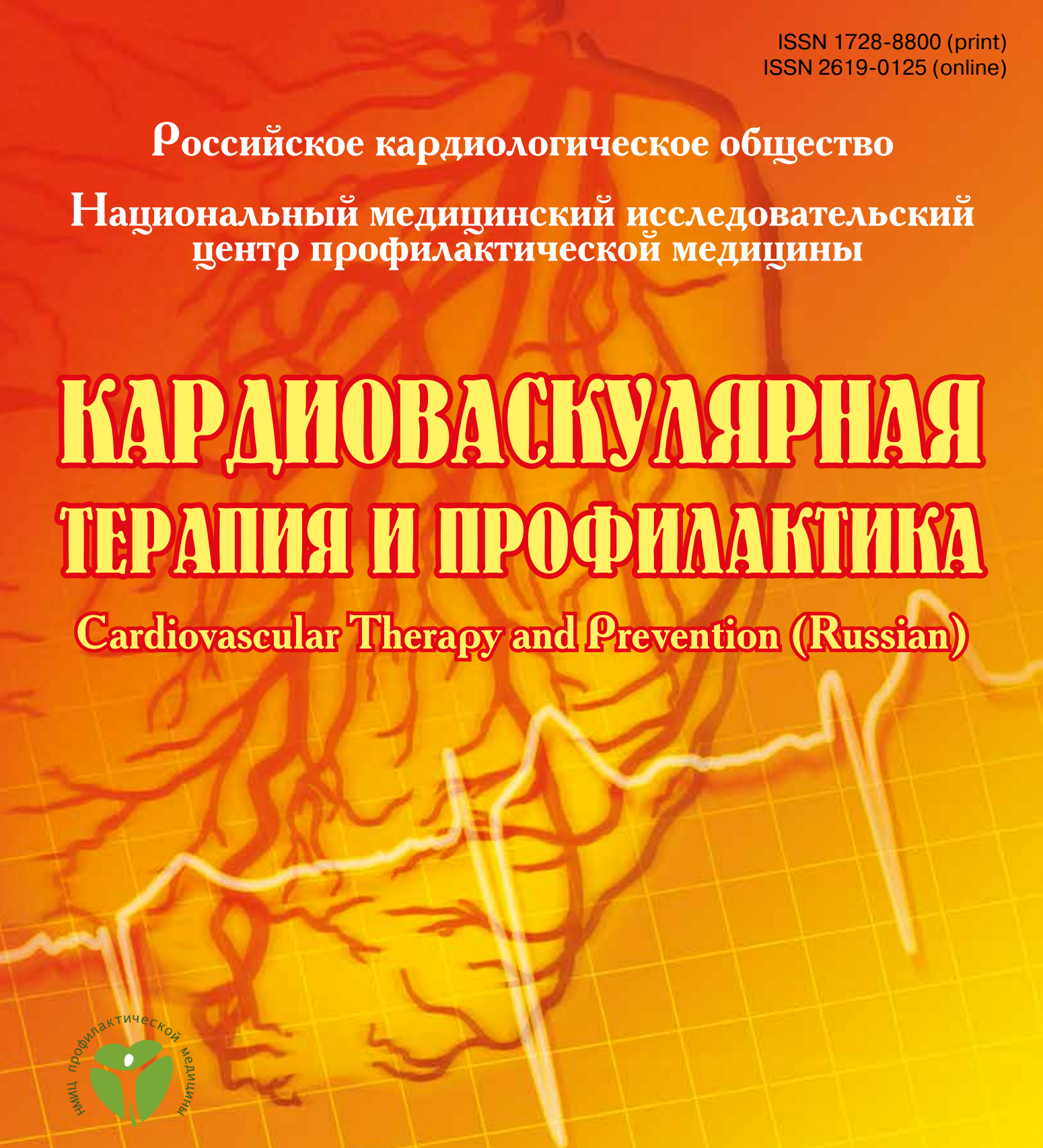
ISSN 1728-8800 (print)
ISSN 2619-0125 (online)

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



НИИ профилактической медицины

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала
https://cardiovascular.elpub.ru/jour

№ 1, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (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 19 1'2020

Главный редактор *Оганов Р. Г.* (Москва)

Заместители главного редактора *Драпкина О. М.* (Москва), *Шальнова С. А.* (Москва)

Ответственный секретарь *Киселева Н. В.* (Москва)

Ответственный редактор номера *Драпкина О. М.* (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)
Британов А. Н. (Москва)
Бузиашвили Ю. И. (Москва)
Бубнова М. Г. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Галявич А. С. (Казань)
Глезер М. Г. (Москва)
Горбунов В. М. (Москва)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Ойноткинова О. Ш. (Москва)
Подзолков В. И. (Москва)
Погосова Н. В. (Москва)
Скрипникова И. А. (Москва)
Таратухин Е. О. (Москва)
Толпыгина С. Н. (Москва)
Шальнова С. А. (Москва)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Международный редакционный совет

Алекперов Э. З. (Баку, Азербайджан), *Чазова И. Е.* (Москва, Россия), *Габинский В. Л.* (Атланта, США), *Митьковская Н. П.* (Минск, Республика Беларусь), *Сейсембеков Т. З.* (Астана, Казахстан), *Mohamed Abdel Shafy Tabl.* (Benha, Egypt), *Gerald H. Tomkin* (Dublin, Ireland), *Richard Williams* (Oxford, United Kingdom), *Zaza Yakobishvili* (Tel Aviv, Israel)

Редактор *Киселева Н. В.* (Москва)

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.* (Москва)

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.* (Москва)

Корректор *Чекрыгина Л. Л.* (Москва)

Адрес Редакции: 101990, Москва,
Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3
тел./факс: +7 (495) 623 93 84;
+7 (495) 553 69 53
e-mail: oganov@gnicpm.ru

Издательство: ООО "Силицея-Полиграф"
тел. +7 (985) 768 43 18;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology

National Medical Research Center for Preventive Medicine

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 1'2020

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 *Drapkina O. M.* (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)
Britov A. N. (Moscow)
Buziashvili J. I. (Moscow)
Bubnova M. G. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Veber V. R. (Velikiy Novgorod)
Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)
Galjavich A. S. (Kazan')
Glezer M. G. (Moscow)
Gorbunov V. M. (Moscow)
Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)
Drapkina O. M. (Moscow)
Kalinina A. M. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Mamedov M. N. (Moscow)
Martsevich S. Yu. (Moscow)
Nebieridze D. V. (Moscow)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Oynotkinova O. Sh. (Moscow)
Podzolkov V. I. (Moscow)
Pogosova N. V. (Moscow)
Scripnikova I. A. (Moscow)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Tolpygina S. N. (Moscow)
Shalnova S. A. (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: oganov@gnicpm.ru

Publisher:
Silicea-Poligraf
tel. +7 (985) 768 43 18;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

Вялова М. О., Соколов И. М., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г. 5
Артериальная гипертензия при занятиях физкультурой и спортом у лиц среднего и пожилого возраста

Ишемический инсульт

Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Колчина Э. М. 11
Реперфузионная терапия ишемического инсульта

Ишемическая болезнь сердца

Чурилин М. И., Кононов С. И., Лунева Ю. В., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Харченко А. В., Жабин С. Н., Бушуева О. Ю., Поветкин С. В., Маль Г. С., Солодилова М. А., Полоников А. В., Казанов В. А. 17
Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином

Сумин А. Н., Олейник П. А., Безденежных А. В. 24
Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы

Эпидемиология и профилактика

Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Гарганеева Н. П., Старовойтова Е. А., Загромова Т. А., Балаганская М. А., Кириллова Н. А. 32
Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области

Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шуматов В. Б., Кондрашова Е. А., Шестопалов Е. Ю. 40
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края

Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., Баланова Ю. А., Худяков М. Б., Драпкина О. М. 48
Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Муратов А. А., Кошукеева М. К., Айтбаев К. А., Майназарова Э. С., Алымкулова А. Дж., Исакова Ж. Т. 56
Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Vyalova M. O., Sokolov I. M., Shmoylova A. S., Shvarts Yu. G. 5
Hypertension in people in middle and late adulthood during sports and physical training

Ischemic stroke

Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Kolchina E. M. 11
Reperfusion therapy in ischemic stroke

Ischemic heart disease

Churilin M. I., Kononov S. I., Luneva Yu. V., Azarova Yu. E., Klyosova E. Yu., Harchenko A. V., Zhabin S. N., Bushueva O. Yu., Povetkin S. V., Mal G. S., Solodilova M. A., Polonikov A. V., Kazanov V. A. 17
Apolipoprotein E gene polymorphisms: a relationship with the risk of coronary artery disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin

Sumin A. N., Oleinik P. A., Bezdenezhnykh A. V. 24
Assessment of skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease: clinical significance and associations

Epidemiology and prevention

Kobyakova O. S., Deev I. A., Kulikov E. S., Almikeeva A. A., Pimenov I. D., Garganeeva N. P., St arovoitova E. A., Zagromova T. A., Balaganskaya M. A., Kirillova N. A. 32
The prevalence of risk factors for chronic noncommunicable diseases among medical specialists in the Tomsk region

Bogdanov D. Yu., Nevzorova V. A., Shumatov V. B., Kondrashova E. A., Shestopalov E. Yu. 40
Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai

Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Myrzamatova A. O., Balanova Yu. A., Khudyakov M. B., Drapkina O. M. 48
Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016

Muratov A. A., Koshukeyeva M. K., Aitbaev K. A., Mainazarova E. S., Alymkulova A. J., Isakova J. T. 56
Cardiovascular risk factors in children with hereditary loading

Регистры и исследования

Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Воронина В. П., Окшина Е. Ю., Лерман О. В., Благодатских С. В., Некошнова Е. С., Будаева И. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы РЕГИОН-М 62
Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М)

Мнение по проблеме

Рафальский В. В., Зюбин А. Ю., Моисеева Е. М., Самусев И. Г. 70
Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии

Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Концевая А. В., Капустина А. В. 78
Реклама лекарственных препаратов на телеканалах, ориентированных на детей и подростков в Российской Федерации: так ли все безобидно или надо что-то менять?

Клинический случай

Акашева Д. У., Жигарева Е. И., Кузнецова И. В., Руденко Б. А., Драпкина О. М. 85
Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы

Обзоры

Занозина О. В., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В. 94
Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Котельников В. Н., Карпов Р. С. 99
Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение

Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А. 106
Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам

Studies and registers

Zagrebelny A. V., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Lukyanov M. M., Dmitrieva N. A., Voronina V. P., Okshina E. Yu., Lerman O. V., Blagodatskikh S. V., Nekoshnova E. S., Budaeva I. V., Boytsov S. A., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. on behalf of the REGION-M workgroup 62
Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register)

Opinion on a problem

Rafalsky V. V., Zyubin A. Yu., Moiseeva E. M., Samusev I. G. 70
Prospects for Raman spectroscopy in cardiology

Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Kapustina A. V. 78
Pharmaceutical advertising on child-focused television networks in Russia: is there a need for change?

Clinical study

Akasheva D. U., Zhigareva E. I., Kuznetsova I. V., Rudenko B. A., Drapkina O. M. 85
Chronic mesenteric ischemia: a case report and review of the literature

Reviews

Zanozina O. V., Sorokina Yu. A., Lovtsova L. V. 94
Glucose-lowering medication selection in patients with diabetes and acute cerebrovascular accident

Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Kotelnikov V. N., Karpov R. S. 99
Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance

Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A. 106
Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits

Артериальная гипертензия при занятиях физкультурой и спортом у лиц среднего и пожилого возраста

Вялова М. О., Соколов И. М., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г.
ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского" Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ изменений артериального давления (АД) до и после тренировочной нагрузки среди спортсменов-ветеранов и лиц, занимающихся физической культурой, среднего и пожилого возраста.

Материал и методы. Проводилось анкетирование для выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), а также измерение АД до и после спортивной нагрузки у 200 конкурентоспособных спортсменов и 45 лиц, занимающихся физкультурой, в возрасте 40-72 лет. В работе учитывались установленный ранее врачом диагноз "артериальная гипертензия" (АГ), а также характер терапии этого заболевания.

Результаты. 54,7% всех опрошенных имели диагноз АГ, из них 32,6% совсем не принимали антигипертензивные препараты, несмотря на повышение АД. Среди спортсменов распространенность диагноза АГ составила 53%, среди лиц, занимающихся физической культурой, — 62,2%. Среди спортсменов 49% имели повышенное систолическое АД (САД) и 42,5% — повышенное диастолическое АД (ДАД) еще до начала разминки. Среди физкультурников повышенное АД до начала разминки регистрировалось реже: САД среди 17%, а ДАД среди 13,3%. Треть спортсменов, не регистрирующих в повседневной жизни повышенные цифры АД, имеют во время тренировки повышенное как САД, так и ДАД. После тренировочной нагрузки повышенное САД регистрировалось у 39%, а повышенное ДАД — у 36,2% обследованных спортсменов. Среди лиц, занимающихся физкультурой, отмечалось повышение САД в 33% случаев, а ДАД — в 24,4% случаев.

Заключение. У значительной части спортсменов-ветеранов отмечается повышение АД как до, так и после физической нагрузки. При этом среди лиц, занимающихся физической культурой, средние значения как САД, так и ДАД до и после физической нагрузки в большинстве случаев остаются в пределах нормы. После нагрузки различия между спортсменами и физкультурниками почти нивелируются. АД ⩾140/90 мм рт.ст. после нагрузки отмечается и у больных АГ, получающих регулярную терапию, и у лиц без АГ. У немолодых людей, занимающихся спортом либо фитнесом, есть существенные различия в реакции АД на нагрузку, однако у значительной части этой категории лиц, страдающих АГ, изменения АД во время тренировок находятся в гипертензивном диапазоне, и могут быть дополнительным фактором ССР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, спортсмены-ветераны, физическая нагрузка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/02-2019
Рецензия получена 04/04-2019
Принята к публикации 31/05-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Вялова М. О., Соколов И. М., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г. Артериальная гипертензия при занятиях физкультурой и спортом у лиц среднего и пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2213. doi:10.15829/1728-8800-2019-2213

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Вялова М. О., Соколов И. М., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г. Артериальная гипертензия при занятиях физкультурой и спортом у лиц среднего и пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2213

Hypertension in people in middle and late adulthood during sports and physical training

Vyalova M. O., Sokolov I. M., Shmoylova A. S., Shvarts Yu. G.
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. Comparative analysis of changes in blood pressure (BP) measured before and after the physical exertion in veteran athletes and persons practicing physical training (late and middle adulthood).

Material and methods. The 200 competitive athletes and 45 persons practicing physical training, aged 40 to 72 years were questioned in order to identify the main factors of cardiovascular risk. All measurements and results obtained under this research were treated with regard to the diagnosis of hypertension (HTN), prior determined by a physician, and also to the administered therapy.

