерий 2 — в большей степени для ФП, ОНМК и ИМ. Пациенты с ранним развитием ССЗ по обоим критериям характеризовались более высокой, хотя и недостаточной, долей осуществления должных назначений медикаментозной терапии, а также меньшими смертностью, частотой нефатального ОНМК и госпитализаций по поводу ССЗ по данным 6-летнего наблюдения. У мужчин, перенесших ИМ в возрасте <50 лет, значимо хуже прогноз в отношении повторных ИМ. Лица с развитием ССЗ <50 лет являются целевой группой для профилактики кардиоваскулярной мультиморбидности и ее прогрессирования.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, сердечно-сосудистые заболевания и их раннее развитие, медикаментозная терапия, проспективное наблюдение, исходы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 11/11-2019

Рецензия получена 15/11-2019

Принята к публикации 18/11-2019



Для цитирования: Андреев Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Воробьев А. Н., Кудряшов Е. В., Явелов И. С., Кляшторный В. Г., Переверзева К. Г., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):99-106 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-99-106

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elena.andreenko@gmail.com

Тел.: +7 (903) 685-13-99

[Андреев Е. Ю.* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7202-742X, Воробьев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-4140-8611, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Явелов И. С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биostatистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Переверзева К. Г. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register)

Andreenko E. Yu.¹, Lukyanov M. M.¹, Yakushin S. S.², Vorobyev A. N.², Kudryashov E. V.¹, Yavelov I. S.¹, Klyashtorny V. G.¹, Pereverzeva K. G.², Boytsov S. A.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; ²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan; ³National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To assess age and gender characteristics and determine comorbidity, medication, and outcomes in young ambulatory patients with cardiovascular diseases (CVD) within the framework of an ambulatory prospective registry.

Material and methods. The study included 3690 patients with hypertension (HTN), coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF), and combinations thereof, which applied to 3 Ryazan hospitals. Younger CVD patients (criterion 1 — the age of 18-49 years, criterion 2 — the age of men 18-54 years old and women 18-64 years old) were compared with older representatives. The presence of CVD and comorbidities, medication, and outcomes over 6 year follow-up were analyzed.

Results. The age groups of 18-49 years old and ≥ 50 years old included 347 (9,4%) and 3343 (90,6%) patients, respectively (men — 144 (41,5%) and 902 (27,0%), $p < 0,0001$). According to criterion 2, 1369 (37,1%) people were assigned to the group of young CVD patients (men < 55 years old — 254 (18,6%) and women < 65 years old — 1115 (81,4%)). The older group included 2321 people (men — 792 (34,1%) and women — 1529 (65,9%)). In younger CVD patients (by criteria 1 and 2), the proportion of people with CAD, HF, AF, history of myocardial infarction (MI) and/or stroke, diabetes, respiratory and digestive diseases were significantly lower ($p < 0,001$); there was also a lower proportion of people with cardiovascular multimorbidity. According to criterion 1, the proportion of younger people with ≥ 2 CVDs was 41%; according to criterion 2 — 62% ($p < 0,0001$). Among patients < 50 years of age, AF and stroke occurred in less than 5% of cases; MI was observed only in men. When using criteria 1 and 2 in patients with early CVD development compared with older patients, there was a larger proportion of obesity cases — 19,3% and 20,2% vs 13,8% and 10,8%, respectively ($p = 0,002$ and $p = 0,019$) and according to criterion 2, anemia cases — 10,2% and 7,1%, respectively ($p = 0,004$). In younger patients, there were higher proportion of adequate medication — 70,9% and

68,8% vs 58,5% and 64,6% ($p < 0,001$), lower mortality — 9,8% and 10,4% vs 30,8% and 39,7% ($p < 0,001$). However, reinfarction incidence in men < 50 years old was higher — 22,7% vs 12,4% ($p = 0,04$).

Conclusion. In younger CVD patients compared with older patients, in accordance with criteria 1, there was a large proportion of men; in accordance with criteria 1 and 2 — lower incidence of CVD and noncardiac diseases, with the exception of obesity and anemia cases (only by criterion 2). Criterion 1 is more applicable for HTN, CAD, and CHF, while criterion 2 — for AF, stroke, and myocardial infarction. Younger CVD patients according to both criteria were characterized by a higher proportion of adequate medication, as well as lower mortality, the incidence of non-fatal stroke and CVD hospitalization. Men with MI history at the age of < 50 years have higher reinfarction risk. CVD patients at the age of < 50 years old are the target group for the prevention of cardiovascular multimorbidity and its progression.

Key words: ambulatory registry, early development of cardiovascular diseases, medication, prospective observation, outcomes.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received 11/11-2019

Revision Received 15/11-2019

Accepted 18/11-2019

For citation: Andreenko E. Yu., Lukyanov M. M., Yakushin S. S., Vorobyev A. N., Kudryashov E. V., Yavelov I. S., Klyashtorny V. G., Pereverzeva K. G., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):99-106. (In Russ.)

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-99-106

AG — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — лекарственные препараты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокаторы, РЕКВАЗА — РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний, IRR — Incidence Rate Ratio (отношение частот событий).

Введение

Известно, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается с возрастом, однако за последние десятилетия частота ССЗ и их осложнений у лиц сравнительно молодого возраста увеличивается, в частности, с 2012г по 2016г заболеваемость ССЗ на 100 тыс. человек взрослого населения РФ трудоспособного возраста (с диагнозом, установленным впервые в жизни) выросла на 19,5% [1]. Среди умерших от болезней системы кровообращения в РФ по данным за 2016г трудоспособное население составляет 30% [2].

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике в качестве критерия семейного анамнеза

ранних ССЗ указан возраст мужчин < 55 лет и возраст женщин < 65 лет, при этом в отдельную группу выделены лица < 50 лет независимо от пола [3, 4]. В европейских рекомендациях 2018г по лечению артериальной гипертензии (АГ) ее наличие в возрасте < 50 лет, независимо от пола, определяется как раннее развитие заболевания [5]. Таким образом, существуют два основных критерия определения раннего (преждевременного) развития ССЗ: возраст мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет, а также возраст мужчин и женщин < 50 лет. При этом в международных исследованиях возрастная граница по отдельным нозологиям варьирует от 35 лет до 65 лет [6]. Вопрос об оптимальном подходе к выделению групп с ранним развитием ССЗ в клинической практике еще недостаточно изучен.

Важным средством для поэтапного решения этих задач являются регистры больных ССЗ, отражающие реальную клиническую практику, позволяющие сопоставить оптимальность применения каждого из подходов к выделению групп с ранним развитием ССЗ [7].

В связи с вышеизложенным представляется актуальной цель исследования — оценить возрастные и гендерные характеристики, структуру коморбидности, медикаментозное лечение и исходы у больных с ранним развитием ССЗ в рамках амбулаторного проспективного регистра.

Материал и методы

В регистр РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний) включены 3690 больных с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам трех поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012г, сентябре-ноябре 2012г и январе-феврале 2013г, соответственно. Среди включенных в Регистр были 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщины, средний возраст составил $66,1 \pm 12,9$ лет. Дизайн исследования более подробно описан ранее [8]. Пациенты, включенные в Регистр, были разделены на группы, в зависимости от наличия или отсутствия критериев раннего развития ССЗ: возраст <50 лет (критерий 1); возраст мужчин <55 лет, женщин <65 лет (критерий 2).

Период проспективного наблюдения после включения в Регистр составил $6,4 \pm 0,5$ лет, медиана 6,4 (межквартильный размах 6,1-6,8) лет. Оценивались жизненный статус, смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых, нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация по поводу ССЗ. Данные о наличии этих неблагоприятных исходов получены в 3522 (95,4%) случаях, источниками служили контакт с пациентом либо документально подтвержденный факт смерти (протоколы вскрытия, справки о смерти и т.д.). К случаям смерти от сердечно-сосудистых причин относили все случаи, в которых в качестве непосредственной причины указывалась патология сердечно-сосудистой системы.

Использовались методы описательной статистики. Достоверность различий непрерывных величин оценивалась с применением критерия Стьюдента. Для анализа данных по частоте наличия признаков применяли два варианта двухфакторной логистической регрессии: модель 1 — содержит фактор пола и фактор возраста <50 лет (=0) или старше (=1); модель 2 — содержит фактор пола и фактор возраста <55 лет для мужчин и <65 лет для женщин (=0) или старше (=1) с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнительного анализа числа ССЗ и некардиальных заболеваний была использована регрессия Пуассона с оценкой отношения частот событий (IRR — Incidence Rate Ratio). Различия частоты назначения лекарственных препаратов в группах сравнения оценивались непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для статистической обработки применяли статистический пакет STATA 15.2.

Результаты

В возрастные группы 18-49 лет и ≥ 50 лет вошли 347 (9,4%) и 3343 (90,6%) пациентов, из них мужчины — 144 (41,5%) и 902 (27,0%) ($p < 0,0001$). При использовании критерия 2 к группе с ранним развитием ССЗ были отнесены 1369 (37,1%) человек, из них 254 (18,6%) мужчины <55 лет и 1115 (81,4%) женщин <65 лет. В более старшую группу сравнения отнесены 2321 человек, из них 792 (34,1%) мужчины и 1529 (65,9%) женщин.

При использовании критерия 2, по сравнению с критерием 1, группа больных с ранним развитием ССЗ была в 3,9 раза больше, доля мужчин в ней была в 2,2 раза меньше, а средний возраст на 12 лет выше — $54,0 \pm 8,4$ и $42,0 \pm 6,8$ лет, соответственно.

Результаты сопоставления частоты ССЗ и некардиальных заболеваний у больных с ранним и более поздним выявлением ССЗ по критериям 1 и 2 представлены в таблицах 1, 2, 3 и 4. Вне зависимости от критериев выделения раннего развития

Таблица 1

Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ (по критерию возраст <50 лет)

Показатель	Возраст <50 лет ($42,0 \pm 6,8$ лет), n=347	Возраст ≥ 50 лет ($68,7 \pm 10,5$ лет), n=3343	ОШ (95% ДИ)	p
АГ, n (%)	341 (98,3%)	3307 (98,9%)	1,40 (0,58-3,36)	0,45
ИБС, n (%)	70 (20,2%)	2478 (74,1%)	11,8 (8,85-15,5)	<0,001
ХСН, n (%)	133 (38,3%)	2593 (77,6%)	5,75 (4,56-7,26)	<0,001
ФП, n (%)	11 (3,2%)	519 (15,5%)	5,93 (3,23-10,9)	<0,001
≥ 2 ССЗ, n (%)	142 (41%)	2792 (83,5%)	7,44 (5,89-9,41)	<0,001
4 диагноза ССЗ, n (%)	9 (2,6%)	485 (14,5%)	6,73 (3,44-13,1)	<0,001
ИМ, n (%)	18 (5,2%)	402 (12,0%)	3,02 (1,85-4,94)	<0,001
Повторный ИМ, n (%)	2 (0,6%)	92 (2,7%)	5,95 (1,45-24,3)	0,013
ОНМК, n (%)	16 (4,6%)	336 (10,1%)	2,44 (1,46-4,09)	0,001

Таблица 2

Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ (по критерию возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет)

Показатель	Возраст м<55 лет, ж<65 лет (54,0±8,4), n=1369	Возраст м≥55 лет, ж≥65 лет (74,2±8,5), n=2321	ОШ (95% ДИ)	p
АГ, n (%)	1348 (98,5%)	2300 (99,1%)	2,09 (1,12-3,90)	0,02
ИБС, n (%)	584 (42,7%)	1964 (84,6%)	8,06 (6,86-9,48)	<0,001
ХСН, n (%)	787 (57,5%)	1939 (83,5%)	3,91 (3,34-4,76)	0,001
ФП, n (%)	88 (6,4%)	442 (19%)	3,38 (2,65-4,30)	<0,001
≥2 ССЗ, n (%)	849 (62%)	2089 (90%)	5,95 (4,97-7,12)	<0,001
4 диагноза ССЗ, n (%)	74 (5,4%)	418 (18%)	3,83 (2,95-4,96)	<0,001
ИМ, n (%)	69 (5,0%)	351 (15,1%)	2,93 (2,24-3,84)	<0,001
Повторный ИМ, n (%)	10 (0,7%)	84 (3,6%)	4,32 (2,22-8,39)	<0,001
ОНМК, n (%)	62 (4,5%)	290 (12,5%)	2,94 (2,21-3,92)	<0,001

Таблица 3

Коморбидные некардиальные заболевания у пациентов с ранним развитием ССЗ (по критерию возраст <50 лет)

Показатель	Возраст <50 лет (42,0±6,8 лет), n=347	Возраст ≥50 лет (68,7±10,5 лет), n=3343	ОШ (95% ДИ)	p
СД, n (%)	40 (11,5%)	659 (19,7%)	1,76 (1,25-2,48)	0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	52 (15,0%)	875 (26,2%)	2,15 (1,58-2,93)	<0,001
Болезни почек, n (%)	100 (28,8%)	1375 (41,1%)	1,57 (1,23-2,01)	<0,001
Болезни органов пищеварения, n (%)	145 (41,8%)	2005 (59,9%)	1,96 (1,56-2,46)	<0,001
Ожирение, n (%)	67 (19,3%)	460 (13,8%)	0,64 (0,48-0,85)	0,002
Анемия, n (%)	29 (8,4%)	275 (8,2%)	0,83 (0,56-1,23)	0,37

Таблица 4

Коморбидные некардиальные заболевания у пациентов с ранним развитием ССЗ (по критерию возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет)

Показатель	Возраст м<55 лет, ж<65 лет (54,0±8,4), n=1369	Возраст м≥55 лет, ж≥65 лет (74,2±8,5), n=2321	ОШ (95% ДИ)	p
СД, n (%)	243 (17,7%)	456 (19,6%)	1,24 (1,03-1,48)	0,017
Болезни органов дыхания, n (%)	278 (20,3%)	649 (28,0%)	1,45 (1,24-1,71)	<0,001
Болезни почек, n (%)	506 (37,0%)	969 (41,7%)	1,37 (1,19-1,58)	<0,001
Болезни органов пищеварения, n (%)	754 (55,1%)	1395 (60,1%)	1,34 (1,16-1,53)	<0,001
Ожирение, n (%)	277 (20,2%)	250 (10,8%)	0,75 (0,59-0,95)	0,019
Анемия, n (%)	140 (10,2%)	164 (7,1%)	1,08 (1,03-1,14)	0,004

ССЗ больные старших возрастных групп характеризовались более выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью.

Число ССЗ у больных с ранним их развитием было значимо меньше как при использовании первого возрастного критерия — 1,6 vs 2,7 (IRR 1,54; ДИ 1,54-1,83), так и в случае применения второго возрастного критерия — 2,05 vs 2,86 (IRR 1,41; ДИ 1,34-1,83).

При этом при разделении больных по критерию 1 у больных <50 лет доля лиц с ≥2 диагнозами ССЗ составила 41%, в то время как при использовании возрастного критерия 2 — 62% (p<0,0001).

У больных ≥50 лет, по сравнению с группой больных <50 лет чаще диагностировался СД — 19,7% и 11,5% (p=0,001), болезни органов дыхания — 26,2% и 15,0% (p<0,001), болезни органов пищеварения — 59,9% и 41,8%, соответственно (p<0,001). Однако у больных <50 лет по сравнению с больными более старшего возраста чаще диагностировалось ожирение — 19,3% и 13,8% (p=0,002) (таблица 3). При использовании возрастного критерия 2 выявлены аналогичные статистически значимые различия, что и при сравнении групп пациентов по первому возрастному критерию (таблица 4). Различия в частоте анемии при использовании кри-

Таблица 5

Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ у пациентов <50 лет и более старшего возраста (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Возраст <50 лет, n=347	Возраст ≥50 лет, n=3343	p
Антигипертензивная терапия при АГ	88,0% (300 из 341)	87,6% (2896 из 3307)	0,81
ИАПФ/БРА при ХСН	77,4% (103 из 133)	74,5% (1943 из 2593)	0,54
ИАПФ/БРА при ИМ в анамнезе	83,3% (15 из 18)	70,0% (281 из 402)	0,23
β-АБ при ХСН	49,6% (66 из 133)	44,3% (1149 из 2593)	0,21
β-АБ при ИМ в анамнезе	66,7% (12 из 18)	56,2% (226 из 402)	0,25
Статины при ИБС	38,6% (27 из 70)	28,4% (704 из 2478)	0,06
Статины при ИМ в анамнезе	72,2% (13 из 18)	41,0% (165 из 402)	0,006
Антиагреганты при ИБС без ФП	48,3% (29 из 60)	53,1% (1048 из 1973)	0,54
Антикоагулянты при ФП	36,4% (4 из 11)	19,8% (103 из 519)	0,22
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	70,9% (569 из 802)	58,0% (8515 из 14669)	<0,0001

Таблица 6

Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ (по критерию: возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет)

Группа ЛП и показания к их назначению	Возраст: м≤55 лет, ж≤65, n=1369	Возраст: м≥55 лет, ж≥65 лет, n=2321	p
Антигипертензивная терапия при АГ	88,1% (1187 из 1348)	87,3% (2009 из 2300)	0,54
ИАПФ/БРА при ХСН	77,0% (606 из 787)	74,1% (1436 из 1939)	0,12
ИАПФ/БРА при ИМ в анамнезе	81,2% (56 из 69)	68,4% (240 из 351)	0,03
β-АБ при ХСН	46,8% (368 из 787)	43,7% (847 из 1939)	0,14
β-АБ при ИМ в анамнезе	66,7% (46 из 69)	54,7% (192 из 351)	0,07
Статины при ИБС	35,1% (205 из 584)	26,7% (526 из 1964)	0,0001
Статины при ИМ в анамнезе	60,9% (42 из 69)	38,7% 136 из 351	0,0007
Антиагреганты при ИБС без ФП	52,3% (264 из 505)	53,2% (813 из 1528)	0,73
Антикоагулянты при ФП	8,0% (7 из 88)	3,3% (15 из 442)	0,05
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	64,6% (2781 из 4237)	55,7% (6214 из 11165)	<0,0001

терапия 2 получены за счет женщин, среди которых анемия в 1,4 раза чаще встречалась в возрасте <65 лет, чем в возрасте ≥65 лет — 12,0% и 8,5% (p=0,003). Доли лиц с анемией среди мужчин в группах сравнения не отличались (p=0,16).

Число коморбидных некардиальных заболеваний у больных с ранним развитием ССЗ было значительно меньше как при использовании возрастного критерия 1 — 1,2 по сравнению с 1,7 (IRR 1,31; 95% ДИ 1,18-1,44), так и в случае применения возрастного критерия 2 — 1,6 и 1,7 (IRR 1,08; 95% ДИ 1,03-1,14).

При анализе прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ выявлена значительно большая частота назначения пациентам группы <50 лет статинов при ИМ в анамнезе, чем пациентам ≥50 лет — 72,2% и 41,0% (p=0,006). По частоте других прогноз-модифицирующих назначений в указанных группах различия получены не были. В целом средняя частота соблюдения обязательных показаний была значительно выше в группе <50 лет, чем в группе ≥50 лет — 70,9% и 58,0% (p<0,001) (таблица 5).

При сравнении прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ у пациентов с наличием раннего развития ССЗ по критерию 2, в отличие от сравнения по критерию 1, выявлена значимо большая частота назначения статинов при ИБС пациентам группы мужчин <55 лет и женщин <65 лет, чем группе более старшего возраста — 35,1% и 26,7% (p=0,0001), и ИАПФ/БРА при ИМ в анамнезе — 81,2% и 68,4% (p=0,03). По остальным прогноз-модифицирующим назначениям получены сходные результаты (таблица 6).

Результаты сравнения отдаленных исходов в выделенных группах больных представлены в таблицах 7 и 8. С учетом поправки на пол и возраст в группе ≥50 лет статистически значимо чаще, чем в группе <50 лет были выявлены все исходы, кроме нефатального ИМ (таблица 7).

Следует подчеркнуть, что все 18 больных <50 лет, перенесших ИМ, были мужчинами, из них 5 (27,7%) перенесли нефатальный повторный ИМ за время наблюдения, что значительно больше, чем среди перенесших ИМ мужчин в возрасте ≥50 лет — 23 (12,4%) из 186 случаев (p=0,04). Доля госпитали-

Таблица 7

Отдаленные исходы у больных с ССЗ <50 лет и более старшего возраста (n, %)

Показатель	Возраст <50 лет (42,0±6,8 лет), n=347	Возраст ≥50 лет (68,7±10,5 лет), n=3343	ОШ (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин	34 (9,8%)	1030 (30,8%)	3,59 (2,55-5,06)	<0,001
Смерть от СС причин	12 (3,5%)	485 (14,5%)	5,11 (2,88-9,07)	<0,001
Нефатальный ИМ	8 (2,3%)	131 (3,9%)	1,58 (0,68-3,63)	0,28
Нефатальный ОНМК	6 (1,7%)	219 (6,6%)	3,46 (1,27-9,40)	0,015

Примечание: СС — сердечно-сосудистые.

Таблица 8

Отдаленные исходы у больных с ССЗ при наличии и отсутствии раннего развития ССЗ (критерий для мужчин <55 лет и женщин <65 лет) (n, %)

Показатель	Возраст м<55 лет, ж<65 лет, n=1369	Возраст м≥55 лет, ж≥65 лет, n=2321	ОШ (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин	142 (10,4%)	922 (39,7%)	4,47 (3,74-5,35)	<0,001
Смерть от СС причин	52 (3,8%)	445 (19,2%)	6,07 (4,59-8,04)	<0,001
Нефатальный ИМ	36 (2,6%)	103 (4,4%)	1,76 (1,08-2,86)	0,023
Нефатальный ОНМК	34 (2,4%)	191 (8,2%)	3,33 (2,05-5,42)	<0,001

Примечание: СС — сердечно-сосудистые.

зированных среди больных с ранним развитием ССЗ была значимо меньше как при использовании первого возрастного критерия (17,5% по сравнению с 29,6%; IRR 1,84; ДИ 1,52-2,23), так и в случае применения второго возрастного критерия (23,4% и 31,3%; IRR 1,32; ДИ 1,20-1,46). При этом не было получено различий в доле повторных госпитализаций от общего их числа: 913 (48,0%) из 1902 и 51 (45,9%) из 111, соответственно (p=0,62).

Сходные результаты были получены при анализе отдаленных исходов у пациентов с наличием и отсутствием раннего развития ССЗ по критерию 2 (таблица 8). Также не было получено различий в доле повторных госпитализаций от общего их числа: 278 (46,4%) из 599 в группе мужчин <55 лет и женщин <65 и 686 (51,4%) из 1413 в группе мужчин ≥55 лет и женщин ≥65 лет (p=0,40).

Обсуждение

Согласно полученным результатам, доли лиц с ИБС, ХСН, ФП, ИМ и ОНМК оказались значимо меньше у больных с ранним развитием ССЗ по обоим критериям. У большинства пациентов (>90%) во всех исследуемых группах диагностирована АГ. Среди больных <50 лет ФП и ОНМК встречались менее чем в 5% случаев, а среди перенесших ИМ были только мужчины и не было женщин, т.е. этот возрастной критерий раннего развития ССЗ более применим для АГ, ИБС и ХСН, но в меньшей степени для ФП, ОНМК и ИМ. Следует отметить, что в группе больных <50 лет доля лиц с двумя и более диагнозами ССЗ составила 40,9%, что в 1,5 раза больше по сравнению с группой, соответству-

ющей второму возрастному критерию, в которой 62%, т.е. ~2/3 пациентов (p<0,0001) характеризовались кардиоваскулярной мультиморбидностью. Сопоставление этих показателей с результатами других исследований не представляется возможным, т.к. в доступной медицинской литературе отсутствует информация о создании других регистров, комплексно включавших больных АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетания в различных возрастных группах.

У больных возраста ≥50 лет, по сравнению с группой больных <50 лет чаще диагностировались СД, болезни органов дыхания и пищеварения. У больных с ранним развитием ССЗ (как по первому, так и по второму критериям) значимо чаще диагностировались ожирение и анемия. В российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) доля лиц с ожирением увеличивается с возрастом [9], однако между показателями для популяции в целом и для больных ССЗ могут иметь место существенные различия. Полученные результаты согласуются с зарубежными исследованиями. В частности, в регистре, включавшем 1199 больных ИМ, частота наличия ожирения была выше у лиц <50 лет [10]. По данным других исследований ожирение чаще встречалось у молодых больных с ХСН и ФП [11, 12]. Во Фремингемском исследовании показано, что среди мужчин и женщин в возрасте <50 лет частота наличия ССЗ была в 2 раза больше у мужчин, и ~ в 2,5 раза больше у женщин в тертиле с наиболее выраженным ожи-

рением по сравнению с тертилем наименьшего индекса массы тела [13]. У женщин с ранним развитием ССЗ анемия значимо чаще встречалась, чем в более старших возрастных группах, что возможно связано с наличием менструального цикла и детородной функцией.

Частота соблюдения обязательных прогностомодифицирующих медикаментозных назначений была в целом значимо большей, хотя и совершенно недостаточной у больных с ранним развитием ССЗ (как по первому, так и по второму критерию). У больных всех возрастных групп медикаментозные назначения по поводу ССЗ в недостаточной степени соответствовали клиническим рекомендациям, особенно назначение β -адреноблокаторов (β -АБ) при ХСН и ИМ в анамнезе — 49,6% и 44,3%; 66,7 и 56,2%, соответственно, статинов при ИБС — 38,6% и 28,4%, антиагрегантов при ИБС без ФП — 48,3% и 53,1%, антикоагулянтов при ФП — 36,4% и 19,8%. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в Европейской части России) частота применения β -АБ у больных ХСН составила 43,3%, а отсутствие терапии этими лекарственными препаратами увеличивало риск смерти в 2,2 раза [14], что сопоставимо с полученными данными в настоящем исследовании и значительно меньше, чем в ряде других стран Европы. По данным Европейского регистра ХСН (ESC-HF Long-Term Registry) на амбулаторном этапе β -АБ были назначены в 88,9% случаев [15]. Анализ догоспитальной фармакотерапии у больных ИБС показал по данным регистра РЕКОРД-3 (РЕгистр острых КОРОнарных синДромов), что регулярно статины принимали 24%, антиагреганты — 48,6%, что также сопоставимо с полученными данными и значимо ниже показателей Европейского пилотного регистра хронической ИБС и исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), выполненном в 27 странах Европы — 88,3% больных ИБС принимали антиагреганты и 84% — статины [16, 17]. Частота назначения антикоагулянтов при ФП была сходной с показателями, полученными в ряде российских регистров: в регистре РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) — 20,7%; в регистрах РЕКВАЗА — 16% на амбулаторном этапе и 40,2% на госпитальном этапе [18, 19], в то время как по показателям ряда международных регистров частота назначения антикоагулянтов при ФП в странах Западной Европы была значительно выше (60-80%) [20].

По результатам 6-летнего наблюдения у больных с ранним развитием ССЗ значимо реже были выявлены все исходы, кроме нефатального ИМ, частота которого не различалась в группах <50 лет

и ≥ 50 лет. Частота повторного ИМ у мужчин <50 лет была в 2,2 раза выше, чем у мужчин ≥ 50 лет. У женщин статистически значимых различий получено не было. В большинстве исследований показан относительно благоприятный краткосрочный прогноз у лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте [21, 22]. Однако при длительном наблюдении (от 6 до 15 лет) и оценке риска повторных коронарных событий у лиц с предшествующим ИМ, помимо риска смерти, частота комбинированной конечной точки (смерть, повторный ИМ и коронарная реваскуляризация) была выше в группах молодых больных, и составляла от 30% до 50% [23, 24].

Проблема преждевременного развития ССЗ, несомненно, практически значима, но также и недостаточно изучена, требует дальнейших исследований. В последующих публикациях авторами будут представлены данные об особенностях раннего развития сердечно-сосудистой патологии у мужчин и женщин, о приверженности лечению и факторах риска развития ССЗ и их осложнений у этой категории больных.

Заключение

По данным регистра РЕКВАЗА у больных с ранним развитием ССЗ по сравнению с пациентами более старшего возраста, в соответствии с критерием 1, была больше доля мужчин, в соответствии с критерием 2 — меньше доля случаев АГ, в соответствии с критериями 1 и 2 — меньше доля случаев ИБС, ХСН, ФП, ИМ и ОНМК, а также СД, болезней органов дыхания и пищеварения, хронических болезней почек, однако чаще диагностировались анемия (только по критерию 2) и ожирение. Возрастной критерий 1 раннего развития ССЗ более применим для АГ, ИБС и ХСН, в то время как возрастной критерий 2 — в большей степени для ФП, ОНМК и ИМ. Пациенты с ранним развитием ССЗ по обоим критериям характеризовались более высокой, хотя и недостаточной, долей осуществления должных назначений медикаментозной терапии, а также меньшими смертностью, частотой нефатального ОНМК и госпитализаций по поводу ССЗ по данным 6-летнего наблюдения. Среди мужчин с постинфарктным кардиосклерозом частота развития нефатального ИМ за период наблюдения была значимо выше у лиц <50 лет, чем в более старшем возрасте, таким образом, у мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, значимо хуже прогноз в отношении повторных ИМ. Лица с развитием ССЗ <50 лет являются целевой группой для профилактики кардиоваскулярной мультиморбидности и ее прогрессирования.

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

Литература/References

1. Statistical materials "The incidence rate of adult population of Russia." Ministry of health. <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>. (25 September 2019). (In Russ.) Статистические материалы "Заболеваемость взрослого населения России". Министерство здравоохранения. <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>. (25.09.2019).
2. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zajchenko NM, et al. Healthcare in Russia 2017. Federal State Statistics Service; 2017. (In Russ.) Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017. Федеральная служба государственной статистики 2017.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Developed by the committee of experts of the Russian Society of Cardiology (RSC), Russian Society of Preventive Cardiology (RSPC) RS of N-CD. Cardiovascular prevention 2017. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.). Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:230-40. doi:10.1038/nrcardio.2017.154
7. Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
8. Boytsov SA, Jakushin SS, Martsevich SY, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(1):4-14. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
9. Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Ter Arkh*. 2018;10:14-22. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;10:14-22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22.
10. Matsis K, Holley A, Al-Sinan A, et al. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction. *Hear Lung Circ*. 2017;26(6):566-71. doi:10.1016/j.hlc.2016.09.007.
11. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *JACC*. 2013;62:1845-54. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.072.
12. Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace*. 2013;15(6):781-6. doi:10.1093/europace/eus422.
13. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72. doi:10.1001/archinte.162.16.1867.
14. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем, и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
15. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Failure*. 2013;15:1173-84. doi:10.1093/eurhlf/hft134.
16. Komajda M, Kerneis M, Tavazzi L, et al. The chronic ischaemic cardiovascular disease ESC Pilot Registry: results of the six-month follow-up. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:377-87. doi:10.1177/2047487317751955.
17. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
18. Okshina EY, Loukianov MM, Martsevich SY, et al. Patients with History of Myocardial Infarction and Acute Cerebrovascular Accident in Clinical Practice: Demographic, Clinical Characteristics, Drug Treatment and Outcomes (Data of Outpatient and Hospital Registry REGION). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):656-62. (In Russ.) Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-anamnestические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):656-62. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-656-662.
19. Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538-45. (In Russ.) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Дранкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):538-45. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
20. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017;194:132-40. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.011.
21. Fournier JA, Sanchez A, Quero J, et al. A. Myocardial Infarction in Men Aged 40 Years or Less: A Prospective Clinical-Angiographic Study. *Clin Cardiol*. 1996;19:631-6. doi:10.1002/clc.4960190809.
22. Moccetti T, Malacrida R, Pasotti E, et al. Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 database. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):865-9. doi:10.1001/archinte.157.8.865.
23. Cole JH, Miller JI, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *JACC*. 2003;41(4):521-8. doi:10.1016/S0735-1097(02)02862-0.
24. Malmberg K, Båvenholm P, Hamsten, et al. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *JACC*. 1994;24(3):592-9. doi:0735-1097(94)90002-7.

Оценка приверженности к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших участие в международных рандомизированных контролируемых исследованиях

Васюкова Н. О.¹, Лукина Ю. В.¹, Звонарева О. И.², Воронина В. П.¹, Толпыгина С. Н.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Загребельный А. В.¹, Будаева И. В.¹, Некошнова Е. С.¹, Кутишенко Н. П.¹, Марцевич С. Ю.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Сибирский государственный медицинский университет. Томск, Россия

Цель. Изучить приверженность пациентов, участвовавших ранее в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), к посещению лечебно-профилактического учреждения, приему лекарственных препаратов, а также оценить некоторые параметры качества терапии.

Материал и методы. В исследование TRUST (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor) включены пациенты из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра). В основную группу вошли пациенты, которые с 2011г по 2018г в разное время принимали участие в одном или нескольких из 16-ти международных РКИ — 102 пациента: 53 (52%) женщины и 49 (48%) мужчин. Средний возраст пациентов — 71±10 лет. В эти 16 РКИ включали пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска. С марта по июнь 2019г с пациентами или их родственниками устанавливали очный или телефонный контакт, был определен жизненный статус 88 пациентов: 9 пациентов умерли (телефонный контакт с родственниками), на вопросы анкеты ответили 77 пациентов, 2 человека от участия в опросе отказались.

Результаты. 59 (76,6%) пациентов посещают кардиолога не реже 1 раза в 6 мес., а 6 (7,8%) пациентов посещают кардиолога 1 раз в мес. Среди пациентов, принимавших участие в РКИ, отмечались высокие показатели приверженности. 33 (42,9%) пациента показали высокую приверженность, 34 (44,1%) пациента — среднюю и только 10 (13%) пациентов — низкую. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдалась достоверно более высокая приверженность медикаментозной терапии: 25 из 48 (51,2%) пациентов продемонстрировали высокую приверженность ($p=0,015$). Аналогичные показатели были получены в группе пациентов с сахарным диабетом, высокая приверженность наблюдалась у 17 (60,7%) из 28 пациентов с сахарным диабетом ($p=0,015$). Среди

пациентов с нарушением ритма сердца высокая приверженность наблюдалась у 13 (72,2%) из 18 пациентов ($p=0,09$).

Заключение. Предварительные результаты исследования TRUST подтверждают гипотезу о том, что предшествующее участие пациентов в РКИ оказывает положительное влияние на последующую приверженность лечению после окончания РКИ.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, приверженность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016 “Между надеждой: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств”).

ID исследования: TRUST Trial Identifier: NCT03883282 (www.clinicaltrials.gov).

Поступила 02/10-2019

Рецензия получена 07/10-2019

Принята к публикации 08/10-2019



Для цитирования: Васюкова Н. О., Лукина Ю. В., Звонарева О. И., Воронина В. П., Толпыгина С. Н., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Загребельный А. В., Будаева И. В., Некошнова Е. С., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Оценка приверженности к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших участие в международных рандомизированных контролируемых исследованиях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):107–112 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-107-112

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalia_vasyukova@bk.ru

Тел.: +7 (906) 757-20-57

[Васюкова Н. О.* — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0373-2891, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Звонарева О. И. — н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-5548-7491, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Будаева И. В. — лаборант отдела, ORCID: 0000-0002-4789-5863, Некошнова Е. С. — лаборант отдела, ORCID: 0000-0003-0294-9618, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

Assessment of adherence to medication and visits in healthcare facilities for cardiovascular patients who participated in international randomized controlled trials

Vasyukova N. O.¹, Lukina Yu. V.¹, Zvonareva O. I.², Voronina V. P.¹, Tolpygina S. N.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Zagrebely A. V.¹, Budaeva I. V.¹, Nekoshnova E. S.¹, Kutishenko N. P.¹, Martsevich S. Yu.¹

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

Aim. To study the adherence to medication and visits in healthcare facilities and to assess some parameters of the treatment quality among patients who previously participated in randomized controlled trials (RCT).

Material and methods. The TRUST (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor) study included patients from the outpatient register PROFILE. The main group included patients, who from 2011 to 2018 at different times participated in one or more of the 16 international RCT — 102 patients: 53 women (52%) and 49 men (48%). The mean age of patients was 71±10 years. These 16 RCTs included patients with different cardiovascular diseases and risk factors. Personal or telephone contact was established with patients or their relatives from March to June 2019. The vital status of 88 patients was determined: 9 patients died (phone contact with relatives), 77 patients answered to questionnaires, 2 persons declined to participate in the survey.

Results. 59 patients (76,6%) visit a cardiologist at least once every 6 months, and 6 patients (7,8%) visit a cardiologist once a month. Patients who participated in RCT had high adherence rates. Thus, 33 patients (42,9%) showed high adherence, 34 patients (44,1%) — average and only 10 patients (13%) — low. Among patients with coronary artery disease, significantly higher adherence to drug therapy was observed: 25 of 48 patients (51,2%) demonstrated high adherence ($p=0,015$). Similar values were demonstrated in the group of diabetes patients — high adherence was observed in 17 (60,7%) of 28 patients ($p=0,015$). Among patients with heart rate disturbances high adherence was observed in 13 (72,2%) of 18 patients ($p=0,09$).

Conclusion. Preliminary results of the TRUST study confirm that previous patient involvement in RCTs has a positive effect on subsequent treatment adherence after RCT.

Key words: randomized clinical trials, adherence.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study is carried out within the framework of a grant of the Russian Science Foundation (project № 18-78-10016 "Reliability of knowledge and the ethical acceptability of its acquiring: past and present of clinical trials").

Trial ID: TRUST Trial Identifier: NCT03883282 (www.clinicaltrials.gov).

Vasyukova N. O. ORCID: 0000-0003-0373-2891, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Zvonareva O. I. ORCID: 0000-0001-5548-7491, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Budaeva I. V. ORCID: 0000-0002-4789-5863, Nekoshnova E. S. ORCID: 0000-0003-0294-9618, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

Received 02/10-2019

Revision Received 07/10-2019

Accepted 08/10-2019

For citation: Vasyukova N. O., Lukina Yu. V., Zvonareva O. I., Voronina V. P., Tolpygina S. N., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Zagrebely A. V., Budaeva I. V., Nekoshnova E. S., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu. Assessment of adherence to medication and visits in healthcare facilities for cardiovascular patients who participated in international randomized controlled trials. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):107–112. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-107-112

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ЛС — лекарственное средство, НРС — нарушение ритма сердца, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПРОФИЛЬ — Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра, TRUST — Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor.

Введение

Несмотря на развитие медицинской науки, поиск и применение новых диагностических и лечебных методов, успешное лечение невозможно без высокой приверженности пациента назначенному медикаментозному лечению. И хотя важность приверженности стали активно обсуждать еще в 70-х годах XX века, достижения оптимальной приверженности до сих пор остается краеугольным камнем в лечении пациентов с хроническими заболеваниями, которые, как правило, требуют длительного приема нескольких лекарственных средств (ЛС) для контроля, стабилизации состояния, улучшения качества жизни и прогноза [1]. В развитых странах показатели приверженности длительному

фармакологическому лечению составляют в среднем 50% [2]. Факторы, способные повлиять на приверженность пациента могут быть различными: неосведомленность пациентов о болезни [3], отсутствие взаимопонимания между пациентом и врачом [4], недоверие назначенной терапии и опасение побочных эффектов, отсутствие социальной поддержки [5] и др.

Помимо вышеуказанных факторов, нельзя не упомянуть важность регулярности посещения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), т.к. именно на амбулаторном этапе выявляются факторы риска (ФР), определяется приверженность пациента медикаментозной терапии и предпринимаются меры по ее улучшению [6].

В рамках проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) осуществляется ряд мероприятий, которые повышают приверженность медикаментозной терапии во время РКИ и, вероятно, могут улучшить приверженность пациентов лечению в дальнейшем, после окончания участия в РКИ [7].

С целью подтверждения/опровержения гипотезы о том, что навыки, приобретенные в ходе участия в РКИ, в дальнейшем могут улучшить приверженность пациента лечению, и было инициировано исследование TRUST (Influence of Participation in Randomized Controlled Trials on adherence to Medicines' Intake and regular visits to the doctor). Первые результаты работы по изучению мотивов участия пациентов в исследованиях были опубликованы ранее [8].

В представленной статье показаны результаты, посвященные изучению приверженности пациентов, участвовавших в РКИ, посещению ЛПУ и приему лекарственных препаратов.

Материал и методы

Настоящая работа одобрена этическим комитетом НМИЦ ПМ в 2018г. Всеми пациентами были подписаны согласия на обработку персональных данных до начала исследования.

В исследование TRUST включены пациенты из амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (Регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра). Регистр ПРОФИЛЬ представляет собой наблюдательное исследование пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и/или их ФР, обратившихся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра для консультации и/или решения вопроса о возможном участии в клинических исследованиях [9]. В основную группу вошли все больные регистра ПРОФИЛЬ, которые с 2011г по 2018г в разное время принимали участие в 3 или 4 фазах одного или нескольких из 16 международных РКИ. В эти 16 РКИ включались пациенты с различными ССЗ и их ФР: артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом 2 типа (СД), ожирением, гиперлипидемией.

В дальнейшем планируется набрать сопоставимую по основным клинико-демографическим характеристикам контрольную группу. Для проведения исследования были разработаны оригинальные опросники, позволяющие определить мотивы участия пациентов в исследовании, приверженность наблюдению в ЛПУ. Используя созданный ранее опросник оценки приверженности медикаментозной терапии, была определена приверженность пациентов лекарственному лечению. Опросник включает в себя вопросы о регулярности, кратности, дозе и времени приема ЛС, а также о причинах отмены ЛС или изменения режима приема ЛС. Приверженность пациентов медикаментозной терапии оценивалась по трехбалльной шкале, где 0 баллов — высокая приверженность, 1 балл — средняя приверженность, 2 балла — низкая [10].

В основную группу исследования TRUST (больные, принимавшие участие в РКИ) вошли 102 пациента: 53 (52%) женщины и 49 (48%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 71 ± 10 лет. С марта по июнь 2019г с пациентами или их родственниками устанавливался очный или телефонный контакт, при котором был определен жизненный статус 88 пациентов: 9 пациентов умерли (телефонный контакт с родственниками), на вопросы анкеты ответили 77 пациентов, 2 человека от участия в опросе отказались.

Статистический анализ результатов, приведенных в этой статье, выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики, с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). В работе проведен анализ с использованием, главным образом, качественных переменных в виде долей (в процентах). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью критерия χ^2 и z-критерия для сравнения долей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Приверженность посещению лечебных учреждений

Большая часть (62,7%) включенных в исследование пациентов имели высшее образование. Более 80% пациентов завершили участие в РКИ более одного года назад. Большинство (71,6%) пациентов принимали участие в нескольких РКИ. У половины (52,9%) пациентов имелось ≥ 3 сопутствующих ССЗ.

После окончания РКИ 59 (76,6%) пациентов посещали кардиолога не реже 1 раза в 6 мес., а 6 (7,8%) пациентов посещали кардиолога 1 раз в мес. (рисунок 1). Большинство пациентов отдавали предпочтение наблюдению в поликлиниках по месту жительства — 40 (51,9%) пациентов, продолжали наблюдаться в научном центре — 34 (44,2%) пациента, в платное здравоохранение обращались только 3 (3,9%) пациента.

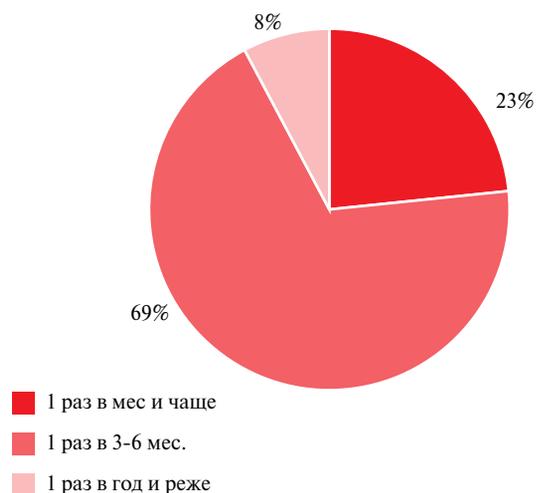


Рис. 1 Частота посещения кардиолога пациентами после окончания участия в РКИ.

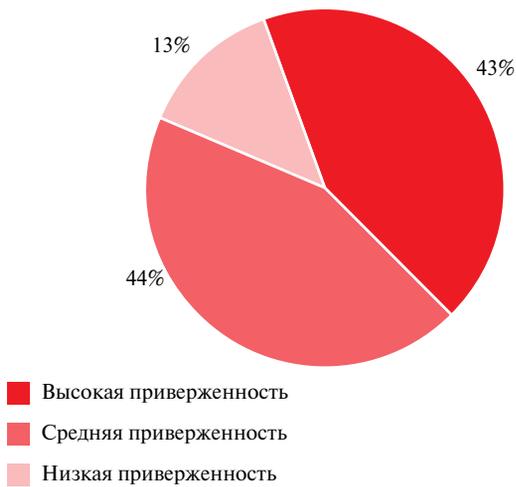


Рис. 2 Приверженность медикаментозной терапии в основной группе.

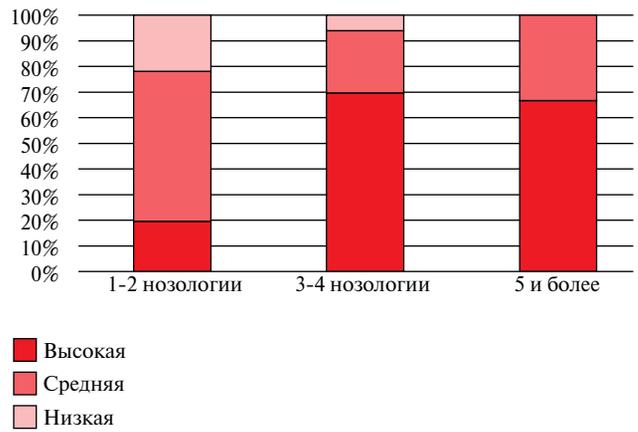


Рис. 3 Приверженность у пациентов с различной коморбидностью.

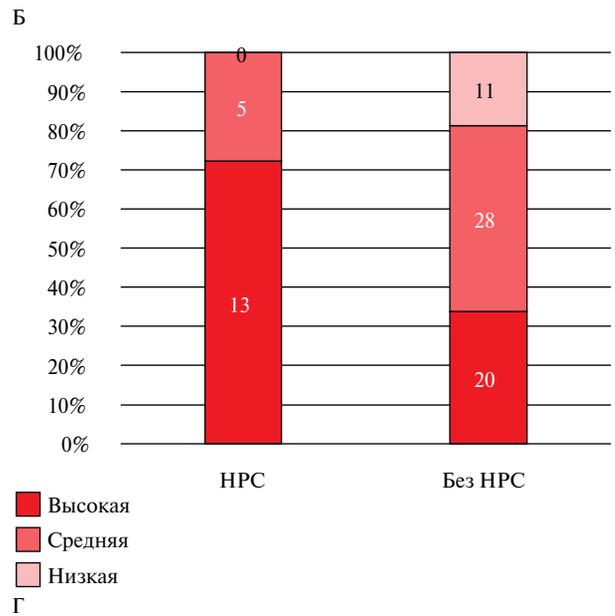
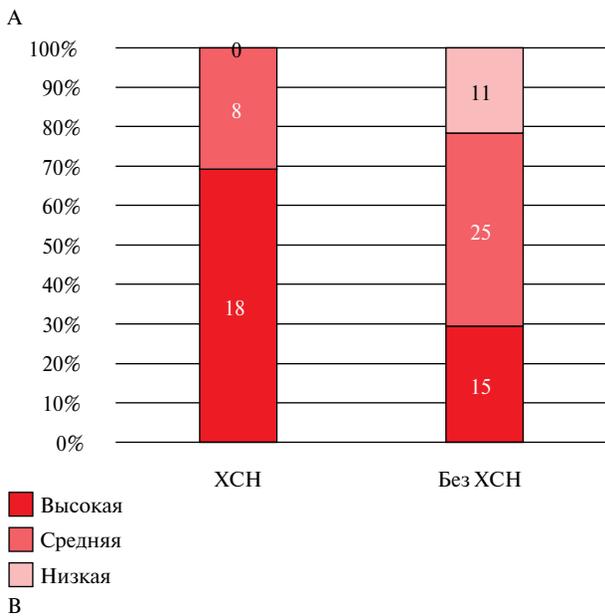
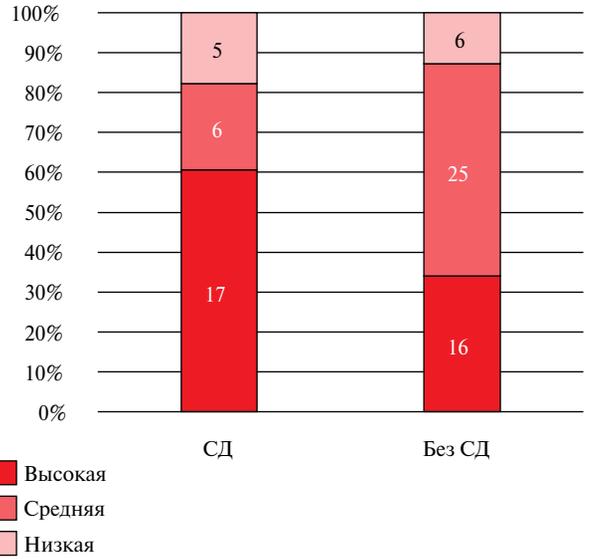
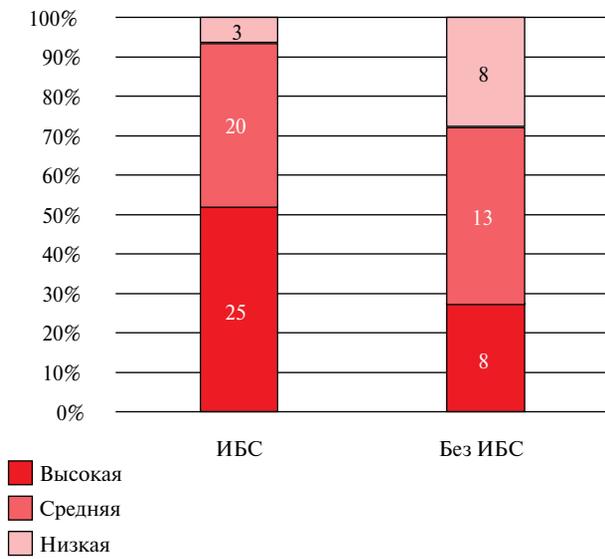


Рис. 4 (А, Б, В, Г) Приверженность лекарственной терапии в зависимости от ССЗ.

Приверженность медикаментозной терапии

Среди пациентов, принимавших участие в РКИ, отмечались высокие показатели приверженности. 33 (42,9%) пациента показали высокую приверженность, 34 (44,1%) пациента — среднюю и только 10 (13%) пациентов — низкую (рисунок 2).

Среди пациентов с выраженной коморбидностью (≥ 3 ССЗ) было значимо больше приверженных к приему лекарственной терапии, чем среди больных 1-2 ССЗ ($p=0,001$) (рисунок 3).

Среди пациентов с ИБС наблюдалась достоверно более высокая приверженность к медикаментозной терапии, чем у пациентов без ИБС: 25 (51,2%) из 48 пациентов продемонстрировали высокую приверженность, в то время как у пациентов без ИБС высокая приверженность отмечалась только в 8 (27,6%) из 29 случаев — отношение шансов (ОШ)=2,9, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,1;7,7] ($p=0,036$) (рисунок 4А).

Аналогичные показатели были продемонстрированы в группе пациентов с СД, высокая приверженность наблюдалась у 17 (60,7%) из 28 пациентов с СД, у пациентов без СД высокая приверженность была только у 16 (32,7%) из 49 больных — ОШ=3,2, 95% ДИ [1,2;8,4] ($p=0,017$) (рисунок 4Б).

Схожие показатели были и в группе пациентов с ХСН. Высокая приверженность была у 18 (69,2%) из 26 пациентов, у пациентов без ХСН высокая приверженность наблюдалась у 15 (29,4%) из 51 пациента — ОШ=5,4, 95% ДИ [1,9;15,1] ($p=0,001$) (рисунок 4В).

Среди пациентов с нарушением ритма сердца (НРС) (пароксизмальная/постоянная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия) высокая приверженность наблюдалась у 13 (72,2%) из 18 пациентов, у пациентов без НРС — у 20 (33,9%) из 59 — ОШ=5,1, 95% ДИ [1,6;16,2] ($p=0,09$) (рисунок 4Г).

Приверженность пациентов с АГ и без АГ значимо не отличалась ($p>0,05$). Давность участия в РКИ не влияла на степень приверженности пациентов к медикаментозной терапии ($p>0,05$). Приверженность пациентов к медикаментозной терапии не зависела от пола, возраста, образования ($p>0,05$).

Обсуждение

“Золотого стандарта” для оценки приверженности к настоящему времени не существует, как нет и универсального метода для улучшения приверженности пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Идеальный способ повышения приверженности должен иметь низкую стоимость, быть удобен в использовании, прост в выполнении, быть достоверно надежным; единого способа, который отвечал бы всем этим требованиям, на данный момент нет. В связи с этим, для

улучшения приверженности пациентов необходимо применять комплексный подход [11]. Модель РКИ — один из немногих, а, возможно, единственный эффективный способ для врача и пациента достичь максимальной приверженности и закрепить полученные навыки. В рамках РКИ предпринимаются следующие мероприятия, направленные на достижение высокой приверженности:

- Повышение медицинской грамотности пациентов;
- Контроль над приверженностью (ведение дневников, “умные” упаковки и др.);
- Подробное ознакомление и подписание информированного согласия;
- Исчерпывающие инструкции по приему ЛС;
- Обучение методам саморегуляции (измерение артериального давления/глюкозы крови, подсчет индекса массы тела и пр.);
- Подбор качественной базовой терапии основного заболевания;
- Подробные консультации, внимание к пациенту (person-centered medicine);
- Достигается доверительное отношение к врачу.

Бывшие участники РКИ продемонстрировали высокую приверженность лечению. Большинство пациентов посещают ЛПУ значительно чаще, в сравнении с данными, приведенными в других отечественных и зарубежных публикациях [12, 13]. Предпочтение к посещению ЛПУ по месту жительства, по всей видимости, остается из-за необходимости получения льготных лекарственных препаратов, а также в связи с доступностью городских поликлиник. Это представляется немаловажным, учитывая, преимущественно, пожилой возраст и выраженную коморбидность пациентов. Тем не менее, $>30\%$ больных продолжают наблюдение в научно-исследовательском центре и после окончания РКИ.

По результатам исследования $>80\%$ пациентов продемонстрировали высокую и среднюю приверженность. При сравнении с данными по оценке приверженности пациентов из регистра ПРОФИЛЬ, опубликованными ранее, бывшие участники РКИ показали значительно более высокую приверженность к медикаментозной терапии [14]. Также полученные авторами результаты значительно выше описанных в зарубежной литературе [15]. Пациенты с ИБС, СД, ХСН, НРС по данным опросника оценки приверженности оказались достоверно более привержены назначенной медикаментозной терапии, чем больные без этих заболеваний. По всей видимости, это связано с более яркими клиническими проявлениями таких состояний.

Ограничение представленного исследования:

- в настоящий момент отсутствует анализ контрольной группы для сравнения с основной;

— требуется более сложный метод статистического анализа для выявления ведущего фактора, определяющего приверженность.

Заключение

Пациенты, участвовавшие в одном или нескольких РКИ, показали высокую приверженность как медикаментозной терапии, так и посещению ЛПУ. В виду отсутствия на данный момент группы контроля, сравнивали полученные результаты с данными российских и зарубежных авторов, в т.ч. с теми, что были получены на похожих больных, отобранных из того же регистра. Предварительные результаты исследования TRUST подтверждают гипотезу о том, что предшествующее

участие пациентов в РКИ оказывает положительное влияние на последующую приверженность лечению после окончания РКИ.

Финансирование. Исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016 “Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств”).

ID исследования: TRUST Trial Identifier: NCT03883282 (www.clinicaltrials.gov).

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

Литература/References

- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2013;36(1):55-69. doi:10.1007/s11096-013-9865-x.
- Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287-300. doi:10.1016/j.cger.2012.01.008.
- Scala D, D'Avino M, Caruso G, et al. Beyond the disease: a qualitative survey about (in) formative needs of hypertensive patients. *Recenti Prog Med*. 2014;105:56-62. doi:10.1701/141715697.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/circulationaha.108.768986.
- Brown MT, Bussell J, Dutta S, et al. Medication Adherence: Truth and Consequences. *The Am J Medical Sciences*. 2016;351(4): 387-99. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.010.
- Martsevich SY, Semenova YV, Kutishenko NP, et al. The dynamics of patients' attendance at outpatient clinics after acute coronary syndrome: The data of LISS-3 registry. *Advances in Integrative Medicine*. 2019;6:5-10. doi:10.1016/j.aimed.2018.02.030.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. doi:10.1002/14651858.cd000011.pub4.
- Martsevich SY, Vasyukova NO, Kutishenko NP, et al. TRUST Study: Participation in Randomized Controlled Trials and Subsequent Adherence to Visiting Medical Institutions and Taking Medications in Patients with Cardiovascular Diseases. Part I. Motives for the Patients' Participation in Clinical Trials. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):546-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Васюкова Н.О., Кутишенко Н.П. и др. Исследование TRUST: участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Часть I. Мотивы участия пациентов в клинических исследованиях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):546-52. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-546-552.
- Martsevich SY, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):133-7. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
- Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to statins therapy of high and very high cardiovascular risk patients in real clinical practice: diagnostics and possible ways to solve the problem (According to the PRIORITY observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):891-900. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):891-900. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
- Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;1-12. doi:10.1155/2015/217047.
- Martsevich SY, Semenova YV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):55-60. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(6):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
- Perron J, Dao MD, Kossovsky MP, et al. Reduction of missed appointments at an urban primary care clinic: a randomised controlled study. *BMC Family Practice*. 2010;11:79. doi:10.1186/1471-2296-11-79.
- Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOZ IBS register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):153-8. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. По данным регистра “ПРОГНОЗ ИБС”. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(2):153-8. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-153-158.
- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to Medications: Insights Arising from Studies on the Unreliable Link Between Prescribed and Actual Drug Dosing Histories. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2012;52(1):275-301. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247.

Хирургическое лечение пациента с гигантской аневризмой подвздошной артерии типа E и подковообразной почкой

Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Карпенко А. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина” Минздрава России. Новосибирск, Россия

Ключевые слова: подковообразная почка, аневризма подвздошной артерии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 06/02-2018

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 20/02-2019



Для цитирования: Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Карпенко А. А. Хирургическое лечение пациента с гигантской анев-

ризмой подвздошной артерии типа E и подковообразной почкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):113–115. doi:10.15829/1728-8800-2019-2222

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Карпенко А. А. Хирургическое лечение пациента с гигантской аневризмой подвздошной артерии типа E и подковообразной почкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2222



Surgical treatment of a patient with a giant iliac artery type E aneurysm and a horseshoe kidney

Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Karpenko A. A.
Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia

Key words: horseshoe kidney, iliac aneurysm.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Rabtsun A. A. ORCID: 0000-0003-2803-5937, Popova I. V. ORCID: 0000-0002-6911-4650, Cheban A. V. ORCID: 0000-0002-6094-4607, Karpenko A. A. ORCID: 0000-0001-6914-334X.