Results. A total of 54,7% of subjects was diagnosed with the HTN, with 32,6% out of them not taking antihypertensives. 53% of athletes and 62.2% persons practicing physical training were diagnosed with the arterial hypertension. Among athletes, the HTN incidence was 53%, among persons practicing physical training — 62,2%. Among athletes, 49% had pre-exercise elevated systolic BP (SBP) and 42,5% had elevated pre-exercise diastolic BP (DBP). While only 17% of persons practicing physical training demonstrated the elevated SBP and only 13,3% of them were recorded with the elevated DBP. One third of athletes without HTN in their everyday activities were diagnosed with the elevated both SBP and DBP during physical exertion. Immediately after the exercise stress, 39% of all the examined athletes were diagnosed with the elevated post-exercise SBP, and 36,2% of them with the elevated post-exercise DBP. Among persons practicing physical training, 33% of subjects were diagnosed with the elevated post-exercise SBP, and 24,4% of them with the elevated post-exercise DBP.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: marina.summer235@gmail.com
Тел.: +7 (917) 217-03-04

[Вялова М. О.* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1396-0433, Соколов И. М. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2695-8036, Шмойлова А. С. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-7600-5655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-5205-7311].

Conclusion. A major part of the athletes are diagnosed with the elevation in pre- and post-exercise BP. Whereas, persons practicing physical training demonstrate normal average pre- and post-exercise SBP and DBP values in most of the cases. Post-exercise differences in BP values in athletes and persons practicing physical training are almost leveled out. Post-exercise HTN ⩾140/90 mm Hg is detected both in people with HTN receiving antihypertensive therapy, and in people without HTN. Elderly people involved in sports or fitness have significant differences in the response of BP to the exertion. However, in a significant part of this HTN people, BP changes during exercise are in the hypertensive range and can be an additional cardiovascular risk factor.

Key words: hypertension, cardiovascular risk, veteran athletes, physical exertion.

Relationships and Activities: not.

Vyalova M. O.* ORCID: 0000-0003-1396-0433, Sokolov I. M. ORCID: 0000-0002-2695-8036, Shmoylova A. S. ORCID: 0000-0002-7600-5655, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author:
marina.summer235@gmail.com

Received: 05/02-2019
Revision Received: 04/04-2019
Accepted: 31/05-2019

For citation: Vyalova M. O., Sokolov I. M., Shmoylova A. S., Shvarts Yu. G. Hypertension in people in middle and late adulthood during sports and physical training. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2213. doi:10.15829/1728-8800-2019-2213. (In Russ.)

Ahead of print: Vyalova M. O., Sokolov I. M., Shmoylova A. S., Shvarts Yu. G. Arterial hypertension in physical education and sports in middle-aged and elderly. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2213. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнб средца, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Введение

Исследования показали, что отсутствие регулярной физической активности увеличивает риск неблагоприятных событий, в т.ч. неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа и др., и сокращает продолжительность жизни [1].

Как сообщается в журнале Circulation, регулярные дозированные аэробные упражнения умеренной интенсивности связаны со снижением риска острых коронарных катастроф у лиц среднего и пожилого возрастов [2, 3].

В отдельных работах установлено, что занятия спортом для достижения результатов являются фактором высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), особенно у предрасположенных лиц, уже страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности АГ, чрезвычайно распространенной в общей популяции [4-9].

По ведению соревнующихся спортсменов с АГ европейская ассоциация профилактической кардиологии выпустила практические рекомендации [10], однако спортсмены-ветераны не выделены в данных рекомендациях в отдельную подгруппу. В связи с этим особого внимания заслуживают показатели ССР у немолодых конкурентоспособных спортсменов. К последним относятся лица в возрасте >35 лет, участвующие в командных или индивидуальных видах спорта, требующих систематической подготовки и регулярного участия в соревнованиях для достижения результатов. Число таких спортсменов по всему миру и, в частности, в России быстро растет. Исследование именно этой группы лиц в настоящий момент представляется наиболее важным, потому что в таком возрасте люди чаще всего уже обладают факторами риска (ФР) или даже сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающими бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [11, 12]. Исследования, касающиеся данного контингента по России и миру, практически отсутствуют.

В этой связи наиболее интересным представляется сравнение изменений артериального давления (АД) при спортивных нагрузках, направленных на достижение результата, и при регулярных дозированных упражнениях с целью оздоровления среди ветеранов.

Цель исследования — провести сравнительный анализ изменений АД до и после нагрузки среди спортсменов-ветеранов и лиц, занимающихся физической культурой, среднего и пожилого возрастов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 200 конкурентоспособных спортсменов и 45 лиц, занимающихся физкультурой, в возрасте 40-72 лет. Среди спортсменов — 151 (75,5%) мужчина и 49 (24,5%) женщин, средний возраст составил 52,9±9,5 лет, спортивный стаж исследуемых не <20 лет. Для исследования были выбраны наиболее распространенные среди ветеранов виды спорта: фехтование — 69 (34,5%) человек, волейбол — 72 (36%), хоккей — 59 (29,5%) человек. Также к критериям включения относилось регулярное участие в соревнованиях областного, всероссийского или международного уровней. Среди лиц, занимающихся физической культурой с целью оздоровления (“физкультурников”), насчитывали 24 (53,4%) мужчины и 21 (46,6%) женщина, средний возраст — 51,9±8,6 лет.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Де-

кларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проводилось анкетирование для выявления основных факторов ССР при помощи модифицированного авторами опросника Говарда [13]. К опроснику были добавлены вопросы, касающиеся наличия, характера и регулярности антигипертензивной терапии (АГТ) у лиц, страдающих АГ, а также вопросы, характеризующие наличие у исследуемых симптомов ИБС и сердечной недостаточности. В работе учитывали установленный ранее врачом диагноз АГ, исходя из "традиционных" критериев [14], а также характер терапии данного заболевания. Лица, у которых такого диагноза не было, неоднократно измеряли в повседневной жизни свое домашнее АД, и, в соответствии с общепринятыми критериями, не отмечали повышения АД ⩾135/85 мм рт.ст. [14].

Обследование проводилось в условиях тренировки. Тренировка фехтовальщиков, продолжительностью 2-2,5 ч, включала в себя разминку, тренировку без противника и боевую практику, которая занимала >75% времени. Тренировки волейболистов и хоккеистов, продолжительностью 2 ч, включали разминку, самостоятельную отработку навыков и технических приемов и учебные игры. Тренировка физкультурников, продолжительностью 1-1,5 ч, проходила в спортивных залах фитнесс-клубов по программе, составленной тренером, включала разминку, основную часть и "заминку".

Проводилось измерение АД в положении стоя в покое (до начала разминки) и непосредственно после физической нагрузки в течение 3-4 мин после 5-6 боев для фехтовальщиков, 2-3 игр для волейболистов и хоккеистов, завершения тренировки лиц, занимающихся физической культурой. Границами условной нормы считались значения АД 139/89 мм рт.ст. Измерение АД проводилось в соответствии с рекомендациями в положении стоя с использованием автоматического тонометра OMRON R1 осциллометрическим методом с местом наложения манжеты на запястье. Выбор такого тонометра и времени измерения обусловлен невозможностью использования классической манжеты в связи с наличием спортивной экипировки. Пределы допускаемой абсолютной погрешности для данного прибора при измерении давления воздуха в компрессионной манжете составили ±3 мм рт.ст.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. В качестве характеристик групп использовались медианы, квартили и размах между максимальным и минимальными значениями. Динамику показателей оценивали при помощи критерия Kruskal-Wallis, сравнение частоты признаков — Yates Chi-square и Fisher. Для выявления независимого влияния изучаемых факторов на уровень АД проводился логистический регрессионный анализ.