Received: 06/02-2018

Revision Received: 20/02-2019

Accepted: 18/02-2019

For citation: Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Karpenko A. A. Surgical treatment of a patient with a giant iliac artery type E aneurysm and a horseshoe kidney. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):113–115. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2222

Ahead of print: Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Karpenko A. A. Surgical treatment of a patient with a giant iliac artery type E aneurysm and a horseshoe kidney. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2222

ВПА — внутренняя подвздошная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБА — общая бедренная артерия, ОПА — общая подвздошная артерия, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Клинический случай

Пациент З., мужчина 61 года, поступил по месту жительства с клиникой эмболии в артерии правой нижней конечности, острой ишемией II А степени (по Затевахину И. И.). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)-ангиография аорты и артерий нижних конечностей, по результату которой выявлено: аневризматическое расширение подвздошных артерий слева, с распространением на внутреннюю подвздошную артерию, что соответствует анатомическому E типу (рисунок 1).

Размер аневризматического расширения общей подвздошной артерии составил 135×85 мм, а в области внутренней 48 мм в диаметре. Диаметр наружной подвздошной артерии слева составлял 156 мм. Расширения подвздошных артерий справа не выявлено. Диаметр брюшного отдела аорты составил 22 мм. Дополнительно: вариантное развитие мочевыделительной системы в виде подковообразной почки, с компрессией нижнего полюса почки аневризматическим мешком (рисунок 2).

При пальпации определялось объемное пульсирующее образование в левой подвздошной обла-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (913) 707-83-54

e-mail: a_rabtsun@meshalkin.ru

[Рабцун А. А.* — врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Попова И. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6911-4650, Чебан А. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Карпенко А. А. — д.м.н., руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0001-6914-334X].

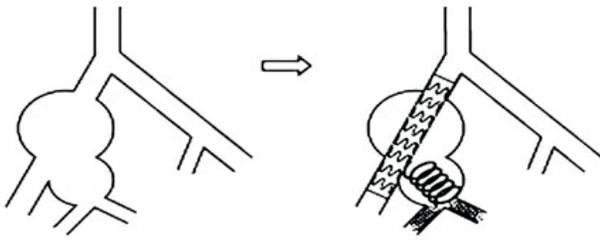
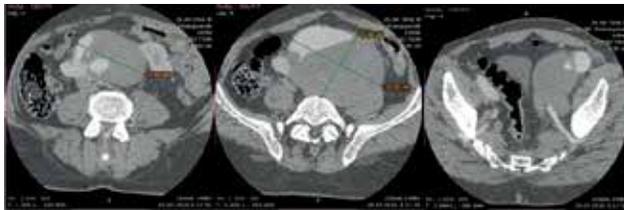
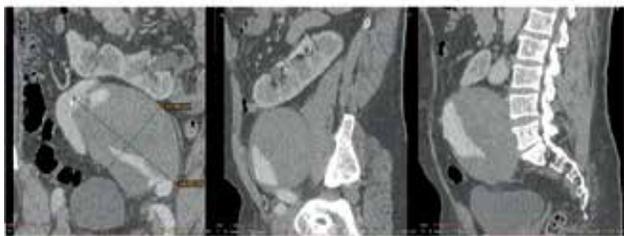


Рис. 1. E-тип анатомии аневризмы подвздошной артерии и вариант лечения.



A B C



D E F

Рис. 2 (A, B, C, D, E, F). МСКТ ангиография брюшного отдела аорты до хирургического лечения: аксиальные срезы — A, B, C; сагитальные срезы — D, E, F.

сти с распространением в мезогастрий, умеренно болезненное при пальпации.

Операция: доступ выполнен параректально забрюшинно, при этом почка была смещена к средней линии живота. Для протезирования был использован плетеный дакроновый бифуркационный протез размерами 20:10/10 мм. Общая подвздошная артерия справа лигирована. Внутренняя подвздошная артерия слева ушита изнутри непрерывным швом. Центральный анастомоз сформирован по типу конец в конец. Слева анастомоз наружной подвздошной артерии с ветвью протеза по типу конец в бок. Правая ветвь протеза проведена забрюшинно анастомоз по типу конец в бок с общей бедренной артерией.

Нарушений со стороны функции почек в послеоперационном периоде не было. По данным общего анализа: гемоглобин — 102 г/л, креатинин — 96 мкмоль/л, мочевина — 6,8 ммоль/л.

Гистологическое исследование стенки аневризматического мешка: редукция коллагеновых и эластических волокон, очаги некро дистрофии в сред-



A B C



D E F

Рис. 3 (A, B, C, D, E, F). МСКТ ангиография брюшного отдела аорты через 1 год: аксиальные срезы — A, B; корональные срезы — C, D; сагитальные срезы — E, F.



A B C

Рис. 4 (A, B, C). 3D реконструкция брюшного отдела аорты через 1 год.

нем слое, в интимальном слое плотная крупноклеточная и пеннистая инфильтрация.

Период наблюдения составил 1 год. По МСКТ-ангиографии протез функционирует удовлетворительно. Отмечается заполнение правой внутренней подвздошной артерии ретроградно через наружную подвздошную артерию (рисунки 3, 4).

Обсуждение

Изолированные аневризмы подвздошных артерий составляют 2-19,4% случаев от всех аневризм инфраренального отдела аорты [1-3]. По мере увеличения размеров аневризмы, повышается риск ее разрыва с высоким уровнем летальности [1, 4]. Средний размер аневризматического расширения составляет 5-6 см в диаметре, для аневризм с разрывом от 6 до 6,8 см [4, 5].

Сложность для открытого вмешательства представляла подковообразная почка, компрессируемая передней стенкой аневризматического мешка.

Выполнить одностороннее протезирование подвздошных артерий технически не удалось. Левая внутренняя подвздошная артерия (ВПА) лигирована, для нормального функционирования тазовых органов необходимо было оставить функционирующей правую ВПА. Выполнить протези-

рование правой ВПА из забрюшинного доступа не представлялось возможным. Анастомоз бранши протеза наложен с общей бедренной артерией (ОБА) справа. При обследовании отмечается функционирование правой ВПА. За период наблюдения отмечается удовлетворительное функционирование протеза, эпизодов дистальной эмболии и нарушения функции тазовых органов не отмечено. Таким образом, при сочетании анатомических особенностей в виде подковообразной почки

и невозможности выполнить эндопротезирование подвздошных артерий открытая хирургия позволяет максимально радикально уменьшить компрессию на окружающие органы и ткани и адекватно восстановить кровоснабжение нижних конечностей и органов малого таза.

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

Литература/References

1. Charchyan ER, Abugov CA, Stepanenko AB, et al. Comparative evaluation of the results of surgical and endovascular methods of abdominal aortic aneurysm repair in patients with low and medium risk factors. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(2):77-83. (In Russ.) Чарчян Э. Р., Аbugов С. А., Степаненко А. Б. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического и эндоваскулярного методов лечения аневризмы брюшной аорты у пациентов с низкими и средними факторами риска. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(2):77-83. doi:10.21688/1681-3472-2015-2-77-83.
2. Uberoi R, Tsetis D, Shrivastava V, et al. Standard of Practice for the Interventional Management of Isolated Iliac Artery Aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34:3-13. doi:10.1007/s00270-010-0055-0.
3. Chapman M, Quint LE, Watcharotone K, et al. Pelvic artery aneurysm screening provides value in patients with thoracic aortic aneurysms. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(10):1627-35. doi:10.1007/s10554-017-1178-z.
4. Lal BK, Zhou W, Li Z, et al. OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Predictors and outcomes of endoleaks in the Veterans Affairs Open Versus Endovascular Repair (OVER) trial of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2015;62(06):1394-404. doi:10.1016/j.jvs.2015.02.003.
5. Propper BW, Abularrage CJ. Long-term safety and efficacy of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vascular health and risk management*. 2013;9:135. doi:10.2147/VHRM.S32250.

Использование миокардиального цитопротектора триметазида у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции

Цыганкова О. В.^{1,2}, Латынцева Л. Д.¹, Батлук Т. И.¹, Платонов Д. Ю.³, Ахмеджанов Н. М.⁴

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Новосибирск; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новосибирск; ³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тверь; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Приведено описание клинического случая успешного применения миокардиального цитопротектора триметазида как универсального антиишемического агента у пациента с гемодинамической стенокардией на фоне аномалии развития коронарных артерий с наличием мышечного мостика. Представлено патогенетическое обоснование такого назначения.

Ключевые слова: off-label use, гемодинамическая стенокардия, триметазидин.

Для цитирования: Цыганкова О. В., Латынцева Л. Д., Батлук Т. И., Платонов Д. Ю., Ахмеджанов Н. М. Использование миокардиального цитопротектора триметазида у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):116–120

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-116-120



Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 25/02-2019

Рецензия получена 18/03-2019

Принята к публикации 22/03-2019



The use of the myocardial cytoprotector trimetazidine in a patient with angina as an example of off-label use

Tsygankova O. V.^{1,2}, Lатыntseva L. D.¹, Batluk T. I.¹, Platonov D. Yu.³, Akhmedzhanov N. M.⁴

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Tver State Medical University. Tver; ⁴National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The clinical case of the successful use of the myocardial cytoprotector trimetazidine as a universal anti-ischemic agent in a patient with hemodynamic angina due to myocardial bridging is described. The pathogenetic rationale for this prescription is presented.

Key words: off-label use, hemodynamic angina, trimetazidine.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Lатыntseva L. D. ORCID: 0000-0003-1913-5231, Batluk T. I. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Platonov D. Yu. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Akhmedzhanov N. M. ORCID: 0000-0003-3417-0895

Received 25/02-2019

Revision Received 18/03-2019

Accepted 22/03-2019

For citation: Tsygankova O. V., Lатыntseva L. D., Batluk T. I., Platonov D. Yu., Akhmedzhanov N. M. The use of the myocardial cytoprotector trimetazidine in a patient with angina as an example of off-label use. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):116–120. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-116-120

АД — артериальное давление, ВЭМ — велоэргометрия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ, ДП — двойное произведение, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: novagirl@mail.ru

Тел.: +7 (913) 957-89-35

[Цыганкова О. В. — д.м.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ²доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Латынцева Л. Д. — к.м.н., заслуженный врач РФ, зав. терапевтическим отделением клиники, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии филиала, ORCID: 0000-0003-1913-5231, Батлук Т. И. — аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Платонов Д. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней ФДПО и ординатуры, главный внештатный специалист кардиолог МЗ Тверской области, ORCID: 0000-0003-0635-3571, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3417-0895].

Нередко врач оказывается перед тяжелым выбором в клинических ситуациях, не прописанных в мировых и российских рекомендациях, когда появляется необходимость назначать лекарственные средства “off-label”. Ниже представлено описание пациента с гемодинамической стенокардией, которому был назначен триметазидин 80 мг/сут. (таблетки Предуктал ОД) вне официальной инструкции данного лекарственного средства.

Больной Б., 1965г рожд., отмечал боли в груди с 2002г. При записи электрокардиографии (ЭКГ) регистрировались неспецифические изменения, в связи с чем в 2003г обследовался в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины г. Новосибирска, где для диагностики латентной коронарной недостаточности и определения индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводилось велоэргометрическое (ВЭМ) исследование. При средней толерантности пациента к физической нагрузке и максимальной достигнутой мощности в 150 Вт ВЭМ-тест был отрицательный. При регистрации ЭКГ были выявлены признаки нарушения реполяризации в боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) — отрицательные зубцы Т в отведениях V5-V6, которые исчезали при переходе пациента в вертикальное положение, что позволяло расценивать их как позиционные. Суточное мониторирование ЭКГ также не выявило диагностически значимого смещения сегмента ST, в связи с чем диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут.

Последние 10 лет частота кардиалгий не нарастала, однако появилась их ассоциация с физической нагрузкой, также отмечалось повышение цифр артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. Антигипертензивные препараты принимал нерегулярно, систематически за уровнем АД не следил. В ноябре 2017г при прохождении планового медицинского обследования была зарегистрирована отрицательная динамика на ЭКГ в виде признаков нарушения реполяризации в передневерхушечной и боковой стенках ЛЖ. Для исключения инфаркта миокарда был госпитализирован в МУЗ ГКБ № 1 г. Новосибирска, где диагноз не был подтвержден.

Через 1 мес. после выписки у пациента появились боли за грудиной при умеренных физических нагрузках (подъеме более чем на три лестничных пролета), купируемые нитроглицерином, в связи с чем выполнялась сцинтиграфия миокарда. По результатам двухэтапной (покой-нагрузка) ЭКГ-синхронизированной томосцинтиграфии имел место нормальный вариант перфузии миокарда в покое. В ответ на комбинированную нагрузку (ВЭМ + инфузия аденозинтрифосфата) были выявлены признаки двух неглубоких стресс-индуцированных дефектов перфузии в области нижней стенки ЛЖ (3 балла) и переднее-перегородочной области

ЛЖ (1 балл). Фракция выброса ЛЖ составила 48% в покое и 44% через час после нагрузки (рисунки 1, 2). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий (рисунки 3, 4) атеросклеротического поражения не было выявлено, однако был обнаружен мышечный мостик на уровне дистального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), вызывавший сужение просвета в систолу ЛЖ, а также внутримышечное расположение дистального сегмента артерии тупого края. При этом существенной дисфункции ЛЖ не отмечалось. Выявленные аномалии коронарного русла были также подтверждены при последующем инвазивном коронароангиографическом исследовании.

Пациенту была подобрана комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — периндоприл и блокатор медленных кальциевых каналов — амлодипин, на фоне которой отмечалось достижение целевых значений АД в большинстве измерений, однако сохранялись связанные и не связанные с физической нагрузкой боли в области сердца. Попытка приема длительно действующих нитратов была неудачной из-за выраженных цервикалгий.

В марте 2018г пациент вновь был госпитализирован в плановом порядке для коррекции лечения и уточнения сопутствующей патологии. Клиническая характеристика ангинозных болей на момент поступления в стационар соответствовала стенокардии напряжения II функционального класса (ФК). При обследовании был также выявлен ряд

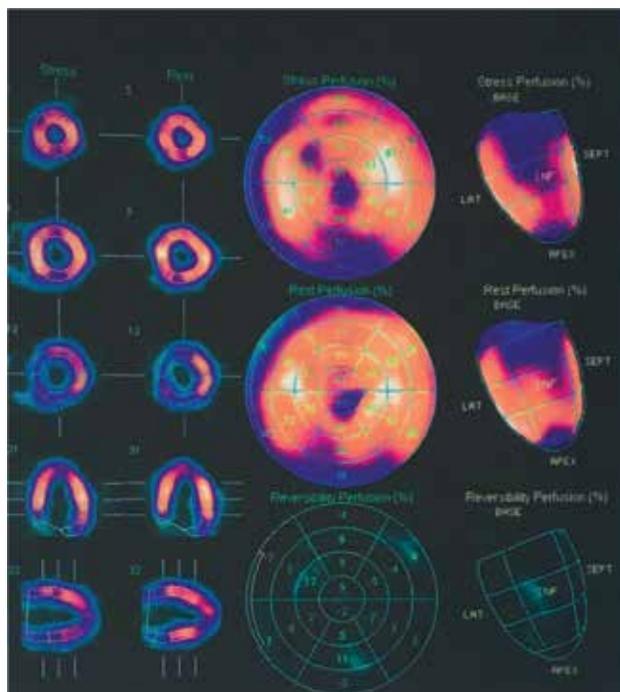


Рис. 1 Сцинтиграфия миокарда.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

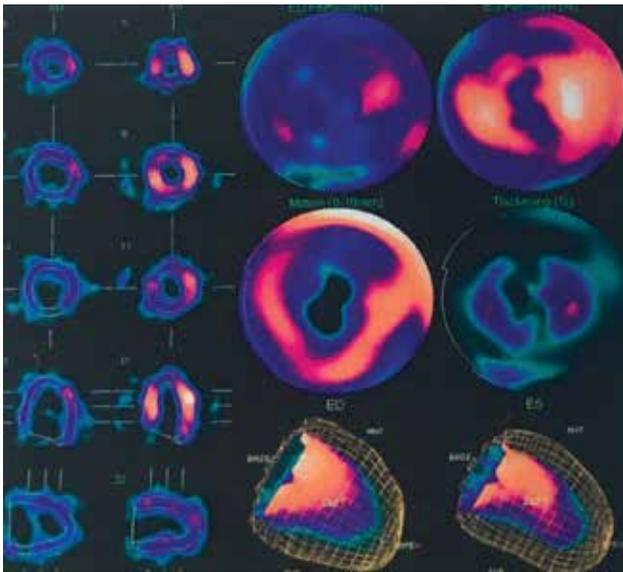


Рис. 2 Сцинтиграфия миокарда.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

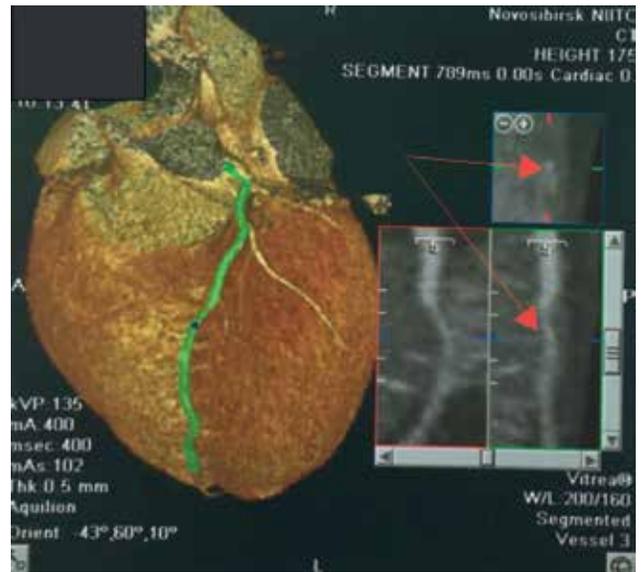


Рис. 3 МСКТ коронарных артерий.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

метаболических нарушений: гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, гиперурикемия, признаки неалкогольного стеатогепатита минимальной степени активности на фоне абдоминального ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 62 уд./мин, имелись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с систолической перегрузкой.

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий была выявлена гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка в бифуркации левой общей сонной артерии со стенозом просвета 50%. Данные ЭхоКГ: диаметр аорты 3,9 см. Размер левого предсердия 4,8×6,2 см, конечный диастолический размер ЛЖ 5,4 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,3 см. Фракция выброса ЛЖ из апикального доступа 70%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,6 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см. Размер правого желудочка 3,9 см. Масса миокарда ЛЖ 283 г. Склероз и незначительная дилатация корня аорты, восходящей аорты. Склероз митрального кольца, митральная регургитация 1 степени. ГЛЖ средней выраженности. Умеренная дилатация обоих предсердий. Незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ, без нарушения глобальной систолической функции. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено. Данные суточного мониторинга ЭКГ: Основной ритм — синусовый со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 уд./мин. Ишемических изменений сегмента ST не зарегистрировано (при максимальной ЧСС 120 в мин). Нарушения ритма представлены редкими одиночными наджелудочковыми экстрасистолами, субъективно не ощущаемыми.

С учетом результатов проведенного обследования был установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 3. Аномалия развития коронарных артерий с наличием мышечного мостика ПНА в дистальном сегменте, внутримышечного расположения дистального отдела артерии тупого края. Гемодинамическая стенокардия II ФК. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, ФК II по NYHA. Абдоминальное ожирение 1 степени, прогрессирующее течение. НТГ. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит минимальной степени биохимической активности. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Атеросклеротическая бляшка левой общей сонной артерии. Гиперхолестеринемия, гиперурикемия.

Пациенту был рекомендован прием таблеток периндоприла/амлодипина 10/10 мг утром, таблеток биспролола 2,5 мг утром, таблеток метформина 850 мг 2 раза/сут., таблеток розувастатина 20 мг вечером, таблеток Ацетилсалициловой кислоты 100 мг вечером. Вскоре биспролол пришлось отменить из-за выраженной брадикардии. В связи с тем, что ангинозные боли неатеросклеротического генеза, соответствующие стенокардии напряжения II ФК, сохранялись на фоне достижения целевых значений АД, пациент имел невысокий порог толерантности к физической нагрузке, а средняя ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ составила ~60 уд./мин, по заключению консилиума и с согласия пациента дополнительно был назначен миокардиальный цитопротектор триметазидин в виде таблеток Предуктал ОД 80 мг/сут. Уже через 2 нед. после инициации терапии триметазидином пациент отметил, что



Рис. 4 МСКТ коронарных артерий.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

приступы стенокардии в рамках повседневной физической активности его не беспокоили, свое самочувствие он оценил как удовлетворительное.

Для индивидуального анализа эффективности лечения гемодинамической стенокардии перед назначением триметазидина и на фоне терапии им был проведен ВЭМ-тест. В исходном тесте пациент достиг уровня нагрузки в 75 Вт. ЧСС в покое составила 58 уд./мин, на пике нагрузки — 144 уд./мин (82% от максимальной ЧСС по возрасту), АД — 115/87 мм рт.ст. и 173/102 мм рт.ст., соответственно. Двойное произведение (ДП) равнялось 249 у.е. Критерий прекращения теста — достижение субмаксимальной ЧСС. Болей в груди, аритмии, изменений сегмента ST не было. Заключение: нагрузочный. тест в плане выявления транзиторной ишемии

миокарда, отрицательный; достигнутый уровень нагрузки и величина ДП не исключают возможность стенокардии напряжения (не >II ФК).

В ВЭМ-тесте через 3 мес. терапии пациент достиг уровня нагрузки 125 Вт. ЧСС в покое составила 66 уд./мин, на максимальной нагрузке — 148 уд./мин (84% от максимальной); АД — 115/87 мм рт.ст. и 195/98 мм рт.ст., соответственно; ДП — 289 у.е. Критерий прекращения теста — достижение субмаксимальной ЧСС. Болей в груди, аритмии, изменений сегмента ST не было. Заключение: нагрузочный тест, в плане выявления транзиторной ишемии миокарда, отрицательный; достигнутый уровень нагрузки и величина ДП не исключают возможность стенокардии напряжения (не >I ФК); по сравнению с предыдущей пробой отмечается

положительная динамика в отношении толерантности к нагрузке.

Описанный клинический случай подробно иллюстрирует динамику ангинозных болей, неассоциированных с коронарным атеросклерозом, которые были расценены как гемодинамическая стенокардии у пациента с аномалией расположения коронарных артерий, при которой сосуд частично локализуется в толще миокарда, а не непосредственно под эпикардом. К предрасполагающим факторам, участвовавшим в реализации клинической значимости “ныряющей” коронарной артерии, явились ГЛЖ, обусловленная длительным плохим контролем АД и микрососудистая дисфункция на фоне метаболических нарушений [1].

В терапии пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии используют дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, некоторые врачи прибегают к назначению нитратов, которые не всегда оказывают ожидаемый клинический эффект, а качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. Действительно, терапия препаратами с отрицательными ино- и хронотропными эффектами патогенетически обоснована, поскольку снижается потребность миокарда в кислороде и внутримиекардиальное давление. Однако необходимо помнить, что ишемия миокарда, которая возникает при данном состоянии, не имеет доказанной атеросклеротической основы, поэтому выбор препарата может быть обоснован воздействием на ее механизмы *per se*.

Универсальным направлением для решения этой задачи является миекардиальная цитопротекция, устраняющая дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, не обладая при этом гемодинамическим действием. Принципиальное значение имеет тот факт, что использованный триметазидин не только восстанавливает функциональную связь между гликолизом и окис-

лением пирувата в митохондриях, нейтрализует внутриклеточное закисление цитоплазмы, улучшает ионный гомеостаз, но и оптимизирует расход кислорода в условиях ишемии, переключая его метаболизм с окисления свободных жирных кислот на глюкозу за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы и прямого стимулирования пируватдегидрогеназы [2].

Уменьшение клеточной ишемии приводит к сокращению количества эпизодов рефрактерной стенокардии и улучшению сократительной функции гибернирующего миокарда, что нашло свое клиническое подтверждение при изучении триметазидина у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства, где препарат оказал положительное влияние на электрическую стабильность миокарда, признаки ишемии, оцененные при мониторинговании ЭКГ по Холтеру, систолическую функцию ЛЖ [3, 4].

Официальная инструкция регламентирует назначение триметазидина только у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца, однако как в российской, так и в зарубежной литературе имеются описания его назначения “off-label”, в т.ч. у пациентов с тяжелыми клапанными пороками [5], хронической сердечной недостаточностью как с ишемической, так и неишемической этиологии [6], при заболевании артерий нижних конечностей [7].

Таким образом, врач, назначая препарат “вне инструкции”, всегда выходит за рамки рекомендаций, но, основываясь на доказательной базе, опыте применения другими специалистами этого препарата, его назначение возможно у сложного пациента.

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

Литература/References

1. Tsygankova OV, Nikolayev KYu, Fedorova EL, Bondareva ZG. Exchange of sex hormones in the body of a man through the prism of cardio-vascular risk. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2014;1(14):17-25. (In Russ.) Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;1(14):17-25.
2. Myocardial defense in myocardial revascularization: focus on Preductal MB®. Talk with professor Yury Mihajlovich Lopatin. Meditsinskii sovet. 2013;(9):98-100. (In Russ.) Защита миокарда при реваскуляризации миокарда: фокус на Предуктал MB®. Беседа с д.м.н., профессором Юрием Михайловичем Лопатиным. Медицинский совет. 2013;(9):98-100. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-98-100.
3. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. Clin Drug Invest. 1997;13:8-14. doi:10.2165/00044011-199713010-00002.
4. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Russ J Cardiol. 2015;(2):5-81. (In Russ.) Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2015;(2):5-81. doi:10.15829/1560-4071-2015-2-5-81
5. Egorov IV. Stenosis of the aortic estuary: features of antianginal treatment. Consilium Medicum. 2009;01:88-93. (In Russ.) Егоров И.В. Стеноз устья аорты: особенности антиангинального лечения Consilium Medicum. 2009;01:88-93.
6. Trukhan DI, Mazurov AL, Davydov EL. Myocardial cytoprotector trimetazidine MB — preparat increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease. Meditsinskii sovet. 2017;(7):75-83. (In Russ.) Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Давыдов Е.Л. Миекардиальный цитопротектор триметазидин MB — препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Медицинский совет. 2017;(7):75-83. doi:10.21518/2079-701X-2017-4-75-83.
7. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F, et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. Pharmacol Res. 2011 63:278-83. doi:10.1016/j.phrs.2011.01.003.

Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Совершенствование методов диагностики, терапии и оперативного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) позволяет в большинстве случаев достигнуть полного излечения. Сведения о выживаемости больных ХТЭЛГ достаточно противоречивы, и в первую очередь они обусловлены доступностью лечения. На территории РФ крайне мало специализированных экспертных центров, где имеется большой опыт в выполнении тромбэндартерэктомии и баллонных ангиопластик легочных артерий. В то же время специфическая медикаментозная терапия до недавнего времени была недоступна для большинства пациентов ввиду высокой стоимости. Представленный клинический случай демонстрирует современные возможности лечения неоперабельных пациентов с резидуальной ХТЭЛГ методом радиочастотной абляции легочных артерий.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, радиочастотная абляция легочных артерий, система денервации Symplicity.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 24/09-2019

Рецензия получена 23/10-2019

Принята к публикации 30/10-2019



Для цитирования: Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К. Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):121–125

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-121-125



A clinical case of radiofrequency pulmonary artery denervation for treatment of a patient with residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Improving the methods of diagnosis, therapy and surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) provides a complete cure in most cases. Data on the survival of CTEPH patients is contradictory, and primarily due to the treatment availability. In Russian Federation there are few experienced centers performing thromboendarterectomy and balloon pulmonary angioplasty. Until recently, specific drug therapy was not available for most patients because of its high cost. The presented clinical case demonstrates modern opportunities of treatment of inoperable patients with residual CTEPH by the method of pulmonary artery denervation using a radiofrequency ablation.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, radiofrequency pulmonary artery denervation, Symplicity renal denervation system.

Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006.

Received 24/09-2019

Revision Received 23/10-2019

Accepted 30/10-2019

For citation: Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. A clinical case of radiofrequency pulmonary artery denervation for treatment of a patient with residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):121–125. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-121-125

Conflicts of Interest: nothing to declare.

ЖНВП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, СНС — симпатическая нервная система, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЭЛА — тромбоэмболия ЛА, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dfeshchenko@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 330-38-33

[Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., с.н.с., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2602-5006].

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является следствием серии патологических событий, включающих в себя обструкцию артериального русла тромбоэмболическим материалом, вторичный тромбоз *in situ* в непораженных участках, иммунную реакцию с активацией синтеза провоспалительных цитокинов и дистальную ангиопатию. Это относительно редкое заболевание, вероятность возникновения которого после эпизода острой тромбоэмболии не превышает 10% [1]. Однако существует предположение, что распространенность ХТЭЛГ значительно шире, т.к. у 30-50% больных отсутствуют тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе [2, 3]. Медикаментозная терапия имеет ограниченную эффективность, и не влияет на отдаленный прогноз. Хирургическое лечение в виде тромбэндартерэктомии из легочной артерии (ЛА) является методом выбора при проксимальном типе поражения с вовлечением крупных артерий, и имеет наивысший класс рекомендаций [1]. Однако ~1/3 пациентов с ХТЭЛГ считаются неоперабельными в виду диффузного дистального поражения и коморбидности. Не менее важное значение имеет и тот факт, что в 30% случаев при успешно проведенном хирургическом лечении в послеоперационном периоде сохраняется резидуальная легочная гипертензия (ЛГ), значимо ухудшающая отдаленный прогноз [4].