Результаты

По результатам проведенного анкетирования 54,7% всех опрошенных имели диагноз АГ, из них 32,6% совсем не принимали антигипертензивные препараты (АГП), несмотря на повышение АД. 31% принимали АГП только при явном повышении АД, и лишь 36,4% получали постоянную АГТ и считали этот прием эффективным. Среди спортсменов распространенность диагноза АГ составила 53%, среди лиц, занимающихся физической культурой, незначимо (p>0,05) больше — 62,2%. При этом лица с диагнозом АГ, занимающиеся физкультурой, получали лечение в 73% случаев – учитывался как регулярный прием АГП, так и ситуационно-обусловленный.

Исследование в ходе тренировки среди спортсменов показало, что 49% из всех обследованных имели повышенное систолическое АД (САД) >139 мм рт.ст. и 42,5% — повышенное диастолическое АД (ДАД) >89 мм рт.ст. еще до начала разминки.

При исследовании лиц, занимающихся физической культурой, повышенное АД регистрировалось реже: САД среди 17%, а ДАД — среди 13,3% обследованных до начала разминки.

Среднее значение САД до начала разминки среди спортсменов составило 141,2±19,9 мм рт.ст. (рисунок 1), в то время как среди лиц, занимающихся физической культурой, — 128,5±14 мм рт.ст. (p<0,05). Сходная тенденция прослеживается при оценке средних значений ДАД до начала разминки: среди спортсменов — 86,9±12,9 мм рт.ст., среди физкультурников — 79,3±9,8 мм рт.ст. (p<0,05).

После тренировочной нагрузки межгрупповые различия нивелировались. Повышенное САД регистрировалось у 39%, а повышенное ДАД — у 36,2% обследованных спортсменов. При этом среди лиц, занимающихся физкультурой, отмечается повышение САД в 33% случаев, а ДАД — в 24,4% случаев.

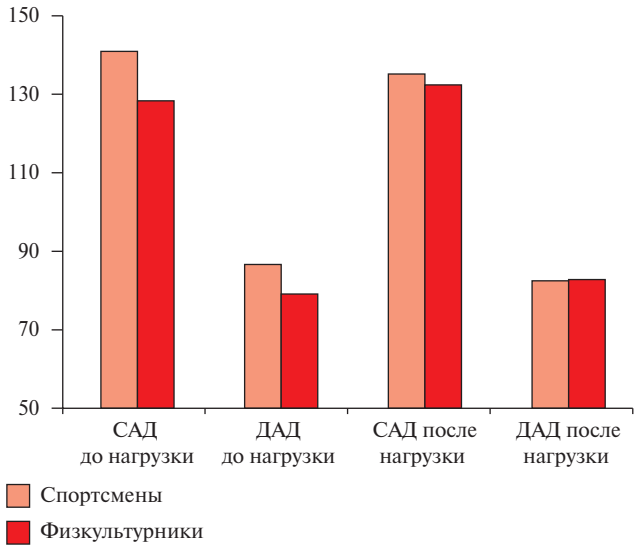


Рис. 1 Средние значения САД и ДАД до и после тренировки в зависимости от вида нагрузок.

Таблица 1

Зависимость уровня САД до разминки и после спортивной нагрузки от изучаемых показателей. Данные логистической регрессии

Показатели	χ^2 Уальда		ОШ		-95% ДИ		+95% ДИ		p	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Пол	2,65	7,27	0,53	0,29	0,25	0,12	1,13	0,72	0,1	0,007
Возраст	0,03	4,57	1,00	0,95	0,96	0,92	1,03	0,99	0,86	0,03
ИМТ	0,24	0,45	0,97	1,03	0,89	0,94	1,06	1,13	0,61	0,49
АГ	7,44	6,57	2,44	2,44	1,28	1,22	4,65	4,84	0,006	0,01
Курение	0,68	0,02	0,84	1,03	0,57	0,68	1,25	1,54	0,40	0,88
Частота тренировок в нед.	0,32	0,54	0,83	0,78	0,44	0,4	1,56	1,5	0,57	0,46
Спорт	11,51	9,63	0,21	0,2	0,08	0,07	0,52	0,56	0,0006	0,001

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

При оценке средних значений САД и ДАД после тренировки также отмечалось практическое “выравнивание” показателей: среднее значение САД после тренировки среди спортсменов составило 135,2±22,6 мм рт.ст., в то время как среди лиц, занимающихся физкультурой,— 132,4±21,4 мм рт.ст. Среднее значение ДАД после тренировки — 82,6±13,6 мм рт.ст. среди спортсменов и 83,0±12,3 мм рт.ст. среди лиц, занимающихся физкультурой.

Одновременно была прослежена взаимосвязь между величиной АД и наличием диагноза АГ.

Среди спортсменов, не имеющих диагноза АГ, у 36,4% были зарегистрированы цифры САД >139 мм рт.ст. еще до начала разминки и у 27,6% — после тренировочной нагрузки. У спортсменов с диагностированной АГ повышение САД до разминки отмечалось чаще, в 58,8% случаев, а после — в 53,3%. Следовательно, более чем половина обследуемых с диагнозом АГ даже до начала тренировки, т.е. в покое, имели повышение САД, и даже среди спортсменов без АГ — у трети фиксировалось повышенное САД.

Менее негативные тенденции отмечаются среди физкультурников: лишь у 11,8% физкультурников без АГ было зарегистрировано повышенное САД до начала разминки, и у 17,7% — после физической активности. У физкультурников с диагностированной АГ повышение САД до разминки отмечалось в 21,4% случаев, а после — в 42,7%.

Что касается ДАД, то спортсмены без диагностированной АГ имели повышение ДАД в 29,9% случаев до разминки и в 23,7% случаев — после тренировочной нагрузки. У спортсменов с АГ повышенное ДАД фиксировалось в 53,3% случаев до начала тренировки и в 47,1% — после, т.е. отмечалась тенденция, сходная с изменениями САД.

При оценке изменений ДАД среди лиц, занимающихся физкультурой, было выявлено, что повышение ДАД до начала разминки среди лиц без диагноза АГ отмечалось в 17,6% случаев, после физической активности — с той же частотой (17,6%). У лиц, занимающихся физической культурой и имеющих диагноз АГ, повышенное ДАД регистрировалось в 21,4% случаев до начала разминки и в 28,6% случаев — после.

Среднее значение САД до начала разминки среди спортсменов с АГ составило 147,4±22,6 мм рт.ст., в то время как среди лиц, занимающихся физической культурой и имеющих АГ,— 130,6±15 мм рт.ст. ($p<0,05$). Сходная тенденция прослеживается при оценке средних значений ДАД до начала разминки среди лиц с АГ: среди спортсменов — 90,6±13,6 мм рт.ст., среди физкультурников — 80,0±9,9 мм рт.ст. ($p<0,05$).

В целом из таблицы 1 следует, что уровень САД до и после нагрузки в наибольшей мере зависит от наличия диагноза АГ и вида физической нагрузки (спорт или физкультура) ($p<0,05$).

При оценке изменений САД и ДАД до и после физической нагрузки среди спортсменов и лиц, занимающихся физической культурой, было обнаружено, что факторы пола и возраста оказывали статистически значимое, но не выраженное влияние на результат.

Обсуждение

Необходимо отметить, что представлены результаты одного из первых в мире и России исследований АГ в связи с тренировочными нагрузками у спортсменов-ветеранов.