В качестве малоинвазивного хирургического лечения была предложена баллонная ангиопластика. Этот метод эффективен и безопасен, если выполняется в экспертных центрах¹, специализирующихся на лечении ЛГ. Однако, как и в случае с открытой хирургией, не лишен недостатков, в первую очередь, имеются высокие риски реперфузионного отека легочной ткани при реканализации пораженных сегментов, механизм которого остается не до конца ясным.

С целью снижения риска реперфузионного отека легких баллонную ангиопластику проводят в несколько этапов на протяжении нескольких нед. Один этап ограничивается вмешательством в пределах не более 2 легочных сегментов.

Последние несколько лет пристальное внимание ученых и клиницистов направлено на исследование нового малоинвазивного метода эндоваскулярной денервации ЛА, т.к. с помощью микронефрографии у больных ЛГ удалось зарегистрировать

¹ Экспертным центром по лечению легочной гипертензии являются центры, которые в своем штате имеют мультидисциплинарную команду, состоящую из кардиолога, пульмонолога, радиолога, специалиста по психосоциальной поддержке и оказывающую медицинскую помощь в круглосуточном режиме. Экспертный центр должен наблюдать, как минимум, 50 пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) или ХТЭЛГ и получать, как минимум, два новых обращения в месяц с подтвержденной ЛАГ или ХТЭЛГ [1].

повышенную активность симпатической нервной системы (СНС) — симпатикотонию [5]. В ходе анатомогистологических исследований было обнаружено, что в области бифуркации легочного ствола концентрируется большое количество барорецепторов и паравазальных вегетативных ганглиев [6, 7]. При постоянном повышении давления в ЛА импульсы, идущие от барорецепторов по нервным волокнам, активируют центры СНС, и, как следствие, центральный отдел СНС находится в состоянии постоянного возбуждения, и посылает импульсы к периферическим сосудам. Увеличение активности прессорного отдела вызывает повышение периферического сосудистого тонуса и дальнейшее увеличение легочного давления. Проведение денервации бифуркации легочного ствола приводит к разобщению патологического рефлекторного круга. Первые эксперименты проводили на животных с использованием открытой хирургической операции. Учитывая высокие операционные риски, развитие денервации было приостановлено. И только с появлением новых методов физического воздействия и технологий малоинвазивного вмешательства метод получил второе развитие.

Обнадеживающие результаты на моделях ЛГ у животных, а также отсутствие периоперационных осложнений, создали предпосылки к началу использования радиочастотной денервации у пациентов с ЛГ [8]. В нерандомизированном клиническом исследовании у 66 пациентов с различными вариантами ЛГ (9 из которых были с неоперабельной ХТЭЛГ) впервые выполнили радиочастотную абляцию специально созданным для этой операции катетером и генератором, продемонстрировав положительный эффект этого воздействия на снижение уровня давления в ЛА и проявлений сердечной недостаточности, увеличение толерантности к физическим нагрузкам [9].

Представляем клинический случай эффективного лечения резидуальной ХТЭЛГ после ранее проведенной операции тромбэндартерэктомии из ЛА методом радиочастотной абляции с использованием системы денервации Symplicity (Medtronic, USA).

Клинический случай

Пациентка 50 лет с жалобами на прогрессирующую одышку (13 баллов по шкале Борга) и чувство нехватки воздуха, неполноценности вдоха при физической нагрузке, с резкими эпизодами удушья в ночные часы была госпитализирована в стационар ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

За 3 года до госпитализации во время длительного трансатлантического перелета возник эпизод потери сознания с последующей нарастающей по интенсивности одышкой, после приземления была госпитализирована в клинику Нью-Йорка

с диагнозом “массивная ТЭЛА”. Несмотря на проведенное лечение, в течение года сохранялась высокая ЛГ по данным эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Учитывая благоприятную для хирургического вмешательства анатомию и локализацию тромботического поражения в крупных легочных ветвях, пациентке была выполнена тромбэндартерэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Был рекомендован прием антикоагулянтной терапии. Через полгода после вмешательства пациентка при регулярных физических нагрузках стала отмечать эпизоды потемнения в глазах с одышкой, чувством “неполноты дыхания”, проявляющихся при подъеме по лестнице на второй лестничный проем. За год до нынешней госпитализации в связи с прогрессированием одышки была госпитализирована в стационар городской больницы г. Москвы. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием данных за острую ТЭЛА не получено, при этом описаны тромботические массы в субсегментарных ветвях с двух сторон. По результатам дуплексного сканирования вен: посттромбофлебитический синдром с тромбозом глубоких вен голени в стадии реканализации без флотации. По данным эхокардиографии зарегистрировано повышение систолического давления в ЛА до 70 мм рт.ст., значимой клапанной патологии и дисфункции левого желудочка не выявлено. Проведен анализ крови на тромбофилические мутации, диагностирована полигенная тромбофилия. Выписана в стабильном состоянии на терапии — ривароксабан 20 мг, силденафил 50 мг. Через полгода прием силденафила был прекращен в связи с ортостатической гипотензией, продолжен прием ривароксабана. Толерантность к нагрузкам была низкой: пройденное расстояние по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) составило 270 метров (таблица 1). В ходе КПОС был подтвержден диагноз прекапиллярной ЛГ (таблица 2). При планарной полипозиционной сцинтиграфии легких отмечалось диффузное снижение суммарной перфузии в проекции нижних сегментов с обеих сторон; локальные дефекты перфузии в проекции язычковых сегментов слева и заднего сегмента (верхней доли) справа. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона — 370 пг/мл. Пациентке была выполнена радиочастотная абляция ЛА с целью снижения степени ЛГ.

Вмешательство проводилось в катетеризационной лаборатории под флюороскопическим контролем с периодическими инъекциями контрастного вещества в случаи трудностей при навигации. На протяжении всей операции пациентка находилась под внутривенной седацией. Под местной анестезией выполнена пункция и установка двух интродьюсеров 6Fg и 8Fg в правую бедренную вену. Выбор двух доступов продиктован необходимостью непрерывного контроля давления в ЛА посредством катетера Сван-Ганца во время абляции. После пункции вены был введен гепарин из расчета 100 Ед/кг с достижением значения активированного времени свертывания >250 сек. Далее с помощью левого диагностического катетера JL4.0 в дистальные отделы легочного русла заведен длинный (260 см) диагностический (0,035 дюйма) проводник. По этому проводнику до уровня бифуркации был подведен проводниковый катетер JR4.0 8 Fg, внутренний просвет которого соответствует внешнему диаметру абляционного катетера системы денервации Symlicity (Flex®; Medtronic). Следующим этапом выполнена ангиография легочного ствола с целью оценки его анатомии, определения зоны предполагаемого вмешательства. На расстоянии 2 мм от устья правой и левой ЛА под адвентицией пролегают основные нервные волокна СНС — мишени для последующих абляций. Было выполнено в общей сложности 22 эффективных абляционных воздействия по периметру каждой ЛА (рисунки 1, 2). Генератор Symplicity имеет уже предустановленные параметры абляции (максимальная мощность 10 Вт, температура >50° С и продолжительность 120 сек) и алгоритм обратной связи, сигнализирующий оператора в случае неплотного контакта катетера с сосудистой стенкой или превышения допустимой температуры, после чего воздействие прекращается (рисунок 3). При мониторинге давления в ЛА было зафиксировано снижение среднего давления на 10 мм рт.ст., что означало достижение критерия эффективности операции. Пациентка была выпи-

Таблица 1

Результаты ТШХ

Период	Расстояние, м
До операции	270
Через 6 мес.	330
Через 12 мес.	350

Таблица 2

Результаты КПОС до и после радиочастотной абляции ЛА

Показатель	До операции	После операции	Через 12 мес.
Среднее давление в легочном стволе, мм рт.ст.	39	29	28
Среднее давление в правом желудочке, мм рт.ст.	34	27	27
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	7,5	3,8	3,5



Рис. 1 Абляционный катетер подведен к нижней стенке левой ЛА на проводниковом катетере. После достижения плотного контакта с сосудистой стенкой проводится радиочастотная абляция левой ЛА, отступая 2 мм от устья.

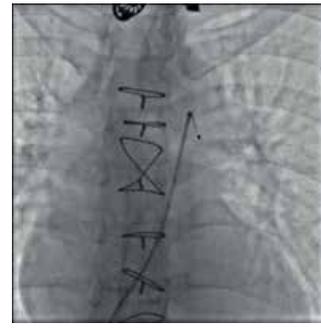


Рис. 2 Абляционный катетер подведен к нижней стенке правой ЛА на проводниковом катетере. После достижения плотного контакта с сосудистой стенкой проводится радиочастотная абляция правой ЛА, отступая 2 мм от устья.



Рис. 3 Параметры абляции.

сана через 3 дня. Послеоперационный период протекал без осложнений. Чтобы оценить влияние радиочастотной абляции на легочное давление в отдаленном периоде (через 12 мес.) выполнена повторная КПОС. Результаты представлены в таблице 2. На протяжении всего периода наблюдения больная отмечала улучшение общего самочувствия, увеличение объема физической активности без одышки. Достигнутое клиническое улучшение соответствовало положительным результатам функциональных ТШХ и снижению давления в правых камерах сердца и ЛА.

Заключение

Совершенствование методов диагностики, терапии и оперативного лечения ХТЭЛГ позволяет в большинстве случаев достигнуть полного излечения. Сведения о выживаемости больных ХТЭЛГ достаточно противоречивы, и в первую очередь они обусловлены доступностью лечения. На территории РФ крайне мало специализированных экспертных центров, где имеется большой опыт в выполнении тромбэндартерэктомий и баллонных ангиопластик ЛА. В то же время специфическая медикаментозная терапия до недавнего времени была не доступна для большинства пациентов ввиду высокой стоимости. Единственный препарат с доказанной эффективностью при неоперабельной

ХТЭЛГ — стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Стоимость годового курса препарата превышает 1 млн рублей. Только в 2019г этот препарат был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения.

Представленный клинический случай демонстрирует современные возможности лечения неоперабельных пациентов с резидуальной ХТЭЛГ методом радиочастотной абляции ЛА. Изменения ЛА у больных ХТЭЛГ происходят как на проксимальном, так и дистальном уровнях. Характер изменений на дистальном уровне схож с изменениями, происходящими при первичной ЛГ. Утолщение сосудистой стенки резистивных артериол является реакцией на повышенное давление в малом круге кровообращения. В данном случае пациентке с помощью тромбэндартерэктомии удалось полностью удалить тромботические массы из крупных легочных стволов, однако при этом оставались изменения в микроциркуляторном русле, не позволяющие достигнуть полноценного результата от оперативного лечения. Пациентке в экспертном центре был рекомендован прием риоцигуата, от которого она вынуждена была отказаться из-за финансовых ограничений (на тот момент препарат не входил в перечень ЖНВЛП). В качестве альтернативного и единственно доступного варианта лечения пациентке был предложен метод радиочастотной абляции ЛА. После циркулярной двусторонней абляции устьев правой и левой ЛА на операционном столе удалось достигнуть снижения среднего давления в ЛА на 10 мм рт.ст., что свидетельствовало о наличии вазоспазма как обратимого компонента повышенного сосудистого сопротивления вследствие симпатикотонии. Положительный клинический результат и достигнутые изменения гемодинамических параметров малого круга кровообращения сохранялись в течение 1 года наблюдения при отсутствии изменений в медикаментозной терапии, что, вероятнее всего, обусловлено замедлением процессов ремоделирования

дистального сосудистого русла. Таким образом, метод радиочастотной абляции ЛА продемонстрировал свою безопасность и эффективность.

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

Литература/References

1. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Lang IM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565.
3. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31. doi:10.1183/09031936.00087608.
4. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7. doi:10.1164/rccm.200712-1841OC.
5. Bhama-Ariza P, Keogh AM, Muller DW. Percutaneous interventional therapies for the treatment of patients with severe pulmonary hypertension. *JACC*. 2014;63:611-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.022.
6. Verity MA, Bevan JA. Fine structural study of the terminal effector plexus, neuromuscular and intermuscular relationships in the pulmonary artery. *J Anat*. 1968;103(1):49-63.
7. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):785-802.
8. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269-76. doi:10.4244/EIJV9I2A43.
9. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002837. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.

Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов?

Шарыкин А. С.^{1,2,3}, Бадтиева В. А.^{2,4}, Трунина И. И.^{1,3}, Османов И. М.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы. Москва; ³ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы. Москва; ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Исследования по развитию фиброза миокарда являются новым направлением в спортивной медицине. Многочисленные данные свидетельствуют о формировании гипертрофии миокарда, как естественной реакции сердечной мышцы в ответ на систематические физические нагрузки, в то время как появление фиброза у этого контингента не вполне объяснимо. Современные методы визуализации, в т.ч. магнитно-резонансная томография, позволяют выявлять различные варианты фиброза миокарда на субклиническом этапе. В статье рассматриваются различные варианты ремоделирования миокарда и формирования фиброза в зависимости от вида физической нагрузки, механизмы развития последнего, а также методы ранней диагностики, применимые в педиатрической практике. Представлена дифференциальная диагностика ряда патологических состояний, сопровождающихся фиброзом миокарда и возможные направления терапии.

Ключевые слова: фиброз миокарда, гипертрофия левого желудочка, спорт, магнитно-резонансная томография, кардиомиопатии, дети, диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 11/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 20/06-2019



Для цитирования: Шарыкин А. С., Бадтиева В. А., Трунина И. И., Османов И. М. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):126–135

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135



Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes?

Sharykin A. S.^{1,2,3}, Badtieva V. A.^{2,4}, Trunina I. I.^{1,3}, Osmanov I. M.^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²Moscow Centre for Research & Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. Moscow; ³Bashlyayeva Children City Clinical Hospital. Moscow; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Studies on the myocardial fibrosis are a new direction in sports medicine. Much data indicate the formation of myocardial hypertrophy, as a natural myocardial response to systematic physical activity, while the fibrosis development in this category of people is not entirely explainable. Modern imaging methods, including magnetic resonance imaging, make it possible to identify different variants of subclinical myocardial fibrosis. The article discusses variants of myocardial remodeling and fibrosis formation, depending on the type of physical activity, its mechanisms, as well as early diagnosis methods applicable in pediatrics. Differential diagnosis of pathological conditions accompanied by myocardial fibrosis and possible treatment strategies are presented.

Key words: myocardial fibrosis, left ventricular hypertrophy, sports, magnetic resonance imaging, cardiomyopathy, children, diagnosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Sharykin A. S. ORCID: 0000-0002-5378-7316, Badtieva V. A. ORCID: 0000-0003-4291-679X, Trunina I. I., Osmanov I. M. ORCID: 0000-0003-3181-9601.

Received 11/05-2019

Revision Received 10/06-2019

Accepted 20/06-2019

For citation: Sharykin A. S., Badtieva V. A., Trunina I. I., Osmanov I. M. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):126–135. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксные металлопротеиназы, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, ECV — измерения внеклеточного объема.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: itrulina@mail.ru

Тел.: +7 (926) 223-34-31

[Шарыкин А. С. — 'д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ²врач-детский кардиолог, ³врач-детский кардиолог, ORCID: 0000-0002-5378-7316, Бадтиева В. А. — 'д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. филиалом № 1, ⁴профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, ORCID: 0000-0003-4291-679X, Трунина И. И. — 'д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ²зав. отделением кардиологии, врач-детский кардиолог, ORCID: 0000-0001-9627-2833, Османов И. М. — 'д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина, ³главный врач, ORCID: 0000-0003-3181-9601].

Систематические спортивные нагрузки приводят к гипертрофии сердца и его ремоделированию. Однако остается неясным, почему для одних спортсменов гипертрофия миокарда является благоприятным фактором, способствующим профессиональным достижениям, а у других сопровождается рядом осложнений. Развитие методов визуализации миокарда, особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило выявлять его новые характеристики, в частности, наличие фиброзных изменений. Этот феномен изучался и изучается в основном на пациентах с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), однако появляются работы, свидетельствующие о наличии фиброза миокарда у, казалось бы, наиболее здоровых людей — спортсменов. Целью настоящего сообщения является обзор информации, относящейся к этой области медицины.

Изменения сердца в ответ на систематические физические нагрузки (ФН)

Как известно, существуют два основных вида ФН: динамическая и статическая. Динамические нагрузки характеризуются длительными и непрерывными ритмичными изменениями длины мышечных волокон, с активными движениями в суставах, что приводит к относительно небольшому внутримышечному напряжению. Для таких нагрузок характерен преимущественно аэробный метаболизм в мышечной ткани; обычно им соответствуют тренировки на выносливость (endurance activity). Для обеспечения адекватной доставки кислорода к работающим мышцам необходимо повышение сердечного выброса, что приводит к перегрузке сердца объемом и, как правило, — к эксцентрической гипертрофии.

При статическом типе ФН изменения длины мышечных волокон и объем движений в суставах минимальны, но имеется значительное внутримышечное напряжение, а метаболизм в мышцах преимущественно анаэробный. Сокращения больших групп мышц в подобном режиме затрудняют прохождение крови через мелкие сосуды, что создает значительное периферическое сосудистое сопротивление. Таким образом, статическая нагрузка сопровождается сравнительно незначительным повышением потребления кислорода и сердечного выброса, но резко увеличиваются систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД), что приводит к перегрузке сердца сопротивлением и его концентрической гипертрофии.

Оба вида нагрузок фактически присутствуют в большинстве видов спорта, однако различные спортивные дисциплины сопровождаются все же разными вариантами увеличения камер и/или массы миокарда. Преимущественное направление ремоделирования сердца — в виде эксцентрической гипертрофии, концентрической гипертрофии или

концентрического ремоделирования, определяют с помощью оценки соотношения толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и его объема (рисунок 1).

Такая классификация широко используется при оценке состояния сердца у спортсменов, а также у пациентов с ССЗ. К примеру, аортальный стеноз обычно приводит к концентрической, а аортальная и митральная регургитация — к эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Артериальная гипертензия (АГ) характеризуется наличием обоих вариантов. Генетически детерминированные кардиомиопатии также имеют соответствующие фенотипы. Сходные механизмы развития гипертрофии миокарда позволяют изучать и сравнивать их последствия у таких пациентов и профессиональных спортсменов.

Известны нормальные референсные значения массы миокарда ЛЖ и относительной толщины его стенки (ОТС) для обычной популяции [1] (рисунок 1). Однако границы допустимых изменений у спортсменов четко не определены. Это связано с одной стороны, с более крупными габаритами спортсменов, а с другой — с затруднениями в трактовке физиологичности происходящей у них перестройки миокарда. В то же время, оценка морфологического состояния сердца является одной из важных составляющих медицинского обследования спортсменов, т.к. величина потребления кислорода самим сердцем зависит от его размеров, длительности и тяжести выполняемой работы и может нарушаться в определенных условиях.

Относительная толщина стенки $\geq 0,42$	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия
	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия
$\leq 0,42$	≤ 95 (ж) ≤ 115 (м) Нормальный	> 95 (ж) > 115 (м) Увеличенный
	Индекс массы миокарда (г/м ²)	

Рис. 1 Схема оценки ремоделирования ЛЖ. Спортсмены с нормальной массой ЛЖ могут иметь нормальную геометрию (ОТС $\leq 0,42$) или концентрическое ремоделирование (ОТС $> 0,42$). У спортсменов с увеличенной массой ЛЖ можно наблюдать концентрическую (ОТС $> 0,42$) или эксцентрическую (ОТС $\leq 0,42$) гипертрофию.

Дополнительные представления о последствиях выраженных нагрузок для сердца оказалось возможным получить с началом изучения фиброза миокарда.

Частота и генез фиброза миокарда

Сердечная ткань состоит из кардиомиоцитов (КМЦ) и интерстициального пространства (межклеточного матрикса), активно взаимодействующих между собой. Внеклеточный матрикс является метаболически активной сетью преимущественно коллагеновых волокон и фибробластов различного фенотипа. В физиологических условиях сеть является необходимой структурой в поддержании формы, размера и функции желудочков; с ее помощью реализуются сокращения сердца. Эта сеть регулирует продукцию внеклеточного матрикса, гипертрофию и пролиферацию КМЦ в ответ на механические, химические и электрические стимулы, в ней активируются фиброзные и воспалительные процессы.

Основная функция в поддержании внеклеточного матрикса принадлежит фибробластам, регулирующим синтез и деградацию коллагена [2, 3]. Синтезу коллагена способствуют профиброгенные факторы роста, наиболее известные из которых — трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и ангиотензин II. В ответ на стимуляцию ангиотензином (и альдостероном) макрофаги экспрессируют галектин-3, который является мощным стимулом пролиферации фибробластов и выработки избыточного количества коллагена. Стимулятором фибробластов является также механическое растяжение предсердий и ряд биологически активных веществ, образующихся при активации иммунной системы вследствие окислительного стресса. Деградация коллагена осуществляется набором матриксных металлопротеиназ (ММП).

Для практической медицины наибольший интерес представляет патологический фиброз миокарда, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. Причиной повышенного фиброгенеза являются различные наследственные и приобретенные заболевания. Фиброзная ткань развивается в основном в ответ на повреждение сердечной мышцы вследствие коронарогенной ишемии, но это могут быть и перегрузки давлением при АГ, инфекция, воспаление или генетические отклонения.

При этом можно выделить три различных варианта аккумуляции коллагена [4]:

— заместительный фиброз (локальный), при котором происходит замещение погибших КМЦ с формированием рубцов. Подобный процесс может быть острым либо хроническим. Процесс необратим, и сократительная способность миокарда не может быть восстановлена ни путем реваскуляризации, ни с помощью элиминации пускового фактора,

— реактивный интерстициальный фиброз (диффузный), который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток. Реактивный фиброз возможен при увеличении нагрузки объемом или давлением (при АГ, аортальном стенозе/регургитации, наличии дефектов перегородок), хронической ишемии, гипергликемии или старения. Такой вариант ремоделирования миокарда обратим при условии элиминации провоцирующего фактора или эффективно подобранной медикаментозной терапии,

— инфильтративный интерстициальный фиброз — ассоциирован с инфильтративными заболеваниями, такими, как амилоидоз или болезнь Фабри.

Первые два варианта фиброза наиболее распространены. Их можно наблюдать после перенесенного инфаркта миокарда, однако диффузный фиброз больше характерен для хронических заболеваний сердца. Для данного варианта характерен избыток коллагена I типа — волокон большого диаметра с большим количеством поперечных сшивок, в отличие от коллагена III типа — волокон малого диаметра с минимальным количеством сшивок.

Развитие фиброза ишемического генеза имеет определенные клинические особенности. При небольшой ишемии в первую очередь страдают эндокардиальные слои миокарда, питание которых наиболее проблематично. При увеличении ишемии в патологический процесс вовлекается вся стенка сердечной мышцы и развивается трансмуральный инфаркт. Таким образом, при МРТ постишемические изменения выглядят как участки повышенной интенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и располагающиеся в бассейне соответствующей коронарной артерии.

По всей вероятности, первое сообщение о фиброзе у спортсмена с коронарной патологией появилось в 1983г [5]. Последующие наблюдения за элитными спортсменами показали, что диффузный фиброз миокарда регистрируется у них в 4,6 раза чаще по сравнению с контрольными группами, может присутствовать при нормальных коронарных артериях, и занимать до 10% от объема сердечной мышцы [6]. В отдельных спортивных популяциях частота фиброза доходит до 50% [7], особенно у лиц с большими и длительными объемами нагрузок на выносливость. Подобные изменения могут не нарушать глобальную функцию миокарда, однако в фиброзно-модифицированных областях имеется региональная дисфункция, проявляющаяся в изменении напряжения и продольного градиента в миокарде, а конечно-диастолический объем и ОТС ЛЖ в таких случаях достоверно выше, чем у спортсменов без фиброза. Фиброз чаще обнаруживают при гипертрофии миокарда, т.к. последняя нередко сочетается с апоптозом и некрозом миоцитов, потеря последних

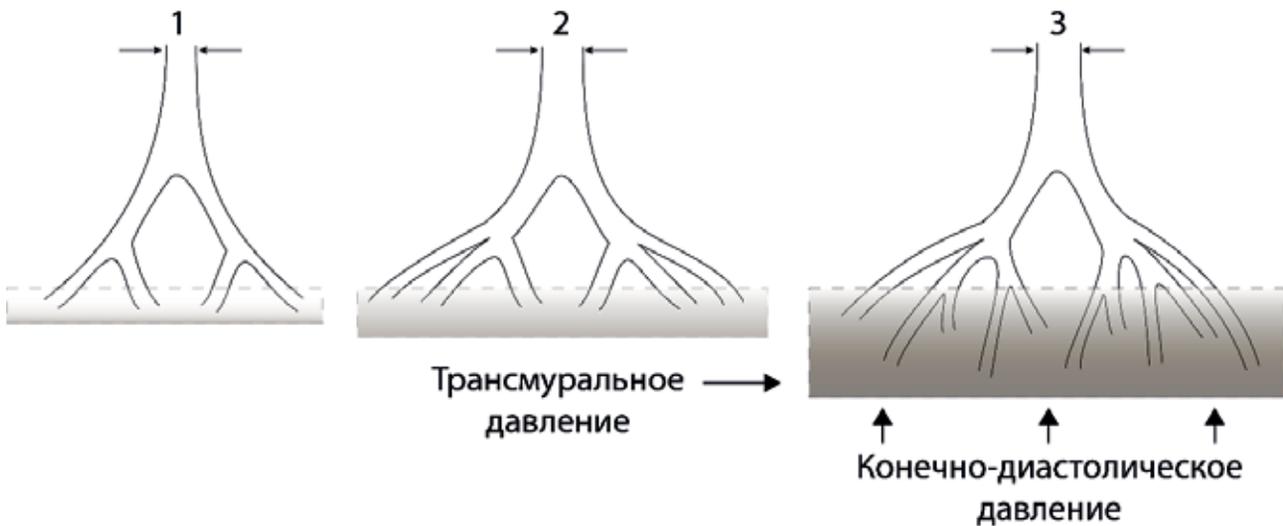


Рис. 2 Схема коронарного кровоснабжения в нормальном сердце (1), при умеренной (2) и выраженной (3) гипертрофии миокарда. В нормальных условиях проходное сечение основной коронарной артерии (обозначено стрелками) соответствует суммарной площади коронарного русла в ее бассейне. При умеренной гипертрофии развитие коллатералей сочетается с максимально доступной дилатацией магистральной коронарной артерии. При выраженной гипертрофии суммарная площадь мелких коронарных артерий может превосходить площадь сечения магистральной артерии, что приводит к относительной ишемии миокарда, особенно в условиях повышенного трансмурального и конечно-диастолического давления.

компенсируется избыточным отложением коллагена и накоплением фибробластов.

Основным механизмом развития фиброза у спортсменов так же, как и у обычных кардиологических пациентов считается ишемия. Однако при этом на первом месте находится не коронарный атеросклероз, а следующие особенности функционирования спортивного сердца [8-10]:

- Сердце часто работает в условиях тахикардии, что приводит к укорочению диастолической паузы, во время которой осуществляется коронарный кровоток.

- При гипертрофии КМЦ увеличивается их поверхность и расстояние, на которое должна происходить диффузия кислорода из прилегающих капилляров, а плотность капилляров на единицу миокарда снижается.

- Ангиогенез в миокарде наиболее интенсивен в острой фазе развивающейся гипертрофии и становится недостаточным в развитой фазе.

- Энергичные сокращения гипертрофированного миокарда сопровождаются повышенным интрамуральным градиентом давления, что приводит к сдавливанию и некрозам мелких коронарных артерий.

- Основные коронарные артерии имеют диаметр, который по достижении определенного возраста больше не увеличивается. Таким образом, даже если происходит формирование новых капилляров, они могут быть не обеспечены достаточным объемным кровотоком из проксимальных сосудов (рисунок 2).

Имеются также наблюдения, что при длительных и интенсивных нагрузках на выносливость

повышается уровень тропонина и других биомаркеров в крови, что свидетельствует о возможном повреждении “сдавливаемых” КМЦ, деформации желудочков, или повышении проницаемости клеточных мембран [11-13]. Такие повторные микро-травмы рано или поздно способны привести к распространенным соединительнотканым изменениям в сердечной мышце.

Еще одним механизмом, приводящим к ишемии, некрозу и фиброзу, может быть повышенный уровень катехоламинов и коронарный вазоспазм [14, 15].

Излишне также напоминать, что во время физических упражнений АД находится на значительно более высоком уровне, чем в повседневных обстоятельствах, а АГ у спортсменов не является редкостью, что в совокупности способствует образованию фиброза.

Диагностика фиброза

Возможны следующие варианты диагностики фиброза миокарда.

- Эндомиокардиальная биопсия с определением объемных фракций коллагена I и III типов, а также их отношения. Данная методика до недавнего времени являлась “золотым стандартом”, однако в связи с внедрением методов визуализации миокарда потеряла свое значение. Ее недостатками являются опасности, присущие инвазивным процедурам, а также то, что вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде анализ может не отражать истинную степень распространения фиброза.

- Биомаркеры синтеза и распада коллагена в крови. Количественная оценка синтеза коллагена

основана на том факте, что фибробласты синтезируют проколлаген, который затем встраивается в фибриллы в виде коллагена I, освобождаясь от концевых фрагментов PINP и PICP [16]. По их уровню в крови можно судить об интенсивности формирования соединительной ткани. Для синтеза коллагена III подобные маркеры изучены слабо. Следует также отметить, что диагностическая ценность этих маркеров существенно меняется в зависимости от заболевания: сердечная недостаточность при патологии коронарных артерий, гипертрофической (ГКМП) или дилатационной (ДКМП) кардиомиопатии, гипертонической болезни [17]. Их концентрация в крови становится вариабельной и при нарушениях метаболизма или дисфункции печени.

Теоретически возможен анализ распада коллагена, который основан на определении его крупных (телопептиды) и мелких (матрикины) фрагментов, также попадающих в кровь. Однако процесс разрушения под влиянием ММП происходит в различном темпе, в результате чего конечные продукты в отдельных биохимических реакциях образуются с разной скоростью, и рассчитать их точное соотношение с количеством разрушенного коллагена не представляется возможным.

Известны попытки анализа уровня ММП, тканевого ингибитора ММП и некоторых других маркеров [18]. Набор показателей, подлежащих исследованиям, постоянно дополняется и совершенствуется, однако их роль в оценке фиброза миокарда пока доказана только в эксперименте, и широкого применения в клинической практике они не находят.

- Ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковое исследование диастолической функции сердца (например, по скорости трансмитрального кровотока в фазы раннего и позднего наполнения или с помощью тканевой доплерографии) позволяет косвенно оценить степень изменения миокарда. Факт наличия фиброза и его плотность в определенных отделах сердца можно подтвердить денситометрическими способами, однако они не позволяют оценить его количественно [19, 20]. Кроме того, измерения, как правило, ограничиваются переднесептальными и задними сегментами сердца в парастернальной плоскости, т.к. в других проекциях растет вариабельность сигнала.

Следует помнить, что нежизнеспособный миокард, который замещается фиброзной тканью отличается не только снижением диастолической функции, но и не способен к усилению сократительной способности в ответ на увеличение степени нагрузки, что особенно репрезентативно при проведении стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) с добутамином или ФН. Нагрузочные тесты нашли широкое применение не только в спортивной медицине, но и в диагностике коронарной ишемии у детей с врожденными пороками сердца: аномальное отхождение

левой коронарной артерии от ствола легочной артерии, после операции артериального переключения, и перенесших болезнь Кавасаки [4].

- МРТ — с помощью T1 и T2-взвешенных (T2-нативные, T1 — после введения контраста) изображений и измерения внеклеточного объема (ECV), который коррелирует с объемной фракцией коллагена. Время, при котором 63% интенсивности сигнала восстанавливают направление магнитных моментов атомов водорода к первоначальным направлениям, называется T1- время продольной релаксации. Оно изменяется от одного типа ткани к другому и используется в МРТ, чтобы отличить нормальные и патологические ткани (у КМЦ, клеток крови и фиброзной ткани T1-время продольной релаксации разное). Исследование свидетельствует о нарушении нормальной структуры миокарда и позволяет обнаруживать наличие фиброза как причины клинической симптоматики при заболеваниях, таких как КМП и других, сопровождающихся сердечной недостаточностью (СН). Кроме того, визуализация нарушенной структуры миокарда позволяет уточнить, к примеру, зоны для аблации при нарушениях ритма сердца. Успех исследования зависит не только от современного качественного изображения, но и от программных достижений в его обработке и анализе. МРТ — единственный неинвазивный способ раннего выявления зон фиброза миокарда при сохраненной функции ЛЖ, оценки площади его распространения, а также прогнозирования течения заболевания, который в педиатрической практике является методом выбора среди прочих [21].

- МРТ с анализом отсроченного контрастирования миокарда препаратом на основе солей гадолиния. С момента первого описания в 2001г контрастное исследование стало важным шагом для количественной оценки фиброза как в желудочках, так и в предсердиях [22-26]. Контраст по-разному накапливается и вымывается из интерстициального пространства нормального и структурно измененного миокарда: из неизмененного — “нормального” миокарда быстрее, из фиброзно измененного медленнее. При этом неизмененный — “нормальный” — миокард через 7-20 мин после введения контрастного препарата выглядит черным, а структурно измененный — светлым. Однако количественное определение фиброза данным методом не всегда является точным при наличии диффузного фиброза. В связи с этим рассчитывают величину внеклеточного объема, который в отсутствие отека миокарда или амилоидоза коррелирует с объемной долей коллагена и является биомаркером фиброза миокарда.

ECV определяют путем совмещения пиксельных карт определения T1 до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита и рассчитывают по формуле:

$ECV = \Delta R1 \text{ миокарда} / \Delta R1 \text{ крови} \cdot (1 - \text{гематокрит})$, где $R1 = 1/T1$. Гематокрит следует определять непосредственно в день исследования.

К ограничениям методики относится то, что контраст не является фибро-специфическим. Его позднее накопление зависит от кинетики поступления/выхода контраста в экстрацеллюлярный матрикс. Этот объем обычно увеличен при фиброзе, но также возрастает при воспалении или отеке [27]. Введение препаратов гадолиния противопоказано пациентам с нарушением функции почек из-за риска развития фиброза паренхимы почек. Высокая стоимость исследования, его длительность и потребность в анестезиологическом пособии являются факторами, ограничивающими внедрение методики в рутинную практику.

- Сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc пептидами, связывающимися с активированными фибробластами [28].

- Позитронно-эмиссионная томография может быть рекомендована для оценки коронарной перфузии и метаболической активности миокарда. При замещении миоцитов фиброзной тканью нарушаются оба процесса. Однако этот метод имеет низкую чувствительность при диагностике интерстициального фиброза. Высокая стоимость исследования, неизбежность облучения при его выполнении и неясные отдаленные последствия его проведения в детской популяции являются существенными ограничительными факторами использования позитронно-эмиссионной томографии при диагностике фиброза [4].

Дифференциальная диагностика с другими патологиями, сопровождающимися фиброзом миокарда

Визуализирующие методы оценки фиброза миокарда наиболее точны, однако значительно дороже остальных. Тем не менее, они применяются все шире, в т.ч. при дифференциальной диагностике “спортивного” фиброза с рядом других патологий. По данным МРТ в спортивном сердце фиброз характеризуется значительной вариабельностью по локализации, распространенности и объему. Наиболее часто он располагается в межжелудочковой перегородке и правом желудочке (ПЖ), и имеет неспецифический паттерн [29]. Ремоделирование сердца у спортсменов чаще всего приходится дифференцировать с различными КМП, основные из которых приведены ниже.

ГКМП. Наиболее изученной КМП в спортивной популяции является ГКМП — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся развитием гипертрофии сердечной мышцы с дезорганизацией миоцитов, дисплазией интрамуральных коронарных артериол и фиброзом. Последний обнаруживают с помощью МРТ у 33-86% пациентов [30]. Для подтверждения диагноза используют также комбинации различных показателей — объемы желудочков, данные электрокардиографии, генетический анализ, семейный проявления заболевания и т.д.

ГКМП часто встречается среди спортсменов и опасна в аспекте внезапной смерти, систолической дисфункции желудочка и эпизодов желудочковой тахикардии. Предикторами этих осложнений являются как выраженность гипертрофии, так и степень распространенности фиброза в миокарде.

ДКМП характеризуется увеличением конечно-диастолического объема и сниженной систолической функцией желудочков. По мере проявления патологии КМЦ замещаются фиброзной тканью у ~57% пациентов с потерей до 20% миокардиальной массы. Ишемическая ДКМП характеризуется распространением преимущественно субэндокардиального фиброза, неишемическая — фокальным фиброзом в толще миокардиальной стенки. Подобная картина при спортивном ремоделировании не встречается.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется прогрессирующим фиброзом эндокарда, и приводит к нарушению диастолической функции сердца с развитием резистентной к лечению хронической СН. Из выделенных в классификации Всемирной организации здравоохранения двух форм РКМП, первая (миокардиальная), протекает с изолированным поражением миокарда аналогично таковому при ДКМП, вторая (эндомиокардиальная), характеризуется утолщением эндокарда и инфильтративными, некротическими и фиброзными изменениями в мышце сердца. Для спортсменов рестриктивная форма поражения миокарда не характерна.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). Большинство внезапных аритмий исходит из ПЖ. Часть из них сочетается со структурно нормальным сердцем и имеет благоприятный прогноз. Однако другие могут быть проявлением первичной КМП, которую называют АДПЖ. Ремоделирование ПЖ в сочетании с желудочковой тахикардией, исходящей из его выводного тракта, нередко встречается у любителей-марафонцев, однако наиболее часто — у атлетов высокого уровня, тренирующих супервыносливость. Характерно, что данная патология не исчезает при детренинге. Это может указывать на генетическую основу заболевания, которая реализуется при интенсивных постоянных упражнениях на выносливость. Основной задачей при обследовании таких пациентов является определение характера аритмии — идиопатической правожелудочковой или кардиопатической. Золотым стандартом служат показатели МРТ: у спортсменов объемы ЛЖ и ПЖ изменяются пропорционально, при АДПЖ — диспропорционально.

Некомпактный миокард ЛЖ относится к разновидности КМП, преимущественно дилатационного фенотипа. Изолированная некомпактность миокарда ЛЖ является следствием внутриутробной остановки процесса превращения первичного эмбрионального миокарда в компактный. В резуль-

Добавочные дифференциально-диагностические признаки фиброза при различных КМП, выявляемые при МРТ [34] с изменениями

КМП	Типичная картина фиброза при МРТ, позволяющая проводить дифференциальный диагноз со спортивным сердцем.
ГКМП	Классический фиброз расположен в месте соединения ПЖ и межжелудочковой перегородки; обычен для гипертрофированных сегментов.
Ишемическая ДКМП	Субэндокардиально распространяющийся трансмуральный фиброз, ограниченный территорией одной коронарной артерии.
Неишемическая ДКМП	Пятнистый, в середине толщи стенки — у 28%. Субэндокардиальный, неотличимый от ишемической КМП — у 13%.
АДПЖ	В отличие от спортивного сердца диспропорционально изменены ПЖ и ЛЖ.
Некомпактный миокард ЛЖ	Некомпактный миокард. У 55% пациентов выраженный фиброз, занимающий до 5% миокарда ЛЖ.
Миокардит	Наиболее часто фиброз локализуется эпикардиально в нижелатеральной стенке. В отличие от спортивного сердца имеются явные аритмии или сердцебиения, пре- и синкопе.

тате миокард характеризуется повышенной трабекулярностью и наличием глубоких межтрабекулярных пространств (лакун), сообщающихся с полостью желудочка. Большой слой некомпактного миокарда потенциально ведет к СН, тромбоэмболиям и злокачественным аритмиям. При изолированной некомпактности ЛЖ у ~55% пациентов выявляют фиброз, который занимает не <5% миокарда. Как правило, он локализуется во всех сегментах сердца, что свидетельствует о диффузной КМП, а не самостоятельной нозологической единице.

В то же время, существует похожая морфологическая картина — гипертрабекулярность желудочка, которая нередко встречается у темнокожих спортсменов и должна расцениваться как следствие адаптации сердца к нагрузкам. Различить эти два состояния обычно помогает МРТ.

Миокардит. Дилатацию ЛЖ при миокардите и спортивном сердце также можно дифференцировать с помощью МРТ, позволяющей увидеть особенности фиброза. При миокардитах в патологический процесс в первую очередь вовлекаются центральные отделы сердечной стенки, в результате чего гиперинтенсивный сигнал обнаруживают в толще миокарда. Фиброз носит пятнистый характер, локализуясь не столько субэндокардиально, сколько эпикардиально, особенно в области нижелатеральной стенки желудочка. Накопление гадолиния можно зарегистрировать рано, но его степень уменьшается по мере исчезновения симптомов.

Таким образом, отдавая должное ЭхоКГ как основному скрининговому и диагностическому исследованию в случаях кардиопатий, можно констатировать, что при диффузном характере заболевания или небольших участках фиброза возможности ЭхоКГ ограничены. Гораздо более точные характеристики изменений в миокарде можно получить с помощью МРТ, и они быстро совершенствуются. Сводные характеристики особенностей фиброза при каждой из перечисленных выше патологий приведены в таблице 1.

Означает ли это, что МРТ показана всем спортсменам с гипертрофией сердца? Данное исследование достаточно дорого, чтобы использовать его как скрининговое. Поэтому необходимы дополнительные указания на серьезные неблагоприятные изменения в сердечной мышце, наиболее частые из которых — желудочковые и наджелудочковые аритмии, особенно повторяющиеся, провоцируемые ФН, и причину которых нельзя установить другими методами, а также миокардит в анамнезе. Кроме того,стораживающим симптомом является стойкая инверсия зубца Т в левых грудных отведениях на ЭКГ.

Последствия фиброза миокарда

Доказано, что у пациентов с СН различной этиологии количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение его эластических свойств с развитием диастолической дисфункции, ухудшением сократимости с последующим формированием систолической дисфункции, развитием нарушений ритма сердца и вторичным ухудшением коронарного кровотока. Увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде на 3% по данным МРТ сопровождается 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [31]. А развитие фиброза в предсердиях ассоциируется с возникновением их фибрилляции (ФП) и значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [32].

Основным и, фактически, обязательным следствием фиброза является снижение растяжимости желудочков. Растяжимость ухудшается как за счет увеличения числа волокон коллагена, так и в результате нарушения его свойств. Например, к значительному увеличению жесткости миокарда приводит смена продольной направленности волокон на поперечную. Кроме того, в гипертрофированном миокарде уменьшается содержание “эластичного” коллагена III типа и увеличивается содержа-

ние “жесткого” коллагена I типа [33]. Помимо накопления коллагена нарушается транспорт ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда ЛЖ. При выраженной диастолической дисфункции желудочка нарушается заполнение его кровью в диастолу, что приводит к застойной объемной перегрузке предсердия и развитию венозного полнокровия в малом круге кровообращения. Клинически это проявляется диастолической СН, сопровождающей различные ССЗ. Однако и при их отсутствии повышенная экспрессия коллагена коррелирует со снижением толерантности к нагрузкам [34].

У спортсменов, как и у пациентов с ССЗ нарушается архитектура сердца, увеличивается его жесткость, теряется податливость, растет давление в левом предсердии (ЛП) с последующими нарушениями систолической и диастолической функций, а также снижением сердечного выброса [35, 36]. Данные процессы более ярко выражены в гипертрофированном ЛЖ, и похожи на случаи с ГКМП. Однако развитие фиброза возможно и в формально неувеличенном сердце, в связи с чем необходимы полноценные клинико-инструментальные исследования при подозрении на его наличие.

В целом, фиброз можно рассматривать как индикатор коронарного неблагополучия. Это подтверждают длительные наблюдения (21 ± 3 мес.) за практически здоровыми спортсменами, однако имеющими фиброз миокарда, выявленный ранее. В процессе наблюдения выяснилось, что у них достоверно чаще развивались состояния, требовавшие вмешательства на коронарных артериях, чем среди остальных лиц [37].

Частым следствием распространенного фиброза являются различные аритмии.

Проаритмические эффекты фиброза миокарда, особенно в межжелудочковой перегородке, находят объяснение в прямом блокировании атрио-вентрикулярного проведения, а также в различии электрофизиологических свойств КМЦ и фибробластов [38].

Желудочковые аритмии. Большая часть желудочковых аритмий бывает связана с АДПЖ [39], а прямую связь желудочковых аритмий с изолированным фиброзом желудочков установить не удастся. Было обнаружено наличие изолированного фиброза без сопутствующих аномалий сердца только в 1 случае из 40 обследованных с желудочковой экстрасистолией [40]. В то же время, имеются сообщения о связи левожелудочкового фиброза с ФП [18].

ФП. ФП может сопровождать некоторые сердечно-сосудистые состояния, наиболее часто — ишемическую болезнь сердца или гипертоническую болезнь, а также представлять изолированную форму. Интересно, что не установлено

взаимосвязей между выраженностью фиброза ЛП и такими традиционными ФР, как пол, возраст, индекс массы тела и курение [41]. Однако выраженность фиброзного поражения ЛП обычно коррелирует с наличием и степенью АГ, конечно-диастолическим объемом ЛП и отрицательно — с его фракцией выброса. Считается, что при приступах ФП может формироваться порочный круг: возникающее растяжение ЛП способствует дальнейшему формированию в нем зон фиброза. В основе этого патологического процесса может лежать свойство КМЦ и фибробластов в условиях избыточного растяжения синтезировать и секретировать ряд провоспалительных и профиброгенных субстанций [42].

ФП у профессиональных спортсменов — также нередкий феномен. Однако частота ее возникновения по разным авторам колеблется в широких пределах: от 0,2% до 60% [43]. У некоторых из этих лиц могут быть те же ФР, что и у остальных людей — ишемическая или гипертоническая болезнь сердца, сахарный диабет. Однако основное отличие спортсменов от обычной популяции заключается в наличии регулярной (ежедневной) нагрузки давлением и объемом на левые отделы сердца, а также повышении вагального тонуса. При выполнении ЭхоКГ у них, как правило, регистрируют определенную степень дилатации ЛП по сравнению с популяционными референсными значениями [44]. В результате ФП у спортсменов характеризуется преимущественно перемежающимся или пароксизмальным (а не постоянным) характером и встречается даже при отсутствии ССЗ. Роль чрезмерной физической активности была хорошо показана в исследовании [45]. Риск развития ФП значительно повышался не только при наличии значимо увеличенного размера ЛП — OR 1,51; ДИ 1,25-1,83 ($p=0,0002$), но и предшествующей интенсивной физической активности >564 ч — OR 7,31; ДИ 2,33-22,96 ($p=0,0006$). Возможными дополнительными ФР ФП являются воспалительные процессы, легко возникающие у спортсменов [46].

Таким образом, у действующих спортсменов можно наблюдать два основных последствия распространенного фиброза миокарда:

— прогрессирующая потеря сократительного миокарда и ухудшение диастолической функции сердца с постепенным снижением спортивных результатов, восстановление которых на этой фазе является сомнительным;

— опасность развития жизнеугрожающих аритмий, т.к. фиброз нарушает электрическую синхронизацию между КМЦ.

Терапия

На современном этапе наиболее реально стремиться к замедлению прогрессирования фиброза,

а не к его регрессу [47]. Это связано с тем, что специфическое медикаментозное лечение уже сформировавшихся структурных изменений миокарда не разработано.

Каковы же возможные направления терапии?

Важным является определение доли ишемической и неишемической природы структурных нарушений, что является значимым для выбора лечебной тактики. Естественно, необходимо устранить воздействия, провоцирующие фиброз. В частности, для спортсменов важным является снижение уровня ФН, пока еще миокард существенно не пострадал от относительной ишемии, а также минимизация постоянного “рабочего” АД.

Что касается нагрузок на уровне кардиореспираторного фитнеса, то описано их благотворное влияние на пациентов с ФП. Это связано со снижением АД, воспалительных заболеваний, массы тела и липидов, улучшением гликемического профиля. Однако сокращения симптоматики ФП можно ожидать только, если перечисленные процессы сочетаются с уменьшением полости ЛЖ и ЛП [48].

Медикаментозное воздействие на фиброз является ограниченным и связано с известными антифибротическими эффектами препаратов, применяемых для лечения больных с СН или АГ. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, статины. В частности, прямой анализ величины фиброза у пациентов с АГ или СН показал его определенный регресс при терапии лозартаном или торасемидом [49, 50]. Таким образом, терапия фиброза миокарда автоматически сочетается с терапией провоцирующих его факторов, однако терапия непосредственно фиброза практически не разработана.

К благоприятным факторам относится то, что пациенты с ишемической болезнью сердца и спортивным анамнезом лучше поддаются терапии, чем остальные лица, что может быть связано с большим просветом коронарных артерий у них и развитием коллатералей вследствие постоянных ФН в прошлом, и меньшей частотой их фатального тромбоза [51].

Дополнительным важным направлением может стать противовоспалительная терапия, т.к. показано, что у спортсменов часто имеется повышенный уровень провоспалительных маркеров [46, 52], однако полноценных клинических исследований в этом направлении не проводилось.

Литература/References

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and reninangiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-65.
- Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol.* 2010;225:631-7. doi:10.1002/jcp.22322.
- Rathod RH, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Circulation J.* 2016;80. doi:10.1253/circj.CJ-16-0353.
- Thiene G, Pennelli N, Rossi L. Cardiac conduction system abnormalities as a possible cause of sudden death in young athletes. *Hum Pathol.* 1983;14(8):704-9.

При наличии нарушений ритма и соответствующих показаний выполняют аблацию аритмогенных зон. При этом естественным образом формируются новые участки фиброза, что подтверждается соответствующими исследованиями: постабляционные повреждения накапливают контрастный препарат в 1,8-2,3 раза больше, чем миокард ЛП. Однако при этом миокард замещается “гомогенной” фиброзной тканью, не проводящей электрическое возбуждение, в отличие от зон “естественного” фиброза, гетерогенных по электрофизиологическим свойствам. В связи с этим постабляционный фиброз можно расценивать как “доброкачественный”. Однако визуальные характеристики разных вариантов фиброза еще подлежат уточнению.

Заключение

Можно предположить, что по мере совершенствования современных диагностических методик наличие или отсутствие фиброза может стать одной из обычных характеристик состояния миокарда, а его профилактика и стимуляция регресса — перспективной терапевтической целью.

Отдельным направлением является изучение процессов фиброобразования миокарда у спортсменов, и понятно, что это становится настоящей необходимостью. Конечно, МРТ не может стать скрининговым исследованием, однако является высокоинформативным в случаях с неясными причинами снижения спортивных результатов, развития желудочковых или наджелудочковых аритмий. Последующая коррекция тренировочных процессов или применение соответствующей терапии позволит замедлить неблагоприятные процессы у перспективных атлетов, предотвратить развитие и прогрессирование аритмий и/или внезапной сердечной смерти.

В литературе не приводится анализ сочетаний различного типа ремоделирования миокарда с частотой и видом фиброза. Однако, по мнению авторов, на современном этапе уже необходимо традиционную классификацию ремоделирования дополнять указанием на наличие или отсутствие фиброза. Его качественные и количественные характеристики, которые могут оказаться важными для клинической практики, еще подлежат уточнению, но можно ожидать быстрого прогресса в этом направлении.

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

6. Cocker MS, Strohm O, Smith DJ, et al. Increased Incidence of Myocardial Fibrosis with Reduced Cardiac Function in Elite High-Endurance Athletes: A Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Study. *Circulation*. 2008;118:S840.
7. Eijsvogels TMH, Oxborough DL, O'Hanlon R, et al. Global and regional cardiac function in lifelong endurance athletes with and without myocardial fibrosis. *Eur J Sport Sci*. 2017;17(10):1297-303. doi:10.1080/17461391.2017.1373864.
8. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115:2108-18. doi:10.1172/JCI24682.
9. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80:555-64. doi:10.1253/circj.CJ-16-0062.
10. Carbone A, D'Andrea A, Riegler L, et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails! *World J Cardiol*. 2017;9(6):470-80. doi:10.4330/wjcv.9.16.470.
11. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2008;105:1562-6. doi:10.1152/jappphysiol.90837.2008.
12. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880-4. doi:10.1016/j.jsams.2018.02.005.
13. Żebrowska A, Waśkiewicz Z, Nikolaidis PT, et al. Acute Responses of Novel Cardiac Biomarkers to a 24-h Ultra-Marathon. *J Clin Med*. 2019;8(1):pii: E57. doi:10.3390/jcm8010057.
14. Virmani R, Robinowitz M, McAllister H. Nontraumatic death in joggers. A series of 30 patients at autopsy. *Am J Med*. 1982;72:874-82.
15. Rowe WJ. A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. *Chest*. 1991;99:1306-8.
16. Diez J, Laviades C, Mayor G, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91:1450-6. doi:10.1161/01.CIR.91.5.1450.
17. Karetnikova VN, Kashtalov VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: modern aspects of the problem *Terapevicheskii arkhiv*. 2017;1:88-93. (In Russ.) Каретникова В. Н., Кашталов В. В., Косарева С. Н., Барбараш О. Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;1:88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
18. Woessner JR. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;13:2145-54.
19. Shantsila E, Shantsila A, Blann AD, Lip GY. Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):996-1001. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.005.
20. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Transthoracic echocardiographic backscatter-based assessment of left atrial remodeling involving left atrial and ventricular fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1064-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.138.
21. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Giannakopoulou K, et al. Oedema-fibrosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Role of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(12). doi:10.1111/eji.12843.
22. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-23. doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja50215.
23. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance for the Measurement of Diffuse Myocardial Fibrosis: Preliminary Validation in Humans. *Circulation*. 2010;122:138-44. doi:10.1161/circulationaha.109.930636.
24. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92. doi:10.1186/1532-429X-15-92.
25. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2015;66(8):943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
26. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, et al. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12). pii: e002613. doi:10.1161/JAHA.115.002613.
27. Newton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *JACC*. 2011;57(8):891-903. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.013.
28. Van den Borne S, Isobe S, Verjans J, et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction. *JACC*. 2008;52:2017-28. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.067.
29. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MT, et al. Myocardial Fibrosis in Athletes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1617-31. doi:10.1016/j.mayocp.2016.07.012.
30. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2010;56:875-87. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.007.
31. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-16. doi:10.1161/circulationaha.111.089409.
32. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, et al. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130: Suppl. 2. A12651.
33. Miklishanskaia SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms of myocardial fibrosis formation in normal and in some cardiovascular diseases. Methods of its diagnostics. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(12):75-81. (In Russ.) Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Шестакова Н. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский Совет*. 2017;(12):75-81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
34. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *JACC*. 2011;57(8):977-85. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.024.
35. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-49. doi:10.1161/circulationaha.104.500546.
36. Waterhouse DF, Ismail TF, Prasad SK, et al. Imaging focal and interstitial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance in athletes with left ventricular hypertrophy: implications for sporting participation. *Br J Sports Med*. 2012;46 Suppl 1:i69-77. doi:10.1136/bjsports-2012-091482.
37. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009;251(1):50-7. doi:10.1148/radiol.2511081118.
38. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98:801-10. doi:10.1161/01.RES.0000214537.44195.a3.
39. Biffi A. How to manage athletes with ventricular arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):449-55. vii. doi:10.1016/j.ccl.2007.07.007.
40. Steriotis AK, Nava A, Rigato I, et al. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):557-62. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.044.
41. Stukalova OV, Aparina OP, Mironova NA, Golitsyn SP. Left atrial myocardial fibrosis according to magnetic resonance imaging with delayed contrast in patients with atrial fibrillation. *Almanakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;43:29-37. (In Russ.) Стукалова О. В., Апарина О. П., Миронова Н. А., Голицын С. П. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий. *Альманах клинической медицины*. 2015;43:29-37.
42. Kamkin A, Kiseleva I, Lozinsky I. The role of mechanosensitive fibroblasts in the heart: evidence from acutely isolated single cells, cultured cells and from intracellular microelectrode recordings on multicellular preparations from healthy and diseased cardiac tissue. In: Kamkin A, Kiseleva I, editors. *Mechanosensitivity of the heart. Mechanosensitivity in cells and tissues*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2010. Vol. 3. p. 239-66. ISBN 978-90-481-2850-1.
43. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):296-302. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.041.
44. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *JACC*. 2005;46(4):690-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.052.
45. Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. GIRAFa (Grup Integrat de Recerca en Fibril·lació Auricular) Investigators. Physical activity, height, and left size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*. 2008;10:15-20. doi:10.1093/europace/eum263.
46. Swanson R. Atrial fibrillation in athletes: Implicit literature-based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Med Hypothesis*. 2006;66:1085-92. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.006.
47. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1138-49. doi:10.1056/nejmra1300575.
48. Elliott AD, Maatman B, Emery MS, Sanders P. The role of exercise in atrial fibrillation prevention and promotion: Finding optimal ranges for health. *Heart Rhythm*. 2017;14(11):1713-20. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.001.
49. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.
50. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torsemide in patients with chronic heart failure. *JACC*. 2007;50:859-67. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.080.
51. Achkasov EE, Mashkovskii EV, Bogova OT, et al. Myocardial remodeling in ischemic heart disease in veteran sports. *Mediko-sotsialnaia ekspertiza i reabilitatsiia*. 2013;(4):10-4. (In Russ.) Анкасов Е. Е., Машковский Е. В., Богова О. Т. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;(4):10-4.
52. Rao Z, Wang S, Bunner WP, et al. Exercise induced Right Ventricular Fibrosis is Associated with Myocardial Damage and Inflammation. *Korean Circ J*. 2018;48(11):1014-24. doi:10.4070/kcj.2018.0084.

Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий

Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Субклинический атеросклероз коронарных артерий — частая причина неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти. В настоящее время существует большой арсенал методов диагностики коронарного атеросклероза. В статье представлены их основные характеристики, преимущества и недостатки, возможности использования в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: субклинический атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, атеросклеротическая бляшка, коронарные артерии, методы диагностики.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 29/09-2019

Рецензия получена 10/10-2019

Принята к публикации 11/10-2019



Для цитирования: Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):136–141

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-136-141



Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries

Gavrilova N. E., Zhatkina M. V., Metelskaya V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Subclinical coronary atherosclerosis is a common cause of adverse cardiovascular events: myocardial infarction, stroke, sudden cardiac death. Currently, there is a large arsenal of methods for diagnosing coronary atherosclerosis. The article presents its main characteristics, advantages and disadvantages, the possibility of use in routine clinical practice.