Среди исследуемых спортсменов и лиц, занимающихся физической культурой, наблюдается такая же распространенность АГ, как и среди населения РФ среднего и пожилого возрастов, не имеющего отношения к спорту [15, 16]. Однако в представленном исследовании отмечается повышение АД перед тренировкой среди спортсменов с АГ, получающих эффективную терапию, а также среди лиц, не имеющих диагноза АГ, и не фиксирующих повышения АД в повседневной жизни вне тренировочного процесса. В этой связи нельзя исключить различного рода дефекты на амбулаторном этапе диагностики АГ у обследуемых лиц.

Обращает на себя внимание, что распространенность установленной врачом АГ среди спорт-

сменов и лиц, занимающихся физкультурой, значимо не различается. Однако частота повышения АД среди спортсменов практически в 2 раза выше, чем среди лиц, тренирующихся для здоровья, также как и средние значения САД и ДАД до разминки. Это может объясняться как бóльшей внимательностью к своему здоровью лиц, занимающихся физической культурой, так и наличием адекватно подобранной и регулярно применяемой антигипертензивной терапии (АГТ) среди этой группы лиц. Не исключен также фактор большего предстартового эмоционального напряжения у спортсменов.

После тренировочной нагрузки прослеживается обратная ситуация: у ряда спортсменов выявляется некоторое снижение цифр АД, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии таких нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы для этого контингента, в то время как среди лиц, занимающихся физкультурой, наблюдается тенденция к определенному повышению цифр АД, преимущественно ДАД, что может свидетельствовать как о недостаточной тренированности, так и нарушениях в механизмах регуляции АД.

В целом, доля лиц с АД ⩾140/90 мм рт.ст. после нагрузки среди спортсменов и физкультурников была одинакова и приближалась к половине. Если повышенное САД можно отнести к адекватной реакции на нагрузку, то ДАД >90 мм рт.ст. вряд ли, с учетом данных крупного исследования реакции спортсменов на нагрузку, в соответствии с которыми ДАД даже после максимальной нагрузки не превышает 90 мм рт.ст. у подавляющего числа обследуемых [17]. Не исключено, что повышение ДАД в ранний восстановительный период у немолодых лиц, занимающихся физическими упражнениями, может рассматриваться как дополнительный показатель ССР. Однако подтверждение данной гипотезы требует дальнейших исследований.

Сравнительный анализ показал, что средние значения САД и ДАД как до, так и после физической нагрузки были выше среди спортсменов с диагностированной АГ, сходные тенденции прослеживаются и среди лиц, занимающихся физической культурой. Однако, несмотря на более высокие цифры САД и ДАД среди физкультурников с АГ, относительно здоровых лиц, данные значения остаются в нормотензивном диапазоне, в то время как среди спортсменов с АГ отмечается тенденция к АГ даже в состоянии покоя. Однако после тренировки отмечается значительное снижение САД, а особенно ДАД среди спортсменов, что является нормальной реакцией адаптации к физическим нагрузкам, в то время как среди лиц, занимающихся физической культурой, напротив повышается как САД, так и ДАД по сравнению с исходным. Есть некоторые доказательства того, что чрезмерное повышение АД во время физических упражнений предсказывает развитие АГ независимо от АД в покое [18]. Кроме того, чрезмерное повышение САД во время физических нагрузок является независимым фактором риска развития ИБС [19]. Таким образом, изменения АД в ответ на физическую нагрузку могут быть как предиктором развития АГ, так и маркером скрыто протекающего заболевания.

Полученные результаты позволяют полагать, что среди спортсменов-ветеранов необходима более активная диагностика АГ и “предгипертонии” с использованием как стандартных подходов, так измерением АД в процессе занятий спортом. Спортсмены-ветераны, получающие лечение по поводу АГ, и, возможно, лица, считающиеся здоровыми, с гипертензивной реакцией на спортивную нагрузку нуждаются либо в коррекции терапии, либо в назначении таковой.

Можно считать, что исследование факторов, касающихся АГ, среди быстро увеличивающейся в России и мире когорты спортсменов-ветеранов нуждается в дальнейшем развитии и интенсификации.

Заключение

Более половины спортсменов-ветеранов, также как и лиц, занимающихся физической культурой, среднего и пожилого возрастов имеют диагноз АГ, из которых менее половины получают регулярную антигипертензивную терапию (АГТ).

У значительной части спортсменов-ветеранов отмечается повышение АД как до, так и после физической нагрузки, при этом треть спортсменов, не регистрирующих в повседневной жизни повышенные цифры АД, имеют во время тренировки САД >139 мм рт.ст. и ДАД >89 мм рт.ст. Среди лиц, занимающихся физической культурой, средние значения как САД, так и ДАД до нагрузки в большинстве случаев остаются в пределах нормы; нормотония среди физкультурников с диагнозом АГ зарегистрирована в 68% случаев. После тренировки доля лиц с диагностированной АГ и САД ⩾140 мм рт.ст. как среди спортсменов, так и среди физкультурников была практически одинакова, и составляла 53,3% и 42,7%, соответственно.

АД ⩾140/90 мм рт.ст. после тренировочной нагрузки выявляется как у больных АГ, получающих регулярную терапию, так и у лиц без диагностированной АГ.

У немолодых людей, занимающихся спортом либо фитнесом, есть существенные различия в реакции АД на нагрузку, однако у значительной части данной категории лиц, страдающих АГ, изменения АД во время тренировок находятся в гипертензивном диапазоне, и могут быть дополнительным фактором ССР.

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

Литература/References

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012;380:219-29. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
2. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Journal of Preventive Cardiology. 2011;18(3):446-58. doi:10.1097/HJR.0b013e32833bo969.
3. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of Fitness, Physical Activity, Strength, and Genetic Risk With Cardiovascular Disease. Circulation. 2018;137:2583-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432.
4. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. Journal of Internal Medicine. 2014;275(2):93-103. doi:10.1111/joim.12184.
5. Skalik R, Furst B. Heart failure in athletes: pathophysiology and diagnostic management. E-Journal of Cardiology Practice. 2017;14(35). https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Heart-failure-in-athletes-pathophysiology-and-diagnostic-management.
6. Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. Eur J Preventive Cardiology. 2016;23(6):649-56. doi:10.1177/2047487315594087.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
8. Shlyakhto E, Arutiunov G, Belenkov U, Ardashev A. Sudden cardiac death. M.: Medpractica-M, 2015. p. 704. (In Russ.) Шляхто Е., Арутюнов Г., Беленков Ю., Ардашев А. Внезапная сердечная смерть. М.: “Медпрактика-М”, 2015. 704с. ISBN: 978-5-98803-349-3.
9. Oja P, Kelly P, Pedisic Z, et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. British Journal of Sports Medicine. 2017;51:812-7. doi:10.1136/bjsports-2016-096822.
10. Niebauer J, Borjesson M, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2018;39(40):3664-71. doi:10.1093/eurheartj/ehy511.
11. Chazova I, Oshepkova E, Zhernakova J. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. (Clinical recommendations). Kardiologicheskij Vestnik. 2015;1:3-30. (In Russ.) Чазова И., Ощепкова Е., Жернакова Ю. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;1:3-30.
12. Shal'nova S., Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. Vrach. 2009;12:39-42. (In Russ.) Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009;12:39-42.
13. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension into Hypertension: The Strong Heart Study. Hypertension. 2009;54(5):974-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129031.
14. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
15. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):9-13. (In Russ.) Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9-13.
16. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
17. Caselli S, Pelliccia A. Upper normal values of blood pressure response to exercise in Olympic athletes. American Heart Journal. 2016;177:120-8. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.020.
18. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, et al. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. J Human Hypertension. 2012;26:691-5. doi:10.1038/jhh.2011.99.
19. Mariampillai J, Prestgaard E, Kjeldsen S, et al. SBP above 180mmHg at moderate exercise workload increases coronary heart disease risk in healthy men during 28-year follow-up. J Hypertension. 2019;37(5):949-55. doi:10.1097/HJH.0000000000001959.