Key words: subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk, atherosclerotic plaque, coronary arteries, diagnostic methods.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Zhatkina M. V. ORCID: 0000-0001-9991-1063, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129,

Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received 29/09-2019

Revision Received 10/10-2019

Accepted 11/10-2019

For citation: Gavrilova N. E., Zhatkina M. V., Metelskaya V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M. Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):136–141. (In Russ.)

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-136-141

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КИ — кальциевый индекс, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКТ — оптическая когерентная томография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре смертности как в России, так и во всем мире [1]. Примерно 1/3 взрослого населения мира имеет одну нозологию

ССЗ, 2/3 — хотя бы один традиционный фактор риска (ФР) ССЗ [2].

Вклад коронарной болезни сердца в смертность от ССЗ составляет ~85%. Первыми проявлениями коронарной болезни сердца в половине случаев явля-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: jatkina-marija@rambler.ru, MZhatkina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (925) 437-80-54

[Гаврилова Н. Е. — д. м. н., с. н. с., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Жаткина М. В.* — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, соискатель, ORCID: 0000-0001-9991-1063, Метельская В. А. — д. б. н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Руденко Б. А. — д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

ются внезапная сердечная смерть или острый коронарный синдром [3, 4]. Необходимо отметить тот факт, что острый коронарный синдром часто является результатом повреждения или разрыва гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек (АСБ) [5]. При этом риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в большей мере, определяется степенью “нестабильности” АСБ, нежели выраженностью коронарного поражения [6, 7].

Доказано, что наличие субклинического атеросклероза коронарных артерий (КА) даже в отсутствие клинических проявлений — независимый фактор высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). В случае отсутствия атеросклеротического поражения КА ежегодный риск коронарных событий составляет >1%, тогда как его наличие увеличивает этот показатель до 3% [8-12].

Существуют морфологические и функциональные критерии оценки состояния АСБ.

Морфологическими критериями “нестабильности” АСБ являются [13, 14]:

- размер липидного ядра >40% от объема АСБ;

- толщина покрышки АСБ <65 мкм;

- степень и характер кальциноза АСБ (поверхностно расположенные узелки кальция);

- признаки воспаления АСБ: инфильтрация ее покрышки и адвентиции воспалительными клетками — макрофагами, тучными клетками, активированными Т-клетками;

- активность матричных ферментов (металлопротеиназ) покрышки АСБ;

- эрозии интимы непосредственно над АСБ/надрыв покрышки АСБ;

- локальная выработка оксида азота, антипрокоагуляционных соединений;

- поверхностная агрегация тромбоцитов и отложение фибрина (пристеночный тромбоз);

- повышенная неоваскуляризация интимы и адвентиции, прорастание *vasavasorum*;

- внутриатеромные геморрагии.

Функциональными критериями “нестабильности” АСБ являются следующие показатели [15]:

- “подрытые” нечеткие контуры АСБ;

- признаки изъязвления АСБ;

- признаки диссекции;

- пристеночный тромбоз.

Оценка ССР, которая базируется на выявлении традиционных корригируемых ФР, включая дислипидемию, артериальную гипертонию (АГ), курение, сахарный диабет (СД), ожирение, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, однако, оказывается малоинформативной в плане прогнозирования индивидуального риска. В то же время, алгоритма, направленного на поиск субклинических изменений у бессимптомных пациентов не существует.

Для оценки ССР у пациентов, было предложено множество шкал: SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease), Фремингемская шкала риска, PROCAM (PROspective Cardiovascular Munsterstudy), ASSIGN (Assessment Scottish Intercollegiate Guidelines Network) и др. Большинство шкал оценки ССР включают возраст, пол, уровень артериального давления, курение, показатели уровня липидов, наличие СД. В некоторые шкалы включены дополнительные ФР, такие как прием антигипертензивной и гиполипидемической терапии, уровень С-реактивного белка и гликированного гемоглобина, отягощенная наследственность, низкое социально-экономическое положение: ASSIGN, Reynolds, QRISK (Cardiovascular Disease Risk score), модифицированная Фремингемская шкала др. [16-18]. С целью перехода к персонализированному прогнозу совершенствуются общепризнанные и широко распространенные шкалы, разрабатываются новые подходы, внедряются новые критерии. Например, шкала SCORE стала базироваться на алгоритмах, включающих данные конкретной страны или популяции [19, 20], а в модифицированную Фремингемскую шкалу введены рекалибровочные коэффициенты для различных популяций [21, 22].

Однако, несмотря на большое разнообразие подходов к оценке и прогнозированию ССР, шкалы имеют свои преимущества и недостатки. В связи с этим, представляется целесообразным поиск способов неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза путем формирования простых, доступных в применении комплексных маркеров.

Возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза КА

Методы оценки наличия и выраженности атеросклероза КА делят на 2 основные группы: не визуализирующие методы, направленные, прежде всего, на определение “нестабильности” АСБ: пальпография, термография, спектроскопия. В группе не визуализирующих методов диагностики также определены роль и возможности лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). К визуализирующим методам, относят коронароангиографию (КАГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), оптическую когерентную томографию (ОКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Представлена сравнительная характеристика методов диагностики атеросклероза КА (таблица 1).

Невизуализирующие методы

Среди невизуализирующих методов, позволяющих оценить степень “нестабильности” АСБ выделяют пальпографию, термографию и спектроскопию.

Интраартериальная пальпография — метод определения местных механических свойств ткани

Сравнительная характеристика методов диагностики атеросклероза КА

Метод	Возможности метода	Преимущества	Недостатки
Не визуализирующие методы			
Интраартериальная пальпография	дифференцировка фиброзной ткани от жировой в АСБ	– возможность диагностики нестабильных АСБ	– отсутствие визуализации КА – сложности выполнения – низкая доступность
Интракоронарная термография	определение температуры АСБ	– возможность диагностики нестабильных АСБ	– отсутствие визуализации КА – сложности выполнения – низкая доступность
Внутрисосудистая спектроскопия	определение химического состава АСБ	– возможность диагностики нестабильных АСБ	– отсутствие визуализации КА – сложности выполнения – низкая доступность
ЛПИ	ассоциации низкого и пограничного значения ЛПИ с коронарным атеросклерозом	– простота выполнения – доступность – неинвазивность	– отсутствие визуализации КА – погрешности метода и интерпретации результатов
Визуализирующие методы			
КАГ	– визуализация КА и их анатомическая оценка – определение локализации и степени поражения	– визуализация КА до третьего прыдка – оценка коллатерального кровотока	– неадекватная оценка “маленьких” АСБ – высокая стоимость исследования – низкая доступность – инвазивность – ограниченность применения – риски развития интра- и послеоперационных осложнений – введение контрастного вещества – рентгеновское излучение
МСКТ	– визуализация КА и их анатомическая оценка – определение локализации и степени поражения	– неинвазивность – время проведения исследования и получения результатов – отсутствие необходимости в специальной подготовке пациента – стоимость	– погрешности в интерпретации результатов – ограниченность при оценке сосудов малого диаметра – ионизирующее излучение – ограниченность применения у определенных групп пациентов (беременные, пациенты, с нарушениями ритма сердца с высокой частотой, при декомпенсации заболеваний щитовидной железы)
МРТ с контрастированием	– визуализация КА и их анатомическая оценка – определение локализации и степени поражения	– высокое пространственное разрешение – отсутствие ионизирующего излучения	– стоимость – низкая доступность – инвазивность – ограниченность применения – введение контрастного вещества
ВСУЗИ	– визуализация КА – оценка толщины и плотность сосудистой стенки – определение размера и морфологии АСБ	– возможность диагностики “реальных” размеров АСБ – определение стабильности АСБ – отсутствие введения контрастного вещества	– недоступность всех структурных компонентов АСБ – стоимость – инвазивность – низкая доступность – сложности выполнения
ОКТ	– визуализация КА и их анатомическая оценка – определение локализации и степени поражения	– высокая разрешающая способность – безопасность – морфологическая оценка АСБ – время проведения исследования и получения результатов – отсутствие необходимости в ЭКГ-синхронизации	– низкая верификация устьевых поражений – введение контрастного вещества – инвазивность – низкая доступность

Примечание: ЭКГ – электрокардиография.

с помощью деформации, вызванной давлением внутри потока. В основе метода лежит способность дифференцировать фиброзную ткань от жировой [23]. В связи с этим, эта область рассматривается как область высокого прогноза в плане наличия макрофагов внутри артерии. В противоположность этому кальцинированные АСБ обладают низкой напряженностью.

Интракоронарная термография — метод определения температуры АСБ с использованием температурно-меченных катетеров. Основу метода составляет определение АСБ с более высокой температурой, что свидетельствует о воспалении (АСБ с повышенным количеством макрофагов и тонкой фиброзной капсулой) [24].

Внутрисосудистая спектроскопия — метод изучения химического состава АСБ, в основе которого лежит использование инфракрасного излучения. Наиболее широко в спектроскопии применяется метод комбинационного рассеяния, который позволяет анализировать химический состав АСБ и определять их стабильность в зависимости от уровня накопления липидами [25].

Данные методы позволяют определять параметры стабильности АСБ, диагностированной другими визуализирующими методиками. Однако ввиду сложности выполнения исследований, широкого применения в клинической практике они не нашли, и требуют оптимизации.

Среди невизуализирующих методов диагностики коронарного атеросклероза, необходимо отметить роль и возможности ЛПИ [26]. Мультифокальный характер атеросклероза, в частности, данные, свидетельствующие о связи атеросклероза артерий нижних конечностей с поражением КА, позволяет рассмотреть возможность использования ЛПИ для диагностики коронарного атеросклероза [27-31]. Если ранее в качестве свидетельства наличия коронарного атеросклероза рассматривали только низкие значения ЛПИ (ЛПИ <0,9), то настоящее время в диагностике коронарного атеросклероза могут быть рассмотрены и его пограничные значения. В работе [32] (2016г) показано, что в течение 8 лет наблюдения в группе больных с пограничным ЛПИ (0,91-1,0) общая и кардиоваскулярная смертность составила 9,3% и 4,6%, что было выше, чем у пациентов с нормальным ЛПИ (1,01-1,39) — 2,0-2,8%. Роль пограничного ЛПИ рассматривалась и в регрессионном анализе Кокса, где также нашло подтверждение наличие корреляций между пограничными значениями ЛПИ и частотой общей и кардиоваскулярной смертности. В исследовании NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) [33] ЛПИ выступал в качестве метода диагностики субклинического атеросклероза. Пграничное значение ЛПИ, указывающее на субклинический атеросклероз в периферических артериях,

было определено в пределах от 0,91 до 0,99. В исследуемой популяции у 70% пациентов с установленным пограничным значением ЛПИ был диагностирован субклинический атеросклероз.

Визуализирующие методы

В настоящее время “золотым” методом диагностики атеросклероза КА является КАГ. КАГ — это инвазивный, рентгенографический метод визуализации КА, позволяющий определить их анатомические характеристики. При проведении КАГ оценивают состояние коронарного русла до третьего порядка и анализируют локализацию, выраженность, распространенность поражения, а также наличие коллатерального кровотока. Однако, использование этого метода для выявления субклинического атеросклероза КА нецелесообразно. Неспособность адекватной визуализации “маленьких бляшек”, высокая стоимость исследования, ограниченность применения для некоторых групп пациентов, возможное развитие осложнений и побочных реакций в ходе проведения диагностической процедуры, делают спорным рутинное применение КАГ для диагностики субклинического атеросклероза КА [10, 11].

МСКТ — альтернативный КАГ метод диагностики атеросклероза КА. Метод направлен на определение характера поражения, локализации и протяженности патологического процесса, а также оценку компенсаторного коллатерального кровотока. Имея ряд преимуществ, таких, как относительная простота выполнения, время проведения процедуры, отсутствие необходимости в премедикации, этот метод ограничен при оценке сосудов малого диаметра и имеет ограничения при оценке АСБ >40%. К тому же, артефакты, возникающие вследствие дыхательных движений и при тахикардии, ограничивают применение этого метода диагностики [34, 35].

Большое внимание в последнее время уделяется оценке коронарного кальциевого индекса (КИ). В ряде работ показано, что КИ, свидетельствующий о степени накопления кальция в КА, отражает прогноз ССЗ и непосредственно коррелирует с частотой и выраженностью коронарного атеросклероза [36, 37]. По сообщению исследователей из Vanderbilt University (Нешвилл, США) КИ можно использовать для определения вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф у людей молодого и среднего возрастов. Проведенное наблюдение показало возможности использования КИ для ранней диагностики коронарного атеросклероза [38, 39]. КИ может выступать в качестве важного инструмента, который будет позволять уточнять ССР и индивидуализировать лечебно-профилактические подходы. Однако стоимость исследования и технические возможности ограничивают рутинное применение этого метода.

МРТ с контрастированием — это высокочувствительный и высокоспецифичный неинвазивный метод диагностики, способный верифицировать поражение коронарного русла различной степени стенозирования. Оптимальное контрастирование мягких тканей, при МРТ, позволяет выявлять патоморфологические особенности “нестабильных” АСБ [40, 41]. При сравнении с компьютерной томографией, МРТ имеет ряд преимуществ: более высокое пространственное разрешение, лучший контраст мягких тканей, отсутствие ионизирующего излучения [42]. Несмотря на большие возможности этого метода в диагностике коронарного атеросклероза, его широкое применение ограничено, в виду высокой стоимости исследования.

ВСУЗИ — это метод оценки состояния КА, который позволяет не только визуализировать просвет сосудов, но и оценить толщину и плотность сосудистой стенки, а также размер, толщину и морфологию АСБ [43, 44]. Преимуществами данного метода является возможность определения признаков “нестабильности” АСБ: уменьшение экзогенности, увеличение размеров липидного ядра, уменьшение толщины фиброзной покрышки, ремоделирование сосудистой стенки. Для улучшения качества визуализации и идентификации АСБ используется радиочастотный внутрисосудистый ультразвук с возможностью спектрального анализа частоты отраженного сигнала, что позволяет идентифицировать АСБ различных типов, в т.ч. структурно “нестабильные” АСБ [45, 46]. Недостатками дан-

ного метода являются сложность выполнения и дороговизна исследования.

ОКТ — метод внутрисосудистой визуализации сосудов с высоким разрешением, позволяющий оценивать степень поражения, размеры и структуру АСБ. Недостатком метода, помимо высокой стоимости, является введение контрастного вещества и низкая верификация устьевых поражений [47].

Заключение

Субклинический атеросклероз — важный предиктор ССР, имеющий самостоятельное прогностическое значение в профилактике ССЗ. Скрининг субклинического коронарного атеросклероза у бессимптомных пациентов является оправданным, в виду возможности дальнейшей профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Однако большинство имеющихся в арсенале методов диагностики атеросклероза КА отличаются высокой стоимостью, низкой доступностью для рутинной медицинской практики и сложностью выполнения. Шкалы оценки риска ССЗ не адаптированы для определения субклинического поражения КА. В связи с этим, в настоящее время целесообразным является поиск простого, доступного широким слоям населения, маркера, метода или алгоритма неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза.

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

Литература/References

- Herrington W, Lacey B, Sherlikar P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Pandya A, Gaziano T, Weinstein M, Cutler D. More americans living longer with cardiovascular disease will increase costs while lowering quality of life. *Health Affair*. 2013;32(10):1706-14. doi:10.1377/hlthaff.2013.0449.
- Heris A, Lacer B, Sherlikar A, et al. Prevalence of coronary heart disease. *Circ Res*. 2016;117(5):520-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.
- Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11(1):117. doi:10.1186/1741-7015-11-117.
- Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;(92):657-71. doi:10.1161/01.cir.92.3.657.
- Goel S, Miller A, Agarwal C, et al. Imaging Modalities to Identify Inflammation in anAtherosclerotic Plaque. *Radiol Res Pract*. 2015;(14):21-4. doi:10.1155/2015/410967.
- Viera AJ, Sheridan SL. Global risk of coronary heart disease: assessment and application. *Am Fam Physician*. 2010;82(3):265-74.
- Little WC, Applegate RJ. Can arteriography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;(78):1157-66.
- Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension*. 2006;(3):392-6.
- Blankenhorn DH, Curry PJ. The accuracy of arteriography and ultrasoundimaging for atherosclerosis measurement: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106:483-9.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The choice of a method of quantitative assessment of defeat of coronary arteries on the basis of the comparative analysis of angiographic scales. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;6:24-9. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014;6:24-29. doi:10.15829/1560-4071-2014-4-108-112.
- Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol*. 1979;44:39-45.
- Fleg J, Stone G, Fayad Z, et al. Detection of High-Risk Atherosclerotic Plaque. Report of the NHLBI Working Group on Current Status and Future Directions. 2012;5(9):941-55. doi:10.1016/j.jcmg.2012.07.007.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8. doi:10.1161/01.cir.0000025609.13806.31.
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaia EI. Koronarny atherosclerosis: data of the Tyumen Register. Tyumen: Publishing and Printing Center Express, 2018:204. (In Russ.) Кузнецов В. А., Ярославская Е. И. Коронарный атеросклероз: данные Тюменского регистра. Тюмень: ООО “Издательско-полиграфический центр “Экспресс”, 2018:204 с. ISBN 978-5-86093-417-9.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1.
- Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311:1406-15. doi:10.1001/jama.2014.2630.
- QRISK2 risk calculator <https://qrisk.org> (2016). Дата обращения: 23.04.2019.
- Conroy RM, Pyorala KA, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- Schnabel R. B., Sullivan L. M., Levy D. et al. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in the Community; The Framingham Heart Study *Lancet* 2009;373(9665):739-45.

22. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82. doi:10.1177/1715163517713031.
23. Anderson NV. Intraarterial anayaapal pografii. *J Intern Med*. 2012;12(2):23-6. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02493.
24. Chuayan EN, Ananchenko MN, Tribirat NS. Modern biophysical methods of research of microcirculation processes. Scientists of notes of Tavrichesky National University named after V.I. Vernadsky. 2009;1:99-112. (In Russ.) Чуян Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции. Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. 2009;1:99-112.
25. Erlinge D. Near-infrared spectroscopy for intracoronary detection of lipid-rich plaques to understand atherosclerotic plaque biology in man and guide clinical therapy. *J Intern Med*. 2015;278(2):110-25. doi:10.1111/joim.12381
26. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:833-41. doi:10.2147/VHRM.S6759.
27. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1463-9. doi:10.1161/01.ATV.0000168911.78624.b7.
28. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(2):101-6. doi:10.2174/157340308784245810.
29. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):33-41. doi:10.1093/aje/kwi167.
30. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulou KS, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):615-8. doi:10.1016/S0002-9149(00)01038-9.
31. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, et al. Borderline Ankle-Brachial Index Value of 0.91-0.99 Is Associated With Endothelial Dysfunction. *CircJ*. 2014;78(7):1740-5. doi:10.1253/circj.CJ-14-0165.
32. Tanaka S, Kaneko H, Kano H, et al. The predictive value of the borderline ankle-brachial index for long-term clinical outcomes: An observational cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;250:69-76. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.014.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) NCHSN. National Health and Nutrition Examination Survey Data (NHANES). <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/analyticguidelines.aspx>. Accessed (Dec 2017). Дата обращения: 23.04.2019.
34. Vasilyev AY, Aleksakhina TY. Use of a spiral computer tomography as primary screening of atherosclerotic calcification of coronary arteries. *Medical practice*. 2004;1:40-2. (In Russ.) Васильев А.Ю., Алексахина Т.Ю. Применение спиральной компьютерной томографии в качестве первичного скрининга атеросклеротического кальциноза коронарных артерий. *Медицинская практика*. 2004;1:40-2.
35. Schader S, Kopp A, Kuettner F, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography. *Experiencin* 94 patients. *Clinicalimaging*. 2002;26:106-11.
36. Sinitsin VE, Ternovoy SK. The role of multispiral computer tomography in the diagnosis of heart and vascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2007;(4):10-11. (In Russ) Сидицын В.Е., Терновой С.К. Новая роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике болезней сердца и сосудов. *Терапевтический архив*. 2007;(4):10-11.
37. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *JACC*. 2007;49(18):1860-5.
38. Geluk CA, Dikkers R, Perik PJ. Measurement of coronary calcium scores by electron beam computed tomography or exercise testing as initial diagnostic tool in low-risk patients with suspected coronary artery disease. *Eur. Radiol*. 2008;8(2):244-52. doi:10.1007/s00330-007-0755-2.
39. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105:181-5. doi:10.1161/hc0202.102121.
40. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001;(221):285-99. doi:10.1148/radiol.2212001612.
41. Ripa RS, Kjaer A. Imaging atherosclerosis with hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Biomed Res Int*. 2015;2015:914516. doi:10.1155/2015/914516.
42. Regar E, Serruys PW. Ten years after introduction of intravascular ultrasound in the catheterization laboratory: tool or toy? 2002;91:89-97.
43. Groves EM, Seto AH, Kern MJ. Invasive Testing for Coronary Artery Disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS. *Heart Fail Clin*. 2016;12(1):83-95. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.005.
44. Frimerman A, Miller HI, Siegel RJ, et al. Intravascular ultrasound imaging of myocardial infarction related arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty reveals significant plaque burden and compensatory enlargement. *Inter J Cardiovasc Intervent*. 1999;2:101-7.
45. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC*. 2001;37:1478-92.
46. Schar JA, Korte CL, Mastik F, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*. 2003;108:2636-41.
47. Taniwaki M. Long-term safety and feasibility of three-vessel multimodality intravascular imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction: the IBIS-4 (integrated biomarker and imaging study) substudy. *Internat J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(5):915-26. doi:10.1007/s10554-015-0631-0.

Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии

Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С.

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

В статье отражена актуальность оценки медицинских, медико-социальных и психологических показателей, определяющих уровень качества жизни (КЖ) и риск развития депрессии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что психологические расстройства оказывают отрицательное влияние на больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и прогнозируют ухудшение общего здоровья и КЖ. Именно поэтому клинические проявления ИБС необходимо расценивать как последствие поведенческой реакции депрессивных больных. В ходе проведенного анализа сделан вывод о влиянии депрессии не только на здоровье пациента, но и на его психофизиологические особенности. В связи с этим, главным предметом изучения становится вопрос об отношении депрессии к появлению конкретных медико-социальных особенностей человека. Это обосновывает необходимость своевременного выявления депрессии и воздействия на совокупность психосоциальных факторов с целью повышения результативности комплексных лечебно-профилактических программ для больных ИБС и улучшения их КЖ.

Ключевые слова: медико-социальные особенности, депрессия, качество жизни, оценка, ишемическая болезнь сердца, психосоциальные факторы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 25/12-2018

Рецензия получена 09/01-2019

Принята к публикации 10/01-2019



Для цитирования: Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):142–152. doi:10.15829/1728-8800-2019-1930

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-1930



Medical and social features of patients with coronary artery disease and depression

Nagibina Yu. V., Kubareva M. I., Knyazeva D. S.

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

The article reflects the relevance of determining medical, social and psychological parameters that determine the quality of life (QOL) and depression risk in cardiovascular patients. It has been established that psychological disorders have a negative effect on patients with coronary artery disease (CAD) and are the predictors of health and QOL decline. That is why the clinical manifestations of CAD should be regarded as a result of the behavioral response of patients with depression. During analysis, it was concluded that depression effects not only on the health, but also on psychophysiological characteristics. In this regard, the main subject of study is the relationship of depression to the specific medical and social characteristics of a person. This justifies the need for timely diagnosis of depression and work with psychosocial factors in order to increase the effectiveness of treatment and prevention measures in CAD patients and improve their QOL.

Key words: medical and social characteristics, depression, quality of life, assessment, coronary artery disease, psychosocial factors.

Nagibina Yu. V. ORCID: 0000-0002-0596-6168, Kubareva M. I. ORCID: 0000-0002-5329-6357, Knyazeva D. S. ORCID: 0000-0002-5644-428X.

Received: 25/12-2018

Revision Received: 09/01-2019

Accepted: 10/01-2019

For citation: Nagibina Yu. V., Kubareva M. I., Knyazeva D. S. Medical and social features of patients with coronary artery disease and depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):142–152. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-1930

Ahead of print: Nagibina Y. V., Kubareva M. I., Knyazeva D. S. Medical and social features of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-1930

Conflicts of Interest: nothing to declare.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ДС — депрессивные состояния, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КЖ — качество жизни, РДС — расстройства депрессивного спектра, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, IL — интерлейкин, NHANES III — National Health And Nutrition Examination Survey III, REGARDS — A Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nagibina80@mail.ru

Тел.: +7 (915) 171-86-65

[Нагибина Ю. В.* — ассистент кафедры сестринского дела медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-0596-6168, Кубарева М. И. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-5329-6357, Князева Д. С. — студентка 2 курса, факультет: Международная школа “Медицина будущего”, ORCID: 0000-0002-5644-428X].

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди заболеваний, являющихся тяжелым бременем для всего общества, депрессии занимают пятое место. 350 млн человек по всему миру имеют депрессивные симптомы. Психические расстройства, составляя 13% всех заболеваний, выступают в роли первопричины инвалидности. Предполагают драматическое увеличение психологических проблем в ближайшие годы, и по прогнозам ученых к 2020г среди факторов человеческого неблагополучия в сфере здравоохранения депрессии выйдут на 2 место, тогда как ведущие позиции займет ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

В последние годы принципиальный интерес уделяется негативному влиянию депрессии на течение и конечный исход ИБС. Международное исследование INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) [2] охарактеризовало депрессию как один из 9 важнейших факторов риска (ФР) ИБС.

При анализе литературы установлено, что в среднем у 20% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) определяются признаки тяжелой депрессии, и ~20% имеют слабые симптомы депрессивного состояния [3]. Каждый пятый пациент с ИБС страдает депрессией, и это самый высокий процент по сравнению с другими соматическими заболеваниями [4]. Нельзя не учитывать типичность этой ситуации в большей степени для лиц, перенесших аортокоронарное шунтирование и инфаркт миокарда (ИМ). В рамках крупномасштабного эпидемиологического исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общей соматического профиля), в котором участвовал 10541 испытуемый, депрессивные состояния (ДС) встречались у 23,8% больных, а расстройства депрессивного спектра (РДС) у 45,9% [5]. Нашло подтверждение [6] значение тяжелой депрессии как независимого ФР повторных эпизодов ИМ и повышения смертности в популяции больных ССЗ. Симптомы депрессии диагностировали в 31% случаев, причем уже в 1 мес. госпитализации. РДС при ИБС были обнаружены у 61,45% по наблюдениям других авторов [7].

Коморбидность депрессии соматическим заболеваниям объясняет существенное увеличение ИБС-популяции в связи с экспансией психологических расстройств. Депрессия во многих работах рассматривается как этиологический и прогностический фактор развития ИБС. Относительный шанс возникновения ИБС варьирует от 1,1 до 4,5 по разным показателям [8]. В мета-анализе 54 оригинальных исследований, результаты которого показали, что коэффициент вероятности коронарного заболевания в связи с депрессией составляет 1,53-1,9 [9].

А в 4-летнем тайваньском исследовании, где было зарегистрировано 1 млн участников с депрессивными, биполярными и тревожными расстройствами, относительный риск развития ИБС и гипертензивных расстройств в среднем составил 2 и 2,05, соответственно [10]. В мета-анализе 22 проспективных, когортных исследований [11] оценивали коэффициент риска от 0,76 (при первом подозрении на депрессию) до 2,11 (при послеболезной или повторной депрессии).

Эта закономерность осложняется при недиагностированной ранее психологической патологии в условиях повторной госпитализации пациентов. Доподлинно известно, что перенесенный ИМ обостряет уязвимость человека к его повторным эпизодам и остановке сердца [8], а рецидив приводит к значительно более существенному снижению качества жизни (КЖ) [12]. Исследование КОМПАС [5] показало, что у впервые госпитализированных обследуемых ДС были выявлены в 20,7%, а у многократно побывавших в стационаре — в 44,9% ($p < 0,001$). Вероятность появления депрессии среди тех, кто посещал больницу несколько раз в год в ~3 раза выше, чем у тех, кто обращался в лечебное учреждение единожды. А в исследовании [6] индивидуальная и семейная история депрессивных событий предполагает развитие ИБС в 31,7% и 17,5% случаев, соответственно.

Сочетание ИБС и депрессии вносит важный вклад в сокращение продолжительности жизни всего человечества. Летальность от ИБС повышается в 1,67 раз ($p < 0,05$), от депрессии — в 2,1 ($p < 0,001$), а при коморбидности — в 4,99 ($p < 0,001$) [13].

В связи с тем, что депрессии занимают первое место в структуре сопутствующих патологий при ИБС, наряду с факторами смертности и заболеваемости главным предметом изучения в лидирующих медицинских кардиологических организациях становится психологическое состояние больного [14]. Доказано, что депрессия влияет не только на здоровье пациента, течение болезни, курс лечения, но и на его психофизиологические особенности.

Исходя из этого были заданы 3 главных вопроса:

— Существует ли связь между КЖ и депрессией у больных ИБС и как использовать этот показатель для оценки состояния больного?

— Какое отношение имеет депрессия к развитию тех или иных медико-социальных особенностей?

— Как воздействовать на патологические и поведенческие механизмы ИБС, чтобы ускорить выздоровление, улучшить КЖ, и способствовать благоприятному прогнозу?

Сравнительный анализ групп больных ИБС с депрессией и без депрессии показал существенные различия клинико-функциональных проявлений

болезни, КЖ пациентов и их медико-социальных особенностей. Широко распространено мнение о том, что пол, возраст, вес, уровень метаболизма, режим сна, наличие вредных привычек, материальная обеспеченность, образование, активность и наследственность определяют уровень КЖ и риск развития депрессии у пациентов, перенесших ИМ. Доказано неблагоприятное влияние на течение ИБС стрессовых факторов, тревожности, низкого социально-экономического статуса, безработицы, а также сугубо индивидуальных эмоционально-личностных характеристик человека [1, 15]. Исходя из этого, необходимо расценивать клинические проявления ИБС как последствия психосоциальных факторов и поведенческих реакций депрессивных больных.

Многими учеными и специалистами во всем мире были сделаны аналогичные выводы. В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [16] депрессия ассоциировалась с пожилым возрастом, женским полом, курением, употреблением кокаина, патологическим ожирением и попытками самоубийства. Сопутствующими причинами оказались низкий уровень образования, бедность, сидячий образ жизни. Обобщая многочисленные исследования 2000-2011гг, пришли к выводу, что депрессия типична для темнокожих, лиц, имеющих низкий уровень образования и дохода, не состоящих в браке, курящих, непьющих, с избыточным весом и малоподвижным образом жизни [8]. По мнению [17], причинами депрессии могут быть как физиологические проблемы: снижение сексуальной активности, нарушения сна, малоподвижный образ жизни, инвалидность, так и психологическое давление со стороны самого пациента — обвинения себя во всех бедах, усталость, ощущение бесполезности, и со стороны общества — непонимание социума, недовольство членов семьи, потеря места в социальной ячейке.

Наиболее показательные и структурированные результаты приведены в эксперименте REGARDS (A Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke), в котором авторы выделяют 4 группы медико-социальных характеристик больных ИБС: демографические — возраст, пол, раса, уровень образования, доход <\$20 тыс., индекс массы тела, коморбидные — гипертония, ИМ, инсульт, сахарный диабет и стенокардия, медикаментозные и индивидуальные поведенческие черты — употребление алкоголя, курение, физическая активность [18].

Как показывает статистика [19], депрессивные больные ИБС чаще подвержены стрессу — в 2,18 раз — 71,1% vs 32,6% ($p=0,0002$), имеют инвалидную группу с 2-кратной частотой — 23,3% vs 11,6% ($p=0,0118$), страдают от недостатка материальных средств в 2,7 раз чаще — 64,4% vs 23,7% ($p=0,0001$),

социально изолированы в 2,7 раз чаще — 34,4% vs 12,6% ($p=0,0001$).

Среди медико-социальных показателей в первую очередь следует отметить возрастно-половые характеристики. По оценке КОМПАС [5], риск появления депрессии возрастает от 1,2 до 1,4 раз в расчете на каждые 10 лет жизни. Иными словами, вероятность РДС у 60-летнего по сравнению с 20-летним человеком повышена в 5,2 раз. Как отмечают [12], это обусловлено тем, что 50-59-летние больные переживают настоящую эмоциональную катастрофу из страха пожизненной инвалидности, что и сказывается на развитии депрессии и их КЖ. В противоположность этому, анализ состояния 30-49-летних больных указал на более оптимистичное отношение к своей болезни, быстрое восстановление и трудоустройство уже в течение первого полугодия. По наблюдениям [20], для мужчин 55-64 лет с личностной тревожностью риск ИБС по расширенным критериям (определенная и возможная ИБС) в 2 раза больше, чем для мужчин 45-54 лет, а у лиц с депрессией риск ИБС выше во второй группе в 1,8 раз по сравнению с первой. Реакция более старших возрастов на стресс объясняется неустойчивым социальным положением, экономическим кризисом, выходом на пенсию, а также сугубо физиологическими процессами в организме [20].

Справедливости ради следует отметить противоположное мнение другой группы исследователей, считающих, что риск ИБС выше в более молодых возрастных группах. На это указывает эксперимент, в котором высокий риск ИБС отмечался у молодых шведских призывников 18-20 лет [21]. По результатам 4-летнего исследования в Тайване, в котором участвовал 1 млн пациентов с депрессией или тревогой, наибольший риск ИБС был обнаружен в возрастной группе <20 лет, а наименьший <65 лет [10]. Подтверждение этому можно найти в работе [22], в которой показана зависимость сердечного риска от процессов старения. Активация гипоталамо-гипофизарной системы мозга, как физиологический механизм, обуславливающий связь психических заболеваний с ИБС и проявляющийся в виде секреции адренокортикотропного гормона в ответ на стресс, ослабляется с возрастом. Этим подтверждается, что замедляющиеся с возрастом физиологические процессы уже не способны с прежней силой воздействовать на сердечно-сосудистую систему. Аналогичные результаты содержатся в работе [6], где около половины депрессивных больных оказались <55 лет (коэффициент риска 1,12), тогда как среди психически здоровых лишь четверть соответствует данной возрастной группе (72,7% >55 лет). В 15-летнем исследовании NHANES III [16], где средний возраст выборки составил 28,1 лет, установлено, что с депрессией риск развития ИБС в 3,7 раз выше, а с суицидальными наклонностями — в 7 раз.

Немаловажную роль в системе ФР ИБС играют гендерные различия. Факт доминирования женского пола в ИБС-популяции депрессивных больных эмпирически и аналитически установлен во многих научных работах. Как следует из исследования NHANES III [16] для мужчин риск развития ИБС составил 2,37, а для женщин — 4, что практически в 2 раза выше. Доказательством в пользу преобладания женского пола среди смертельных исходов от ССЗ служит работа [23]. Автор отмечает, что летальность в связи с депрессией повышается на 15% и в большей степени преобладает среди 15-59-летних женщин. Распространенность психических нарушений среди женщин оценивается коэффициентом риска 1,66 в случае тяжелого РДС, 1,34 для биполярного расстройства и 1,69 для тревожного [10]. Женщины больше расположены к развитию депрессии (в 2,47 раз), причем эта зависимость увеличивается с возрастом [6]. По показаниям КОМПАС [5] среди женщин по сравнению с мужчинами депрессивные симптомы диагностировались в 2 раза чаще — 28,6% vs 15,6% ($p < 0,001$). Такая закономерность обуславливается сложными физиологическими процессами в организме женщин, воздействием гормонального фона, неустойчивым и более слабым социально-экономическим положением, а также повышенной чувствительностью к стрессовым факторам и особенностями психики.

Во многих перспективных исследованиях были рассмотрены расово-зависимые ФР ССЗ. В исследовании [24] люди негроидной расы с депрессивными симптомами представляли больший риск возникновения ИБС — коэффициент риска 1,39 vs 1,10 для белых [24].

Депрессия — основная причина формирования нездоровых, неправильных стереотипов образа жизни, приводящих к прогрессированию патологических процессов в организме и затрудняющих выздоровление. Главной поведенческой мишенью отрицательного воздействия депрессии становится физическая активность. Для людей со стабильной депрессивной симптоматикой гиподинамия характерна в 1,44 раз чаще, чем для пациентов без депрессии — 51,9% vs 36,1% ($p = 0,001$), при этом риск ИБС повышается в 1,47 раз [18]. В знаменитом Cardiovascular Health Study было проанализировано состояние порядка 6 тыс. пациентов; отметили, что отсутствие физической активности на 25% увеличивает риск ИБС [25]. Наличие корреляции между депрессивными симптомами и способности к физической нагрузке у пациентов с заболеваниями сердца обусловлено определенной линией поведения. Чем выраженнее стресс, тем слабее мотивация к двигательной активности и занятиям спортом, что в целом приводит к снижению физической работоспособности. Депрессия благоприятствует малоподвижному образу жизни. Из-за линейной зависи-

мости между депрессивными симптомами и физической нагрузкой следует учитывать многоплановость лечения и ухода за больным, которые должны включать физические упражнения. С этой позиции необходимо внедрять профилактические аэробные нагрузки с целью избавления от депрессии, т.к. существуют убедительные доказательства того, что физическая активность повышает нейропластичность мозга, уровень нейротрофического фактора, участвующего в улучшении когнитивных способностей [26].

Дебютом психологических проблем часто выступает курение. Как следует из статистических показателей ВОЗ, лидирующую позицию по количеству курящих в стране занимает Россия (75% мужчин и 21% женщин). Тот факт, что наиболее частым последствием психологическим проблем является курение, подчеркивается в опыте REGARDS [18], в котором выясняется зависимость депрессивных больных от курения — 27,6% курящих среди депрессивных vs 13,8% среди психически здоровых ($p = 0,001$), а риск ИБС при этом повышается в 2,06 раз. В другом исследовании для курящих риск составил 1,01 [6]. Наличие тесной связи между депрессией и курением было засвидетельствовано в исследовании [27], где курение встречалось у 34,4% депрессивных больных, а у мужчин достигало 74,2%. В ходе 3-месячного наблюдения над 492 обследуемыми [28] было показано, что при депрессии количество курящих увеличено на 34%, диабетиков — на 24%, случаев ИМ — на 39%, случаев сердечной недостаточности — на 58%. При этом 50% пациентов отказывались от приема лекарств и реабилитационных программ. Многие исследователи, в частности участники EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) [29], связывают депрессию с уровнем холестерина, артериальным давлением и курением. Между тем, положительный эффект терапевтических программ, включающих физические нагрузки, питание, психосоциальные вмешательства направлен на улучшение состояния больного и уменьшение симптомов депрессии [30].

При упоминании о вредных привычках, наряду с курением и гиподинамией, касаются проблемы алкоголизма, влияние которого на риск ИБС все еще находится под вопросом. По наблюдениям специалистов, в ситуации с ИБС во многих исследованиях прослеживалась отрицательная корреляция между депрессией и употреблением алкогольных напитков. Авторы [18] показывают, что больные с депрессией были менее склонны к употреблению алкоголя, среди них на 10% больше было тех, кто не пьет вообще, на 9,8% меньше тех, кто изредка позволяет себе распитие спиртных напитков и на 0,3% меньше случаев тяжелого алкоголизма ($p = 0,001$).

Необходимо уточнить, что утяжеление клинической картины и появление кардиальных осложнений во многом обусловлены патофизиологическими механизмами влияния хронического стресса. Постоянный гипертонус симпатической нервной системы запускает ускоренную реактивность организма, которая проявляется в виде высокой частоты сердечных сокращений, артериального давления, усилении кровотока. Характеризуя природу постдепрессивных осложнений, многие специалисты отмечают аритмогенность воздействия депрессии в связи с появлением желудочковых аритмий при гиперстимуляции сердца [8]. Активация свертывающей системы, усиление воспалительных реакций, гиперчувствительность тромбоцитарных рецепторов, гиперпродукция тромбоксанов приводит к повышенному тромбообразованию, сужению и закупорке сосудов, и, следовательно, к резким коронарным приступам, а агрегация тромбоцитов — к атеросклерозу [8]. Все перечисленные патологические изменения в организме запускают развитие ряда вторичных заболеваний: стенокардии, диабета, ИМ, атеросклероза.

Отмечается существенное значение дисфункции эндокринной системы как пускового фактора развития кардиальных и метаболических осложнений. У взрослых и подростков нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, приводит к образованию атеросклеротических бляшек, повышению кровяного давления, понижению инсулинорезистентности, дислипидемии и центральному ожирению [8]. По данным молекулярно-диагностических исследований эти последствия обусловлены повышением маркеров воспаления и риском тромбообразования [31]. Такие нарушения эндокринной системы как пониженная секреция соматотропина и повышенная — кортизола рассматриваются в качестве серьезных причин остеопороза [8]. Другие исследования отмечают наличие тесной взаимосвязи между высоким уровнем кортизола и повышенным риском ИБС (отношение шансов — 1,58) [3, 32]. Показано, что уровни кортизола в сыворотке крови у больных атеросклерозом выше, чем у здоровых, и, таким образом, подавление кортизолом экспрессии интерлейкина (IL) — 10 в периферических В-клетках способствует дестабилизации бляшек [33]. Что касается иммунной системы, высокий уровень противовоспалительных IL (IL-4, IL-10, IL-13) приводит к появлению симптомов бессонницы, общему недомоганию и отсутствию аппетита [8].

Медицинские показатели пациентов находятся в прямой зависимости от тяжести депрессивного расстройства, исполняя роль предиктора осложнений и конечного исхода от ИБС. По результатам исследования REGARDS, повышение риска ИМ,

связанного с депрессивными симптомами, обусловлено гипертонией (депрессивных гипертоников больше на 8,8%), курением (13,8%), сахарным диабетом (9,7%), избыточной массой тела (1,5%) [18]. В процессе наблюдения [27] пациентов с депрессией констатировали увеличение случаев сахарного диабета на 9,4% ($p=0,0273$), приступов стенокардии ($p=0,036$). В совокупности всех осложнений преобладали постинфарктный кардиосклероз — 47,8% vs 17,9% ($p=0,0001$), реваскуляризация миокарда, включая аортокоронарное шунтирование, аритмия — 34,4% vs 25,3% ($p=0,012$). В исследовании REGARDS [18] участники с ДС по сравнению с психически здоровыми пациентами в большей степени были склонны к гипертензии — 80,1% vs 71,3%, сахарному диабету — 41,5% vs 31,8%, ИМ — 73,5% vs 71,4% и стенокардии — 17,1% vs 11,2%. Что касается стенокардии, в аналогичной работе [34] данное заболевание регистрировалось в 2,24 раза чаще после коронарной реваскуляризации, в 4,72 раза при тревожности и в 3,12 раза при депрессии. Тревожные больные часто жалуются на такие симптомы, как одышка, учащенное сердцебиение и боли в груди, ангинозные приступы, головные боли, нарушения сна, что определенно увеличивает чувствительность к первичному сердечному заболеванию и предрасположенность к прогрессированию психических расстройств [10].

Эмпирические примеры ФР у женщин среднего и пожилого, старческого возраста представлены в работе [35]. Первостепенными медико-социальными признаками у лиц женского пола со средним возрастом 52 года оказались ранняя менопауза, курение, избыточная масса тела, гиперлипидемия. Дебютом чаще всего выступал ИМ (62%), а в последующем клиническая картина утяжелялась постинфарктной стенокардией и осложнением первичного ИМ. У женщин со средним возрастом 72 года в первую очередь распознавалась стенокардия напряжения (89%), а затем и диабет, артериальная гипертензия, аритмия, рецидивный ИМ, желудочковые аритмии, сердечная недостаточность 3-4 функциональных классов. Среди патологий исключительно старческой группы автор выделяет остеоартроз (15%), атеросклероз (7%) и хроническая обструктивная болезнь сердца (7%).

Многочисленные разносторонние наблюдения показали, что короткая продолжительность сна приводит к увеличению риска артериальной гипертензии, ИБС, аритмии, ожирению и сахарному диабету [36]. Была обоснована причинная связь между продолжительностью и качеством сна, и риском ССЗ [37]. Риск ИБС ассоциировался как с неглубоким сном (отношение риска — 1,21), так и с приемом снотворных и успокоительных препаратов при бессоннице (отношение риска — 1,40). Сон <6-8 ч значительно повышает риск развития ИБС, а сон

<4 ч или >8 ч способствует обострению коронарных повреждений [38]. Недостаток сна изменяет сердечно-сосудистые параметры, увеличивает симпатическую активность, индуцирует воспалительные процессы во многих тканях (мозг, жировая ткань, печень, селезенка), включая сердце и сосудистый эндотелий [39]. У испытуемых, спавших <6 ч в сут., по сравнению с теми, кто спал ≥ 7 ч, отмечались нарушения вегетативной регуляции сердца (изменялись по индексу вариабельности сердечного ритма), гипертонус симпатической системы и понижение влияния парасимпатической нервной системы [40].

В звеньях патогенеза часто фигурирует метаболический синдром как следствие гормональных изменений на фоне стресса. Результаты исследования Whitehall II (British study of cardiovascular disease among civil servants) показали, что у мужчин на менее оплачиваемой работе с метаболическим синдромом ожирения наблюдались более высокие уровни норэпинефрина, кортизола, сывороточного IL-6, С-реактивного белка плазмы крови и ее вязкости, а также более высокая частота сердечных сокращений в покое и более низкая вариабельность сердечного ритма [41]. Как системное заболевание, ожирение само по себе способствует риску ССЗ через повышение базального уровня кортизола, воспалительных цитокинов и гормонов (лептина и инсулина) [42]. Гиперлипидемия как наследственный либо поведенческий фактор увеличивает риск ИБС в 1,34 раз [6].

Предметом специального наблюдения становится социальная структура общества, т.к. заболеваемость ИБС косвенно зависит от социально-экономического статуса человека. Согласно некоторым данным, депрессия наиболее часто наблюдается у безработных (37,4%) и инвалидов (36,9%), причем риск повышается пропорционально тяжести инвалидной группы (у первой в 1,8 раз чаще по сравнению с третьей) [5]. На основе когортного исследования [43] британских государственных служащих впервые обозначена связь между социальным неравенством, низким социально-экономическим статусом и более высокой частотой коронарной смертности. Согласно результатам схожих исследований [44], добавочными факторами, связанными с повышенным риском смертности от ССЗ, являются тяжелые рабочие условия и минимализация социальной поддержки. Финансовые трудности на почве безработицы часто приводят к увеличению веса и метаболическим изменениям, особенно среди женщин. Таким образом, фактически установлена прямая корреляция между социальными условиями и метаболическими нарушениями, между увеличением веса и происхождением ССЗ.

Особое внимание следует уделить уровню образования, характеру труда, материальному положе-

нию и доходу исследуемой ИБС-популяции. Как указывают члены программы КОМПАС [5], люди физического труда испытывают ДС в 1,32 раз чаще, чем умственного. Неполное среднее образование предполагает 37,5% случаев депрессии, среднее — 24,6%, высшее — 21,6%. Такая закономерность обусловлена затруднением при возвращении к физической деятельности, а также предрасположенность плохо образованных людей к искажению смысла болезни и преувеличению тяжести своего состояния [12].

Как известно, КЖ предполагает и оценку самим больным ограничений своей жизнедеятельности. По мнению специалистов, понижение качества жизни является следствием уменьшения трудоспособности больного, качества самообслуживания. Вследствие этого падает и статус работы, и материальная обеспеченность, и возможность удовлетворять базовые потребности. Такие условия и дают толчок к развитию ИБС, которое снова предполагает за собой понижение уровня КЖ и возникновение порочного круга.

Многочисленные анализы показали, что такие особенности индивидуума, как социальная изоляция и одиночество с вероятностью 50% указывают на риск ИБС, который у взрослых увеличивается в 1,5 раза, а связанные с этим стресс, гнев и подавленное настроение выступают в качестве основных триггеров заболеваний сердца [45]. Было подтверждено экспериментальными данными, что социальная депривация и дискриминация в детском и подростковом возрастах, как психосоциальные факторы депрессии, посредством активации ключевых регуляторных генов, ответственных за процессы иммунной реакции, воспалении, стрессового ответа предрасполагают человека к развитию ССЗ во взрослом возрасте [46]. Аналитическим и наблюдательным действиями выяснены методы воздействия на социальное одиночество человека. Группа ученых Восточного сотрудничества установила, что японский менталитет (а именно Японский дух “Wa”), в частности традиционное строгое поддержание порядка в иерархически организованных социальных отношениях, повышает сплоченность и интеграцию в общество, способствует вовлечению японцев в социальную сферу и, следовательно, профилактике ССЗ [47]. Было отмечено, что у лиц, активных в общественной среде, вероятность смертности от ССЗ ниже, в то время как социальная изоляция и одиночество ассоциировалось с более высокой смертностью от ССЗ.

Семейное положение — еще один серьезный фактор развития депрессии. У людей, не состоящих в браке риск ДС на 18,5% выше, чем у женатых [5].

Совместно с депрессией часто диагностируется тревожность. Накопилось достаточное количество эмпирических работ и мета-анализов, где риск

ИБС, осложненной тревогой, колеблется от 1,5 до 3,8 [20]. В совокупности с тревогой риск развития ИБС повышается на 26–41%, а ССЗ на 52% [19]. Клинические последствия повышенного тревожного напряжения и беспокойства Фремингемские исследователи расценивают как предиктор периодической частотности ИБС в течение последующих 10 лет [48]. В 37-летнем эксперименте с участием 49 тыс. 18–20-летних юношей-призывников с существенным уровнем тревожности наблюдали вдвое больший риск возникновения коронарнопатии — 2,17 для ИБС и 2,51 для ИМ [21]. В 2010г по результатам одного из крупнейших в кардиологии американских исследований, в котором приняло участие порядка 350 тыс. человек, тревожные, панические и посттравматические расстройства послужили причиной 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,47), 1,43 (95% ДИ 1,11–1,83) и 1,25-кратного (95% ДИ 1,16–1,36) риска ИБС, соответственно [49]. Личностная тревожность активно фигурирует в механизме патогенеза ССЗ, запуская молекулярные процессы утолщения внутренней и средней оболочек сонных артерий, развития атеросклероза, ИМ, повторной ишемии и смерти от остановки сердца. Однако, по мнению других ученых, тревога может оказать и позитивное влияние: стимул к более частому обращению в больницу, обследования, соблюдение схемы назначенного лечения.

В качестве медико-социальных особенностей, сопутствующих депрессии и влияющих на течение ИБС, следует также учитывать стресс. В широкомасштабном исследовании INTERHEART [50] было обнаружено, что люди, испытывающие стресс на работе и дома, увеличивают свои шансы на проблемы с ССЗ в 1,45 (периодический стресс) — 2,17 (постоянный стресс) раз. Аналогично этому, поддерживается связь между переутомлением на работе и ССЗ, которая выражается в увеличении вероятности появления ИБС на 23% [51]. Изучение стрессовых влияний [52] показало, что у пациентов с высоким психосоциальным стрессом летальные исходы возможны в 4 раза чаще, чем у относительно психологически устойчивых людей — 22% vs 5% ($p=0,003$). Важно отметить, что хронический стресс часто является причиной других соматических заболеваний: курения, сахарный диабет, гипертонии [53].

В череде психотравмирующих ситуаций наиболее стрессовое воздействие оказывают конфликты в семье (22%), смерть близкого (18,3%), потеря трудоспособности или работы (15,7%), одиночество, неустойчивость материального положения (21,3%), развод и другие события сугубо личностного характера, которые коррелируют с большей частотой расстройств депрессивного спектра. У тех, кто пережил тяжелые стрессовые ситуации, РДС обнаруживались в 2,2 раза чаще [5]. Здесь имеют место и нозогенные реакции, когда депрессия обнаруживаются

у пациентов, часто жалующихся на ухудшение психического состояния (42,1% vs 6,7%) [54]. К факторам, провоцирующим эмоциональные перегрузки, относят тревожность, отсутствие социальной помощи, агрессивность и дистрессорный тип личности, а среди коронарных синдромов — это ИМ, инсульт, аортокоронарное шунтирование, послеоперационные осложнения [8]. Как неизбежный итог воздействия стресса — появление особых личностных характеристик: пессимистичность, отчаянность, постоянное обращение к прошлым психологическим травмам, снижение самооценки, самобичевание. Вариантом борьбы с таким подавленным состоянием человека — поддержка, оптимистичность при обсуждении прогноза болезни, призыв к позитивному мышлению. С целью профилактики стресса применяют лечебную физкультуру, т.к. достоверно известно, что при занятиях спортом распространенность психосоциального стресса снижается с 10% до 4% ($p<0,0001$) [52].

Хорошо известно, что поведение и эмоциональный фон человека определяют его психологическое и физическое здоровье, играют немаловажную роль в прогнозе заболевания, выздоровлении и КЖ. Данные об эмоционально-личностных качествах больных ИБС представлены в работе [17]. Суть исследования заключалась в сравнительном анализе двух групп: в первой группе состояло 62 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (в 27,4% определяется депрессивная симптоматика), а во вторую группу вошли 65 пациентов с диагнозом ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и осложнением хронической сердечной недостаточности (в 45% диагностирована депрессия). Был проведен детальный анализ КЖ по нескольким психологическим, физическим, социальным параметрам. В исследовании показано, что пациенты первой группы чаще жаловались на боль, плохое самочувствие, упадок сил. Боль воспринималась ими как препятствие для ведения нормальной полноценной жизни. Выяснилось, что их преследует чувство страха перед возникновением боли, что как раз характерно для начальной стадии стенокардии. Во второй группе больные жаловались на ухудшение сна, однако болевые приступы воспринимались адекватно. “Уровень независимости” был снижен за счет постоянной зависимости от лекарств, от своей болезни, положения и “способности к выполнению повседневных дел”. Сексуальная активность была зарегистрирована на среднем уровне, т.к. ограничения были навязаны боязнью нового приступа стенокардии и побочными действиями лекарственных препаратов. Однако общая неудовлетворенность всеми сферами жизни, определяющие КЖ и влияющие на него, были отчасти скомпенсированы духовным развитием личности.

По результатам этого исследования, можно сделать вывод о том, что для больных ИБС с начальной стадией стенокардии характерна большая степень эмоциональной неустойчивости, тревожности, неуверенности в себе. Во второй группе определена общая тенденция на эмоциональную сдержанность, замкнутость в себе, самоконтроль. Аналогичным образом усугубляются и социальные последствия ИБС — снижается работоспособность, появляется необходимость постоянного наблюдения в стационаре, повышается риск инвалидности, что негативно сказывается на КЖ. Низкая удовлетворенность различными сторонами КЖ в сочетании с депрессией провоцирует психологический дистресс и развитие личности по типу D, характеризующейся повышенной стресс-реактивностью, нарушениями в социальной адаптации и высоким уровнем тревожности. Такие личностные особенности выступают в качестве предиктора ранней внезапной смертности при сердечных катастрофах.

Важно отметить, что сам образ жизни больных, их привычки, состояние и КЖ определяет прогрессирования депрессии и ухудшение клинической картины. Пациенты с низким КЖ становятся склонны к депрессии, но и под влиянием этой же депрессии ухудшается их уровень удовлетворенности этой жизнью. Поэтому не столь депрессия влияет на медико-социальные особенности, сколь они определяют психическое состояние человека.

Депрессия влияет на 20% людей с ИБС, являясь тяжелым бременем для общества и каждой отдельной семьи, для индивидуума. Взаимодействие гендерных различий, генетических факторов, индивидуальных физиолого-психологических показателей отличается сложностью и запутанностью, но в целом становится существенным показателем состояния больного и служит важным прогностическим фактором. Сопутствующие психологические расстройства усложняют клиническую картину, снижают уровень КЖ, повышают частоту неблагоприятных исходов.

В связи с тем, что коморбидные соматические заболевания, расстройства (депрессия, тревога и посттравматический стресс) несут злокачественный характер прогнозирования течения основного заболевания, рекомендуется ввести в уход за пациентом психосоциальную терапию.

По мнению [55], помощь в решении жизненных проблем, образование, обучение навыкам при-

способления к новым условиям жизни, длительный отдых способны оказать лишь незначительный эффект на больных ИБС. Эффективным психиатрическим лечением можно считать лишь когнитивно-поведенческую терапию, которая, по данным [19], снижает риск ССЗ в 2-3 раза. Среди терапевтических мероприятий, направленных на борьбу со стрессом, существенное внимание следует уделить физической активности. Как показывают литературные данные [56], после регулярных физических нагрузок частота депрессивных симптомов снижается на 40%. У пациентов с депрессией, прошедших программу тренировок, в сравнении с контрольной группой показатель смертности уменьшился более чем в 2 раза [56]. Существенную роль в достижении положительного эффекта играет соблюдение правил приема лекарственных препаратов, диета, отказ от вредных привычек. Демонстрация проекта в Китае, как отмечает ВОЗ [1], показала, что элементарная поддержка семьи и домашняя реабилитация в совокупности с психотропными препаратами может существенно облегчить состояние психически больных и помочь им стать полноценными членами общества. Доказательство продуктивности поведенческих терапевтических программ было представлено в исследовании REGARDS, где в результате комплексного применения всех поведенческих механизмов лечения было достигнуто уменьшение взаимозависимости между депрессией и смертностью от ИБС на 36,9% [18].

Изучение совокупности медико-социальных особенностей человека наряду с сердечно-сосудистыми ФР способствует правильной организации лечебно-профилактических мероприятий в борьбе с ИБС. Своевременная диагностика коморбидного психического расстройства способствует оказанию адекватной помощи и лечению первоначальной патологии. Открытие общих поведенческих и медицинских характеристик депрессии (курение, гипертонзия, диабет, ожирение, гиподинамия и другие) подтверждает необходимость создания стандартизированной терапевтической программы, принципиально схожей для всех людей по всему миру и несущей в себе потенциал предотвращения последующих случаев ССЗ.