Реперфузионная терапия ишемического инсульта

Новикова Л.Б.[1], Акопян А.П.[1], Шарапова К.М.[1,2], Колчина Э.М.[2]
[1]ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Уфа;
[2]ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи. Уфа, Россия

Цель. Оценить основные результаты применения тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в Региональном сосудистом центре (РСЦ) на базе ГБУЗ "Больница скорой медицинской помощи" (ГБУЗ РБ БСМП) г. Уфы.

Материал и методы. Проводилось ретроспективное исследование применения ТЛТ на материале специализированного неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы за период с 01 января 2014г по 26 декабря 2017г. Критерии включения — все случаи ИИ, при которых пациентам вводили альтеплазу (актилизе), согласно протоколу системного тромболизиса.

Результаты. Наблюдалось снижение количества больных с ОНМК, госпитализированных в отделение для больных с ОНМК в ГБУЗ РБ БСМП. Доля ИИ в структуре ОНМК увеличилась с 76,3% в 2014г до 79,1% в 2017г. Ежегодно наблюдался рост количества больных, госпитализированных в первые 4,5 ч, сокращение времени до начала процедуры реперфузии с 1,5 ч в 2014г до 52,5 мин в 2017г. Доля процедур ТЛТ выросла с 2,4% в 2014г до 7,3% в 2017г. Всего проведено 180 (4,8%) процедур. Отмечался значительный регресс неврологического дефицита после реперфузионной терапии по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) у 96% больных за весь период. Осложнением ТЛТ являлась геморрагическая трансформация (ГТ) ишемического очага, которая у 8 (4,4%) больных была симптомной. Самый высокий показатель 30-суточной летальности после ТЛТ был в 2014г — 7,7%, самый низкий в 2015г — 2,3%. За весь период исследования летальность, связанная с ТЛТ, составила 3,8%.

Заключение. За изучаемый период применения системного тромболизиса у больных с ИИ наблюдалась положительная динамика показателей количества госпитализированных пациентов в первые 4,5 ч от начала инсульта, сокращение времени от поступления больного до начала ТЛТ, увеличилось количество процедур ТЛТ, у большинства больных произошел значимый регресс неврологического дефицита. Показатели клинически значимых осложнений и летальности при ТЛТ ниже аналогичных показателей по РФ. Безопасность ТЛТ основывается на соблюдении единых критериев отбора больных и соблюдении протокола процедуры ТЛТ. Персонифицированный подход при отборе пациентов на ТЛТ является предиктором геморрагических осложнений. Соблюдение алгоритма процедуры ТЛТ и принципов ведения пациентов после тромболизиса способствует успешному применению этого метода лечения у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, "терапевтическое окно".

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/12-2018
Рецензия получена 02/04-2019
Принята к публикации 10/06-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Колчина Э.М. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2192. doi:10.15829/1728-8800-2019-2192

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Колчина Э.М. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2192

Reperfusion therapy in ischemic stroke

Novikova L.B.[1], Akopyan A.P.[1], Sharapova K.M.[1,2], Kolchina E.M.[2]
[1]Bashkir State Medical University. Ufa; [2]Emergency Hospital. Ufa, Russia

Aim. To assess the main results of thrombolytic therapy (TLT) in patients with ischemic stroke (IS) in the Regional Vascular Center at the premises of Emergency Hospital in Ufa.

Material and methods. A retrospective study of the TLT use was carried out in patients with acute cerebrovascular accident (CVA) who were admitted to the hospital from January 1, 2014 to December 26, 2017. The inclusion criteria were all IS cases in which patients received alteplase (actilyse) in accordance with the thrombolysis protocol.

Results. There was a decrease in the number of patients with acute CVA hospitalized in the department for CVA patients. The proportion of ischemic stroke increased from 76,3% in 2014 to 79,1% in 2017. Annually, there was an increase in the number of patients with onset-to-door time <4,5 hours and reduction in door-to-needle time for thrombolysis from 1,5 hours in 2014 to 52,5 minutes in 2017. The share of TLT procedures increased from 2,4% in 2014 to 7,3% in 2017. In total, 180 (4,8%) procedures was performed. In 96% of patients there was a significant regression of neurologic deficit according to the NIH Stroke Scale after reperfusion therapy for the entire period. A complication of TLT was hemorrhagic transformation (HT), which was symptomatic in 8 (4,4%) patients. The highest 30-day mortality rate after TLT was in 2014 — 7,7%, the lowest in 2015 — 2,3%. For the entire study period, this parameter was 3,8%

Conclusion. During the study period of TLT in IS patients, there was a positive trend in the number of patients with onset-to-door time <4,5 hours and a reduction in door-to-needle time for thrombolysis. We also observed increase of total thrombolysis procedure amount, and most patients had significant neurological deficit improvement. The incidence of significant complications and mortality after TLT was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: novicova@inbox.ru, karinasharapova87@gmail.com
Тел.: +7 9870353359, +7 (8347) 255-10-38

[Новикова Л. Б.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ИДПО, ORCID: 0000-0001-8469-1635, Акопян А. П. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8436-5610, Шарапова К. М.* — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-8552-6233, Колчина Э.М. — зав. неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0000-0002-9294-5778].

lower than in the Russian Federation. The safety of TLT is based on adherence to uniform patient selection criteria and thrombolysis protocol. A personalized approach in selecting patients for TLT is a predictor of the hemorrhagic complications. The adherence to the thrombolysis algorithm and guidelines of patient management after thrombolysis contributes to the successful use of this treatment method in IS patients.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy, "therapeutic window".

Relationships and Activities: not.

Novikova L. B.* ORCID: 0000-0001-8469-1635, Akopyan A. P. ORCID: 0000-0001-8436-5610, Sharapova K. M.* ORCID: 0000-0002-8552-6233, Kolchina E. M. ORCID: 0000-0002-9294-5778.

*Corresponding author: novicova@inbox.ru, karinasharapova87@gmail.com

Received: 23/12-2018
Revision Received: 02/04-2019
Accepted: 10/06-2019

For citation: Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Kolchina E. M. Reperfusion therapy in ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2192. doi:10.15829/1728-8800-2019-2192. (In Russ.)

Ahead of print: Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Kolchina E. M. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2192. (In Russ.)

БСМП — больница скорой медицинской помощи, ГИ — геморрагический инсульт, ГТ — геморрагическая трансформация, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПГ — паренхиматозная гематома, РСЦ — региональные сосудистые центры, ТЛТ — тромболитическая терапия, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Введение

Лечение ишемического инсульта (ИИ), включающее применение базисной и специфической терапии, является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Церебральный инсульт как непосредственная причина смерти занимает 3 место после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний [3]. К современным специфическим высокотехнологичным методам лечения ИИ относится реперфузионная системная тромболитическая терапия (ТЛТ) в первые 4,5 ч заболевания (период "терапевтического окна"), направленная на восстановление кровотока в ишемизированном очаге. Для ТЛТ используют рекомбинантный тканевой активатор плазминогена — rt-PA (альтеплаза).

В РФ впервые метод тромболизиса был внедрен в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" в 2005-2006гг [4]. По постановлению Правительства РФ с 2008г в РФ создаются региональные сосудистые центры (РСЦ), где осуществляются современные методы диагностики, профилактики и лечения больных с ОНМК, включая реперфузионную терапию. Порядок оказания медицинской помощи больным с ОНМК регламентирован приказом МЗ РФ № 928 от 15.11.2012г. В 2014г одобрены "Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте", а в 2017г вышла их новая редакция, включающая раздел ТЛТ [5]. Эффективность ТЛТ, ее фармакоэкономическая целесообразность являются основанием для расширения контингента пациентов с ИИ, которым возможно проведение реперфузии [6, 7]. Среди факторов, препятствующих росту удельного веса процедур ТЛТ, наиболее значимыми являются поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу инсульта, задержки транспортировки больного или при выполнении необходимых диагностических процедур в стационаре [4, 7, 8]. По результатам пилотного этапа исследования РЕГИОН (**РЕГИ**стр больных, перенесших **О**строе **Н**арушение мозгового кровообращения) в РФ установлено, что большинство (62%) больных госпитализируются позднее 4 ч от начала развития ОНМК [9]. Показатель госпитализации больных в период "терапевтического окна" может быть увеличен за счет работы по улучшению информированности населения о первых признаках инсульта, соблюдения алгоритма действий в случае ОНМК со стороны медицинских работников и службы скорой медицинской помощи. Анализ информированности населения по вопросу инсульта показал, что эффективным методом повышения грамотности населения являются средства массовой информации и работа врачей первичного звена [8-10]. Существуют различия источников информированности населения по вопросам риска инсульта, стратегии действий при первых его признаках в различных возрастных группах. Большинство пациентов молодого и среднего возраста (80%) получают информацию из СМИ, в то время как у 70% пациентов пожилой возрастной группы источником информации являются участковые терапевты, неврологи, кардиологи и родственники, перенесшие ранее инсульт [11].

В Республике Башкортостан метод ТЛТ внедрен в практику оказания помощи больным с ИИ в 2009г с открытием РСЦ на базе ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи (БСМП). За период работы РСЦ был накоплен достаточный опыт по эффективности, безопасности, возможным осложнениям ТЛТ [12].

Цель исследования — оценить основные результаты применения ТЛТ у больных с ИИ в РСЦ на базе ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы.

Материал и методы

Проводилось ретроспективное исследование путем анализа историй болезни больных с ИИ, которым выполняли ТЛТ в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ РБ БСМП в период с 01.01.2014г по 26.12.2017г. Диагноз ИИ основывался на данных анамнеза, результатах клинико-нейровизуализационного исследования: компьютерная томография (КТ), КТ в перфузионном режиме, магнитно-резонансная томография (МРТ), МРТ диффузия. Определялся подтип ИИ, имеющий значение для тактики вторичной профилактики ИИ, характере реперфузии, скорости лизиса тромба. Соблюдался алгоритм оказания медицинской помощи больным ИИ согласно приказу МЗ РФ № 928 от 15.11.2012г. Решение о проведении реперфузионной терапии принималось с учетом показаний для системного тромболизиса, результатов клинико-инструментального и лабораторного исследований больных, предшествовавших процедуре тромболизиса. Исключались пациенты с абсолютными и относительными противопоказаниями для ТЛТ. Всем пациентам соответствующим критериям отбора больных для ТЛТ вводилась альтеплаза (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг массы тела пациента внутривенно согласно протоколу системного тромболизиса.

Результаты

В динамике за изучаемый период отмечалось ежегодное снижение количества больных, получивших лечение по поводу ОНМК в неврологическом отделении ГБУЗ РБ БСМП. Наибольший темп снижения (17,5%) наблюдался в 2016г, что было связано с открытием новых первичных и региональных сосудистых центров в г. Уфе и Республике Башкортостан в 2014-2017гг (рисунок 1).

В структуре ОНМК стабильно преобладал ИМ. Общее количество больных с ИИ составило 3765 (78,1%) от всех случаев ОНМК (рисунок 2).

За анализируемый период наблюдался рост доли больных, госпитализированных в первые 4,5 ч от начала инсульта (рисунок 3).

Таким образом, увеличилась доля больных, госпитализированных в первые 4,5 ч от начала ОНМК с 26,2% в 2014г до 38% в 2017г. Все пациенты были доставлены в стационар по линии СМП.

Основные характеристики пациентов по гендерному признаку, возрасту, степени тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), времени госпитализации, времени выполнения необходимых для ТЛТ диагностических мероприятий и собственно процедуры ТЛТ приведены в таблице 1.

Из приведенных данных видно, что среди больных, которым проводилась реперфузионная тера-

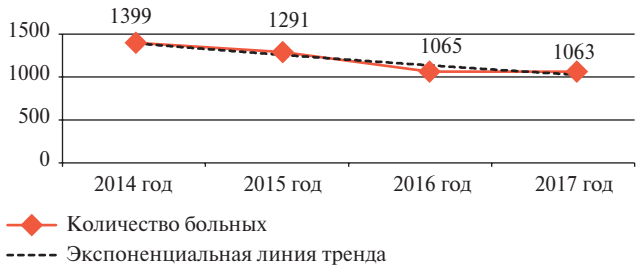


Рис. 1 Динамика количества больных с ОНМК, пролеченных в неврологическом отделении ГБУЗ РБ БСМП, за период 2014-2017гг.

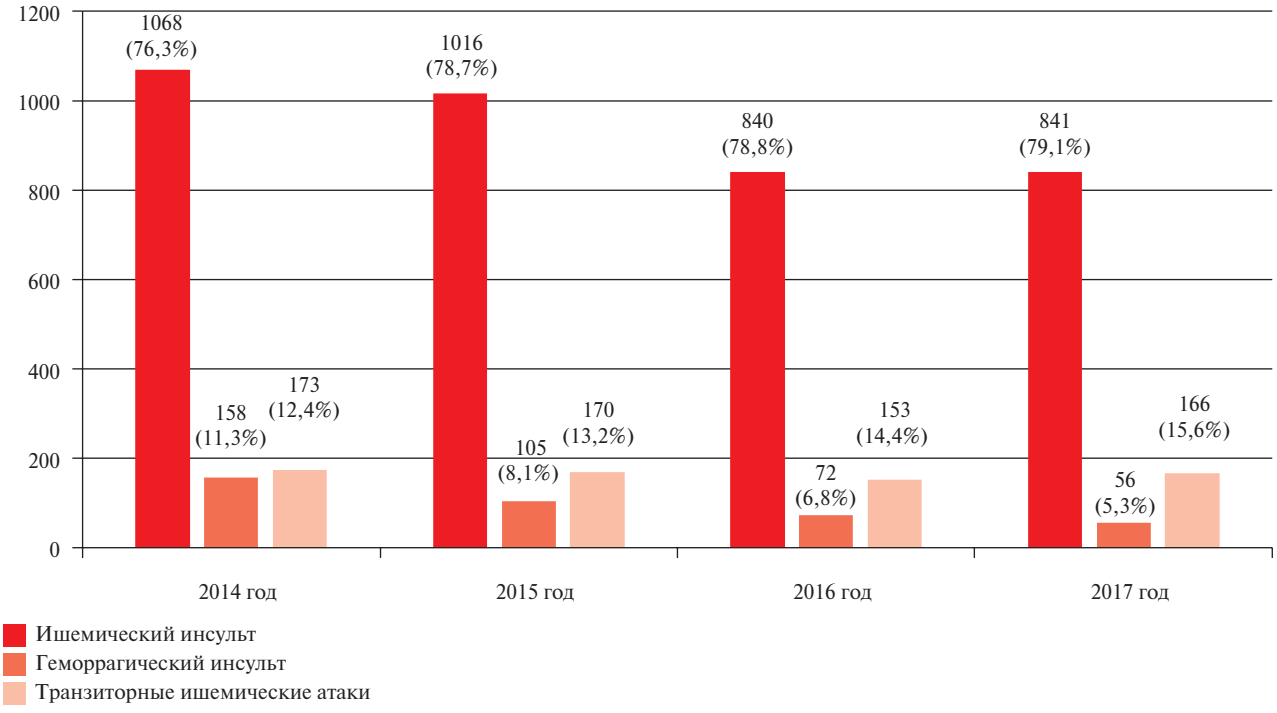


Рис. 2 Типы инсультов у больных с ОНМК за период с 2014 по 2017гг.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с ИИ, которым выполнена ТЛТ