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

Литература/References

- Brundtland GH. Mental health in the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78:411.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Carney RM, Freedland KE. Depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med*. 2008;121(11 Suppl 2):S20-7. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.010.
- Pogosova GV. Depression is a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death. *Cardiology*. 2002;4:86-91. (In Russ.) Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология*. 2002;4:86-91.
- Drobizhev MYu, Drobizheva KYu. Clinical and economic analysis of the COMPASS program. Review of psychiatry and medical psychology. V.M. Bekhterev. 2006;1(03):12-7. (In Russ.) Дробижев М.Ю., Дробижева К.Ю. Клинико-экономический анализ программы КОМПАС. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. М.В. Бехтерева. 2006;1(03):12-7.
- Strik JJ, Lousberga R, Cherieb EC, Honiga A. One-year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res*. 2004;56:59-66. doi:10.1016/S0022-3999(03)00380-5.
- Dovzhenko TV. Depressive spectrum disorders with cardiac syndrome in patients with cardiovascular diseases (clinic, diagnosis, therapy). Social and clinical psychiatry. 2011;21(4):5-13. (In Russ.) Довженко Т.В. Расстройства депрессивного спектра с кардиальгическим синдромом у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (клиника, диагностика, терапия). Социальная и клиническая психиатрия. 2011;21(4):5-13.
- Pogosova GV. Depression is a risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death: 10 years of scientific research. *Cardiology*. 2012;12:4-11. (In Russ.) Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. *Кардиология*. 2012;12:4-11.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a metaanalysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27:2763-74. doi:10.1093/eurheartj/ehj338.
- Huang KL, Su TP, Chen TJ, et al. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):401-409. doi:10.1111/j.1440-1819.2009.01974.x.
- Leung YW, Flora DB, Gravely S, et al. The Impact of Premorbid and Postmorbid Depression Onset on Mortality and Cardiac Morbidity Among Patients With Coronary Heart Disease: Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2012;74(8):786-801. doi:10.1097/PSY.1090b1013e31826ddeb.
- Petrova MM, Ayvazyan TA, Fandyukhin SA. Quality of life in men after myocardial infarction. *Kardiologia*. 2000;2:65-6. (In Russ.) Петрова М.М., Айвазян Т.А., Фандюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2000;2:65-6.
- Nabi H, Shipley MJ, Vahtera J, et al. Effects of depressive symptoms and coronary heart disease and their interactive associations on mortality in middle-aged adults: The Whitehall II cohort study. *Heart*. 2010;96:1645-50. doi:10.1136/hrt.2010.198507.
- Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: update 2013. *Ger Med Sci*. 2014;12. doi:10.3205/000194.
- Brodovskaya EP, Germanova OA, Rotar' OP, et al. European clinical guidelines for cardiovascular disease prevention. Recommendations of the European society of Cardiology (2012 revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4, Annex.2:1-84. (In Russ.) Бродовская Е.П., Германова О.А., Ротарь О.П. и др. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012г). *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4),прил.2:1-84.
- Shah AJ, Veledar E, Hong Y, et al. Depression and History of Attempted Suicide as Risk Factors for Heart Disease Mortality in Young Individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1135-42. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.125.
- Kuvshinova NYu. Assessment of the quality of life of patients with ischemic disease in relation to emotional and personal characteristics. Proceedings of the Samara scientific center of the Russian Academy of Sciences. 2010;12,3(2):397-401. (In Russ.) Кувшинова Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью в связи с эмоционально-личностными характеристиками. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010;12,3(2):397-401.
- Ye S, Muntner P, Shimbo D, et al. Behavioral Mechanisms, Elevated Depressive Symptoms, and the Risk for Myocardial Infarction or Death in Individuals With Coronary Heart Disease (A Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *JACC*. 2013;61(6):622-30. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.058.
- Belyalov VI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive*. 2017;8:104-9. (In Russ.) Белялов В.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;8:104-9.
- Akimova EV, Kayumova MM, Gakova EI, et al. Associations of coronary heart disease with some psychosocial risk factors in the male population aged 25-64. *Kardiologia*. 2012;12:12-6. (In Russ.) Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И. и др. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25-64 лет. *Кардиология*. 2012;12:12-6.
- Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *JACC*. 2010;56:31-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.033.
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: Impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:83-98. doi:10.1016/S0306-4530(02)00146-4.
- Gasse C, Laursen TM, Baune BT. Major depression and first-time hospitalization with ischemic heart disease, cardiac procedures and mortality in the general population: a retrospective Danish population-based cohort study. *Eur J Prev Card*. 2014;21:532-40. doi:10.1177/2047487312467874.
- Sims M, Redmond N, Khodnava Y, et al. Depressive symptoms are associated with incident coronary heart disease or revascularization among blacks but not among whites in the reasons for geographical and racial differences in stroke study. *Ann Epidemiol*. 2015;25:426-32. doi:10.1016/j.annepidem.2015.03.014.
- Win S, Parakh K, Eze-Nliam CM, et al. Depressive symptoms, physical inactivity and risk of cardiovascular mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart*. 2011;97(6):500-5. doi:10.1136/hrt.2010.209767.
- Papasavvas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A Meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2017;37(4):239-49. doi:10.1097/HCR.000000000000193.
- Garganyeva NP, Petrova MM, Evsyukov AA, et al. Influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life of patients. *Klin med*. 2014;12:30-7. (In Russ.) Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А. и др. Влияние депрессии на течение ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. *Klin med*. 2014;12:30-7.
- Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA, et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med*. 2006;21(11):1178-83. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00586.x.
- Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, et al. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):686-91. doi:10.1177/2047487312445562.
- Gellis ZD, Kang-Yi C. Meta-Analysis of the Effect of Cardiac Rehabilitation Interventions on Depression Outcomes in Adults 64 Years of Age and Older. *The Am J Cardiology*. 2012;110(9):1219-24. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.021.
- Le-Ha C, Herbison CE, Bellin LJ, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under resting conditions and cardiovascular risk factors in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;66:18-24. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.01.002.
- Reynolds RM, Labad J, Strachan MWJ, et al. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischemic heart disease and its risk factors in people with type2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;1602-8. doi:10.1210/jc.2009-2112.
- Huo Y, Chu Y, Guo L, et al. Cortisol is associated with low frequency of interleukin 10-producing B cells in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem Funct*. 2017;35:178-83. doi:10.1002/cbf.3262.
- Arnold SV, Spertus JA, Ciechanowski PS, et al. Psychosocial Modulators of Angina Response to Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2009;120(2):126-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806034.
- Ryzhova TA, Bichan NA. Risk factors and peculiarities of myocardial infarction in elderly and senile women. *Kardiologia*. 2012;12:24-7. (In Russ.) Рыжова Т.А., Бичан Н.А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2012;12:24-7.
- Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):321-9. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
- Lao XQ, Liu X, Deng H-B, et al. Sleep quality sleep duration, and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study with 60,586 adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:109-17. doi:10.5664/jcsm.6894.
- Strand LB, Tsai MK, Gunnell D, et al. Self-reported sleep duration and coronary heart disease mortality: a large cohort study of 400,000 Taiwanese adults. *Int J Cardiol*. 2016;207:246-51. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.119.
- Dumaine JE, Ashley NT. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308:R1062-9. doi:10.1152/ajpregu.00049.2015.
- Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39:1927-40. doi:10.5665/sleep.6218.

41. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2002;106:2659-65. doi:10.1161/01.CIR.0000038364.26310.BD.
42. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Roccia. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front Immunol*. 2018; doi:10.3389/fimmu.2018.02031.
43. Marmot MG, Rose G, Shipley M, Hamilton PJS. Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *J Epidemiol Commun Health*. 1978;32:244-9. doi:10.1136/jech.32.4.244.
44. Brunner EJ. Social factors and cardiovascular morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):260-8. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.004.
45. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337-54. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452.
46. Saban KL, Mathews HL, DeVon HA, Janusek LW. Epigenetics and social context: implications for disparity in cardiovascular disease. *Aging Dis*. 2014;5:346-55. doi:10.14336/AD.2014.0500346.
47. Hori R, Hayano J, Kimura K, Shibata N. Psychosocial factors are preventive against coronary events in Japanese men with coronary artery disease: the eastern collaborative group study 7.7-year follow-up experience. *Biopsychosoc Med*. 2015;9:3. doi:10.1186/s13030-015-0030-8.
48. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2005;67:692. doi:10.1097/01.psy.0000174050.87193.96.
49. Scherrer JF, Chrusciel T, Angélique Zeringue A, et al. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *Am Heart J*. 2010;159:772-9. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.033.
50. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
51. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;380:1491-7. doi:10.1016/S0140-6736(12)60994-5.
52. Milani RV, Lavie CJ. Reducing Psychosocial Stress: A Novel Mechanism of Improving Survival from Exercise Training. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(10):931-8. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.028.
53. Gallo LC, Roesch SC, Fortmann AL, et al. Associations of Chronic Stress Burden, Perceived Stress, and Traumatic Stress With Cardiovascular Disease Prevalence and Risk Factors in the Hispanic Community Health Study. *Psychosomatic Medicine*. 2014;76:468-75. doi:10.1097/PSY.0000000000000069.
54. Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, et al. Depression and depressive spectrum disorders in General medical practice. Preliminary results of the COMPASS program. *Kardiologija*. 2004;1:48-55. (In Russ.) Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;1:48-55.
55. Dickens C, Cherrington A, Adeyemi I, et al. Characteristics of Psychological Interventions That Improve Depression in People With Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Regression. *Psychosomatic Medicine*. 2013;75:211-21. doi:10.1097/PSY.0b013e31827ac009.
56. Richard VM, Carl JL, Mandeep RM, et al. Impact of Exercise Training and Depression on Survival in Heart Failure Due to Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(1):64. doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.047.

К 70-летию профессора Олега Петровича Шевченко

27 ноября 2019г отмечает свой юбилей профессор Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии факультета дополнительного постдипломного образования (ФДПО) Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

О. П. Шевченко окончил в 1973г 2 МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова. С 1973г по 1975г обучался в клинической ординатуре, в 1975-1978гг — в аспирантуре при клинике общей терапии с кардиологией ЦНИЛ 4-го Главного управления Минздрава СССР, где в 1978г защитил кандидатскую диссертацию; в 1978-1988гг работал младшим, затем старшим научным сотрудником в НИИ клинической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, где в 1986г защитил докторскую диссертацию “Клинико-инструментальная характеристика и особенности медикаментозного лечения больных со спонтанной (ангиоспастической) стенокардией”. С 1988г по 1992г работал доцентом на кафедре кардиологии и общей терапии УНЦ Медицинского центра при Правительстве РФ.

С 1992г О. П. Шевченко работает на кафедре кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, которую возглавляет в течение последних двадцати лет. В 1994г ему присвоено ученое звание “профессор” по специальности “кардиология”.

С 2009г по 2011г О. П. Шевченко работал в должности декана РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Под руководством профессора О. П. Шевченко была организована научная и педагогическая работа кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова на современном уровне. Сегодня кафедра является известной в Москве и России базой подготовки высококлассных специалистов-кардиологов.

О. П. Шевченко внес существенный вклад в разработку концепции об участии воспаления в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий; системности и мультифокальности атеросклероза; о роли биомаркеров воспаления, тромбообразования, активации макрофагов, неоангиогенеза и др. в нестабильном течении атеросклероза и развитии острого коронарного синдрома. Научная деятельность О. П. Шевченко посвящена исследованиям и изучению метаболического синдрома, нарушений ритма сердца, стресс-индуцированной артериальной гипертензии, воспалению при атеросклерозе, сердечной недостаточности, коморбидности в кардиологии. Полученные О. П. Шевченко уникальные данные о клинических, морфологических и биохимических корреляциях у больных атеросклерозом и его осложнениями легли в основу новых подходов к диагностике и лечению, направленных на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, реализуемых в последнее десятилетие в большинстве медицинских учреждений города Москвы, а также других регионов РФ.

Профессор О. П. Шевченко — автор более 400 научных работ, опубликованных в рейтинговых российских



и зарубежных изданиях, национальных руководствах по кардиологии; 15 монографий, двух изобретений. Широко известны его книги и монографии, посвященные актуальным вопросам кардиологии и терапии: “Ишемическая болезнь сердца”, “Атлас ИБС”, “Статины”, “Стресс-индуцированная гипертензия”, “Метаболический синдром”, “Артериальная гипертензия и церебральный инсульт” и др.

Под руководством профессора защищены 20 кандидатских диссертаций.

О. П. Шевченко ведет большую научно-организационную и общественную работу, является председателем секции “Коморбидность в кардиологии” Российского кардиологического общества, в течение ряда лет избирался исполнительным директором Всероссийского общества по изучению артериальной гипертензии. Он — председатель рабочей группы по последипломному образованию Российского кардиологического общества, член координационного совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава РФ, член научного совета Российского научного медицинского общества терапевтов, член редакционного совета журнала “Кардиология”, главный редактор журнала “Последипломное образование в кардиологии”.

О. П. Шевченко активно участвует в международной деятельности, являясь национальным координатором и членом рабочей группы по образованию Европейского общества кардиологов (Task Force ESCeLearning platform of the ESC Education Committee); участвовал в работе по координации образовательных мероприятий и созданию единой с европейской Программы обучения врачей.

Редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляет с юбилеем талантливого ученого, педагога, организатора, профессора Олега Петровича Шевченко и желают крепкого здоровья, бодрости духа, творческого долголетия и осуществления всех задуманных планов.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2019 ГОДУ

Передовая статья

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия 2019;18(2): 5-12

Оригинальные статьи

Аритмии сердца

Постол А. С., Неминуций Н. М., Иванченко А. В., Ляшенко В. В., Мишанин С. А., Выговский А. Б., Шнейдер Ю. А.

Анализ аритмических эпизодов у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и высоким риском внезапной сердечной смерти 2019;18(5): 38-46

Артериальная гипертензия

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.

Патогенетическая роль автономной нервной системы в ремоделировании сердца при артериальной гипотензии у молодых женщин 2019;18(1): 67-72

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.

Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением 2019;18(1): 73-81

Лопина Е. А., Душина А. Г., Либис Р. А.

Влияние метаболически тучного фенотипа ожирения на состояние сосудистой стенки сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения 2019;18(5): 5-11

Осипова И. В., Стародубова Ю. Н., Антропова О. Н., Полякова И. Г., Борисова Л. В.

Предикторы развития артериальной гипертензии при ревматоидном артрите у женщин 2019;18(3): 11-17

Платонова Е. В., Деев А. Д., Горбунов В. М., Шальнова С. А. от имени рабочей группы

Самоконтроль и клиническое измерение артериального давления в оценке распространенности и маркеров фенотипов артериальной гипертензии в когортном исследовании 2019;18(4): 5-11

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

Роль растительных станолов в первичной профилактике гиперхолестеринемии у пациентов с артериальной гипертензией 2019;18(3): 5-10

Инфаркт миокарда

Белов В. В., Меньщиков А. А.

Оценка оптимального уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (по данным 30-летнего мониторинга статуса жизни пациентов) 2019;18(1): 82-89

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

Клинические эффекты годичной программы кардиореабилитации с применением физических тренировок после острого инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста с разным реабилитационным потенциалом 2019;18(5): 27-36

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В.

Внутригоспитальная смена блокатора P2Y₁₂ у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики: влияние на состояние функциональной активности тромбоцитов и тромбоцитопоза, прогностическое значение 2019;18(4): 25-32

Ишемическая болезнь сердца

Бузутанова 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 2019;18(3): 18-23

Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В., Гарганеева А. А.

Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой 2019;18(4): 12-18

Касумова Ф. Н., Фараджева Н. А., Мамедова Р. Н., Султанова С. С.

Сравнительная характеристика факторов риска как предикторов ишемической болезни сердца у женщин при эпидемиологическом и клиническом обследовании 2019;18(1): 90-94

Лямина Н. П., Карпова Э. С.

Концепт выбора эффективных программ физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца 2019;18(2): 13-19

Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

Рентгеноморфологические изменения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений 2019;18(5): 10-16

Рагозина А. С., Петренко И. В., Урванцева И. А., Титанов В. Г., Николаев К. Ю.

Возможности применения нагрузочной дозы аторвастатина для профилактики периперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца 2019;18(5): 23-26

- Рязанов А. С., Капитонов К. И., Макаровская М. В., Кудрявцев А. А.*
Влияние постоянного приема нитратов на прогноз заболевания у пациентов с вазоспастической стенокардией по данным длительного амбулаторного наблюдения 2019;18(4): 19-24
- Шахбиева З. Ю., Абдуллаев А. А., Исламова У. А., Абдуллаева А. А.*
Результаты холтеровского мониторирования у пациентов со стенокардией, проживающих в районе бывшего вооруженного конфликта, при лечении сочетанием триметазидина с фабомотизолом 2019;18(3): 24-29
- Щербак М. М., Школьник Е. Л., Васюк Ю. А., Ющук Е. Н., Труш Е. Ю., Бурнейкайте Г., Челуткене Е., Якутис Г., Зозене Г., Петраускаене Б.*
Возможности различных протоколов экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении стабильной стенокардии 2019;18(5): 17-22
- Ишемия нижних конечностей**
- Быков А. В., Корневский Н. А., Пархоменко С. А., Хрипина И. И.*
Оптимизация ведения пациентов, страдающих критической ишемией нижних конечностей с учетом риска развития гангрены 2019;18(2): 38-44
- Клапанная болезнь сердца**
- Рязанов А. С., Макаровская М. В., Капитонов К. И., Кудрявцев А. А.*
Прогностическое значение показателя массы левого желудочка у пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом 2019;18(2): 32-37
- 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 2019;18(3): 30-34
- Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Порханов В. А., Кручинова С. В.*
Эхокардиографические показатели при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю 2019;18(2): 20-25
- Приверженность лечению**
- Петров В. С.*
Динамика показателей качества жизни и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении 2019;18(5): 47-54
- Ритм сердца**
- Лоскутова А. Н., Саухат В. Р.*
Показатели вариабельности кардиоритма и дисперсионного картирования ЭКГ у магаданских подростков с симпатическим типом вегетативной регуляции 2019;18(4): 33-38
- Сахарный диабет**
- Бекетова Н. А., Кошелева О. В., Вржесинская О. А., Коденцова В. М., Шарифетдинов Х. Х., Плотникова О. А., Пилипенко В. В., Алексеева Р. И., Леоненко С. Н., Сокольников А. А.*
Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период 2019;18(1): 95-101
- 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 2019;18(3): 48-56
- 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 2019;18(3): 35-40
- Норузбаева А. М., Курманбекова Б. Т., Османкулова Г. Э.*
Выявление латентных нарушений углеводного обмена во взаимосвязи с нейрогормональным статусом у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии 2019;18(2): 26-31
- 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 2019;18(3): 41-47
- Эпидемиология и профилактика**
- Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.*
Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования) 2019;18(6): 13-18
- Баланова Ю. А., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б.*
Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году 2019;18(4): 62-68

- Бородина И. Э., Попов А. А., Шардина Л. А., Салаватова Г. Г., Спиринов А. В.*
Предикторы кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериитом Такаюсу: результаты ретроспективного исследования и материалов аутопсий 2019;18(5): 90-97
- Голованова Е. Д., Титова Н. Е., Филиппова Ю. М., Баженова Д. С.*
Заболеемость долгожителей-ветеранов Смоленской области 2019;18(3): 57-61
- Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Штрих А. Ю., Баланова Ю. А.*
Предгипертония в Красноярском крае: распространенность, взаимосвязь с социодемографическими и кардиометаболическими факторами риска 2019;18(2): 52-57
- Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Калинин М. Р., Найговзина Н. Б., Гуревич К. Г.*
Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад 2019;18(1): 102-106
- Калинина А. М., Кушунина Д. В., Горный Б. Э., Антонов К. А., Бетяева О. В., Соколов Г. Е.*
Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения 2019;18(4): 69-76
- Камышова Т. В., Сарычева А. А., Саргсян В. Д., Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.*
Реклассификации риска у пациентов, впервые обратившихся к врачу с неосложненной артериальной гипертензией 2019;18(6): 19-25
- Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ*
Городская и сельская модели питания: есть ли различия? Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2019;18(4): 77-85
- Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ*
Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2019;18(5): 80-89
- Кобякова О. С., Куликов Е. С., Малых Р. Д., Черногорюк Г. Э., Деев И. А., Старовойтова Е. А., Кириллова Н. А., Загрямова Т. А., Балаганская М. А.*
Стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний: современный взгляд на проблему 2019;18(4): 92-98
- Купаев В. И., Крылова И. А., Слободянюк А. Л.*
Роль опросников по оценке физической активности и субоптимального статуса здоровья для первичного скрининга сердечно-сосудистых заболеваний 2019;18(4): 47-52
- Лебедева Д. И., Брынза Н. С., Нямцу А. М., Решетникова Ю. С., Княжева Н. Н., Акарачкова Е. С., Орлова А. С.*
Результаты работы сосудистых центров и образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсультов в Тюменской области 2019;18(1): 107-112
- Сапунова И. Д., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Ипатов П. В., Драпкина О. М.*
Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году 2019;18(6): 6-12
- Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я.*
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности 2019;18(5): 74-79
- Ткаченко К. Г., Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Арипова Н. Р., Бутусова М. Ю., Курбанова К. Б., Орловская Р. М., Пашкевич Н. В., Пушкарева К. Р., Родина М. В., Шахболотова Д. Т., Кисляк О. А.*
Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у медицинских работников городской многопрофильной больницы 2019;18(4): 39-46
- Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Артамонова Г. В., Барбараш О. Л.*
Частота выявления ожирения в зависимости от различных критериев в популяции среднего возраста городских и сельских жителей Сибирского региона 2019;18(4): 53-61
- Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А.*
Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты 2019;18(4): 86-91
- Клинические рекомендации**
- Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Болдуева С. А., Гарганеева Н. П., Дощичин В. Л., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Лила А. М., Лукьянов М. М., Морозова Т. Е., Переверзев А. П., Петрова М. М., Поздняков Ю. М., Сыров А. В., Тарасов А. В., Ткачева О. Н., Шальнова С. А.*
Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения 2019;18(1): 5-66
- Клинический случай**
- Васильев Д. К., Руденко Б. А., Фомин В. Н., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю., Феценко Д. А., Чигидинова Д. С.*
Клинический случай ретроградной эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии коронарного русла 2019;18(5): 55-59
- Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.*
Клинический случай ятрогенного ускоренного атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования при многососудистом поражении коронарных артерий 2019;18(1): 113-119

- Рабиун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Карпенко А. А.*
Хирургическое лечение пациента с гигантской аневризмой подвздошной артерии типа Е и подковообразной почкой 2019;18(6): 113-115
- Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.*
Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 2019;18(6): 121-125
- Дыганкова О. В., Латынцева Л. Д., Батлук Т. И., Платонов Д. Ю., Ахмеджанов Н. М.*
Использование миокардиального цитопротектора триметазидина у пациента с гемодинамической стенокардией как пример назначения лекарственного средства вне инструкции 2019;18(6): 116-120
- Лечение сердечно-сосудистых заболеваний**
- Барбараш О. Л., Жидкова И. И., Шибанова И. А., Иванов С. В., Сумин А. Н., Самородская И. В., Барбараш Л. С.*
Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию 2019;18(2): 58-64
- Инновации в кардиологии и кардиохирургии**
- Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Акчурин Р. С.*
Хирургия сердца и сосудов у онкологических больных — новый вызов гибридной хирургии..... 2019;18(4): 99-104
- Исследования**
- Драпкина О. М., Шутов А. М., Ефремова Е. В.*
Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия?..... 2019;18(2): 65-69
- Низов А. А., Сучкова Е. И., Дашкевич О. В., Трунина Т. П.*
Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области..... 2019;18(2): 70-75
- Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Каретникова В. Н., Мулрова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.*
Распространенность электрокардиографических изменений в Кемеровской области по данным исследования ЭССЕ-РФ..... 2019;18(1): 120-126
- Исследования и регистры**
- Андреев Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Воробьев А. Н., Кудряшов Е. В., Явелов И. С., Кляшторный В. Г., Переверзева К. Г., Бойцов С. А., Драпкина О. М.*
Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА) 2019;18(6): 99-106
- Васюкова Н. О., Лукина Ю. В., Звонарева О. И., Воронина В. П., Толпыгина С. Н., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Загребельный А. В., Будаева И. В., Некошнова Е. С., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.*
Оценка приверженности к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших участие в международных рандомизированных контролируемых исследованиях 2019;18(6): 107-112
- Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Благодатских С. В., Иванова Л. П., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы РЕГИОН-М*
Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М 2019;18(5): 66-65
- Гареев И. Ф., Новикова Л. Б., Бейлерли О. А.*
Применение микрорибонуклеиновых кислот в терапии ишемического инсульта 2019;18(5): 66-73
- Разное**
- 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 2019;18(3): 75-80
- Брашлова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В.*
Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки 2019;18(6): 33-39
- Душина Е. В., Лукьянова М. В., Барменкова Ю. А., Томашевская Л. С., Олейников В. Э.*
Влияние статуса вегетативной регуляции сердечного ритма на течение постинфарктного периода и кардиореабилитацию 2019;18(6): 26-32
- Кабалык М. А., Невзорова В. А., Коваленко Т. С., Суханова Г. И.*
Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности 2019;18(5): 102-107
- Ларина В. Н., Головкин М. Г., Захарова М. И., Богуш Н. Л., Порядин Г. В.*
Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях..... 2019;18(6): 45-50
- Левещикова Е. С., Батушин М. М., Чистяков В. А., Разина А. В., Дударев И. В.*
Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите 2019;18(3): 62-68

- 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.*
 Предикторы развития некардиогенных синкопальных состояний в молодом возрасте..... 2019;18(3): 69-74
- Таратухин Е. О., Нестеров С. С.*
 Сердечно-сосудистая смерть с правой и этико-медицинской точек зрения: проблема терминологии2019;18(5): 98-101
- Тепляков А. Т., Шилов С. Н., Попова А. А., Березикова Е. Н., Неупокова М. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В.*
 Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии..... 2019;18(1): 127-133
- Толмачев Д. А., Сон И. М., Иванова М. А., Решетникова О. В.*
 Организационные аспекты проблемы функциональной диагностики в амбулаторном звене 2019;18(6): 40-44
- Организация здравоохранения**
- Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г., Мартынович Т. В., Федотов Э. А.*
 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с сердечно-сосудистым риском, у молодых, относительно здоровых лиц 2019;18(2): 45-51
- Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Люцко В. В., Дежурный Л. И.*
 Деятельность и обеспеченность врачами-ревматологами в Российской Федерации, 2013-2017гг2019;18(1): 134-142
- Толмачев Д. А., Сон И. М., Иванова М. А., Попова Н. М.*
 Укомплектованность амбулаторно-поликлинических отделений медицинских организаций врачами функциональной диагностики в РФ, 2012-2017гг 2019;18(1): 143-149
- Мнение по проблеме**
- Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В.*
 Статины и риск развития катаракты 2019;18(6): 75-79
- Васильев Д. К., Руденко Б. А.*
 Современные аспекты реваскуляризации миокарда при хронических окклюзиях коронарного русла 2019;18(6): 69-74
- Волкова Н. И., Давиденко И. Ю.*
 Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий 2019;18(2): 84-93
- Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М.*
 Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? 2019;18(6): 62-68
- Гуманова Н. Г.*
 Аналитический комплекс биохимических маркеров для доклинической диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.....2019;18(5): 117-127
- Джиоева О. Н., Резник Е. В., Никитин И. Г.*
 Дифференциальная диагностика синкопальных состояний..... 2019;18(2): 76-83
- Евсиков Е. М., Вечорко В. И., Теплова Н. В., Жапуева М. Х., Артамонова Н. Г.*
 Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей..... 2019;18(1): 150-155
- Ильин Н. В., Иванов К. И., Мартынюк Т. В.*
 Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицлина селексипаг 2019;18(6): 80-87
- Карась С. И., Аржаник М. Б., Баев А. Е., Ваизов В. Х., Васильцева О. Я., Гракова Е. В., Гуляев В. М., Завадовский К. В., Кара-Сал Э. Э., Усов В. Ю.*
 Виртуальные пациенты с сердечно-сосудистой патологией: образовательная технология повышения клинической квалификации врачей 2019;18(6): 51-56
- Мяжкова М. А., Скрипникова И. А., Косматова О. В., Шальнова С. А., Выгодин В. А.*
 Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации 2019;18(5): 108-116
- Остроумова О. Д., Волкова Е. А., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Ткачева О. Н.*
 Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы..... 2019;18(5): 128-137
- Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.*
 Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра..... 2019;18(3): 81-87
- Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А., Лобова Н. В.*
 Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы 2019;18(4): 109-114
- Сенаторова О. В., Кузнецов В. А., Труфанов А. С.*
 Отношение к здоровью и профилактике заболеваний — как показатель общественного здоровья2019;18(1): 156-160
- Таратухин Е. О.*
 Место социокультурных факторов в сердечно-сосудистом континууме2019;18(4): 105-109
- Хрулёв А. Е., Никитина А. А., Хрулёва Н. С.*
 Специфические факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек в додиализный период 2019;18(3): 88-93

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета2019;18(6): 57-61

Клиника и фармакотерапия

Ойроткинова О. Ш., Никонов Е. Л., Крюков Е. В., Баранов А. П., Воевода М. И.

Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевической терапии красным дрожжевым рисом 2019;18(6): 88-98

Лекция

Глезер М. Г., Асташкин Е. И.

Первичная ангиопластика и фармакоинвазивный подход в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме 2019;18(2): 94-103

Обзоры

Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.

Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий 2019;18(6): 136-141

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска 2019;18(1): 161-167

Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С.

Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии 2019;18(6): 142-152

Остроумова О. Д., Голобородова И. В.

Артериальная гипертензия и менопаузальный период 2019;18(4): 115-127

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

Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? 2019;18(3): 94-106

Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А., Куропий Т. С.

Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий 2019;18(5): 138-144

Шарыкин А. С., Бадтиева В. А., Трунина И. И., Османов И. М.

Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? 2019;18(6): 126-135

Первый и единственный пероральный селективный агонист IP-рецепторов простациклина¹

БУДЬ ВПЕРЕДИ

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ на ранней стадии в тройной комбинированной терапии³

На **40%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у всех пациентов с ЛАГ независимо от линии терапии²



Апбрави
селексипаг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁴

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ и/или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, при совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента СYP2C8 (например, клопидогрелем, деферазироксом, терифлуномидом), у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. Способ применения и дозы: Апбрави применяют внутрь 2 раза в сутки (утром и вечером), запивая необходимым количеством воды. Титрование дозы. Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг 2 раза в день до 1600 мкг 2 раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза - 200 мкг 2 раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. Побочное действие: наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Сокращения: АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс.

Литература: 1. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74:1135-41. 2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2015;373(26):2522-2533. 3. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(1):37-47.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационный номер ЛП-005577.