Показатель	Количество больных			
	2014г (n=26)	2015г (n=44)	2016г (n=49)	2017г (n=61)
Пол (м/ж) в %	69,2/30,8	56,8/43,2	61,2/38,8	57,4/42,6
Возраст (годы)	64,1±7,9	63,8±14,8	67,95±11,4	63,62±12,9
Время от начала инсульта до поступления в стационар в мин	180,1±4,4	120,7±5,2	97,7±8,3	97,6±7,4
Время от поступления до проведения КТ в мин	20±4,5	20,1±6,3	21,2±2,4	21,85±3,07
Время от поступления до начала ТЛТ (“от двери до иглы”) в мин	90,6±9,5	84±3,59	55,76±10,1	52,51±6,12
Балл по шкале NIHSS (от 5 до 20 баллов) при поступлении	12,69±3,6	11,19±3,3	11,35±3,3	8,76±0,7
Систолическое артериальное давление при поступлении (мм рт.ст.)	150,57±10,5	154,06±12,4	159,89±11,4	143,03±5,9
Диастолическое артериальное давление при поступлении (мм рт.ст.)	90,61±8,4	92,28±9,0	93,28±10,9	82,71±3,1
Содержание глюкозы при поступлении (ммоль/л)	5,64±2,0	6,31±1,9	6,91±2,6	7,10±3,7

Рис. 3 Количество больных с ОНМК, госпитализированных в период “терапевтического окна” за 2014-2017гг.

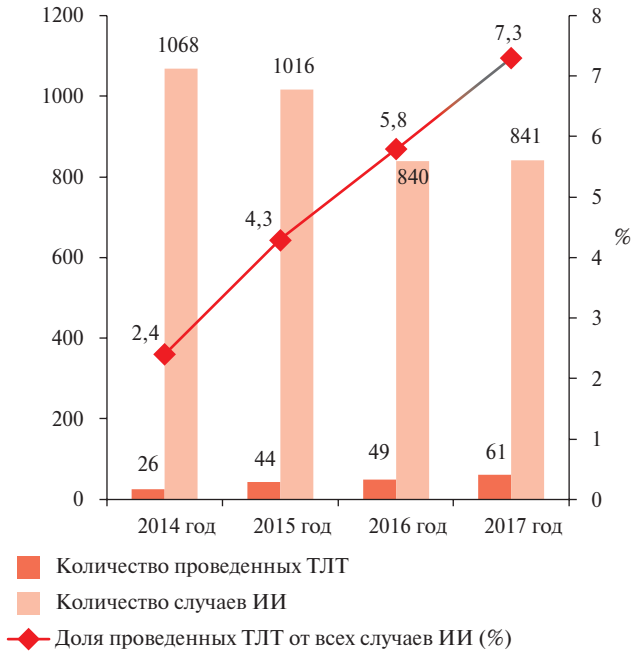


Рис. 4 Количество процедур тромболизиса за 2014-2017гг.

Таблица 2

Типы ГТ

Типы ГТ, n=21 (11,6%)	
ГИ	ПГ
I типа — 10	I типа — 1
II типа — 3	II типа — 7
Всего, n=13	Всего, n=8

пия, преобладали лица мужского пола, пожилого возраста, со средней степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении в стационар. Информация об уровнях артериального давления, глюкозы в сыворотке крови, возраст больных, степень выраженности неврологического дефицита соответствовали показаниям для процедуры тромболизиса. Отмечалось сокращение времени “от двери до иглы” в динамике с 90,6±9,5 в 2014г до 52,5±6,1 мин в 2017г.

Ежегодно увеличивалась доля процедур ТЛТ с 2,4% в 2014г до 7,3% в 2017г. Всего было проведено 180 (4,8%) процедур тромболизиса (рисунок 4).

При анализе осложнений ТЛТ, учитывались только те осложнения, которые развивались в течение 24-36 ч после процедуры тромболизиса. Тип геморрагической трансформации (ГТ) ишемического очага определялся по критериям ECASS II (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study), согласно которым разделяют геморрагические инсульты (ГИ) и паренхиматозные гематомы (ПГ). В свою очередь ГИ делятся на два типа: I тип (небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии), II тип (сливные петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии), а ПГ на гематомы I типа с небольшим масс-эффектом, не >30% объема очага ишемии, и II типа со значительным масс-эффектом, >30% объема очага ишемии. Грозным осложнением ТЛТ является симптомная ГТ. Согласно определению исследования ECASS III любая ГТ, которая приводит к углублению неврологического дефицита на ⩾4 баллов по шкале NIHSS в период 7 сут. после тромболизиса

Таблица 3

Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS

Баллы по NIHSS и количество больных	2014г	2015г	2016г	2017г
Баллы по NIHSS	5,2±2,2	6,3±2,5	6,2±3,3	3,3±0,6
Количество больных, n=173 (96%)	24 (92,3%)	43 (97,7%)	47 (95,9%)	59 (96,7%)

или смерти пациента является симптомной. По результатам КТ головного мозга через 24 ч после тромболизиса ГТ наблюдалась у 21 (11,6%) больного (таблица 2).

Таким образом, у большинства больных с ГТ наблюдался ГИ I и II типа — 13 (61,9%). Симптомная трансформация очага ишемии, обусловленная формированием ПГ I и II типа, была у 8 (4,4%) больных.

Летальный исход, в течение 30 сут. после системного тромболизиса за весь период исследования произошел у 7 (3,8%) больных. Самый высокий показатель летальности был в 2014г — 7,7%, самый низкий в 2015г — 2,3% (рисунок 5).

Оценка динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS до и после реперфузионной терапии представлена в таблице 3.

Таким образом, за весь анализируемый период ежегодно наблюдался регресс выраженности неврологического дефицита и снижение степени тяжести инсульта по шкале NIHSS у больных после процедуры системного тромболизиса.

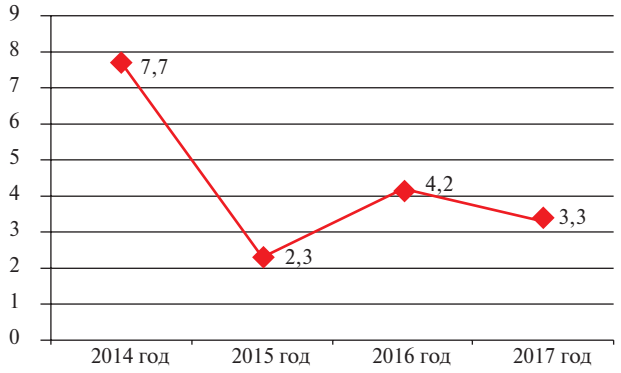


Рис. 5 Летальность при ТЛТ за 2014-2017гг.

Обсуждение

Со времени первой публикации о тромболизисе в 1958г и внедрения в повседневную клиническую практику КТ были проведены международные исследования эффективности и безопасности ТЛТ при ИИ [1, 4, 8]. Анализ результатов применения ТЛТ в неврологическом отделении для больных ОНМК за период 2014-2017гг показал ее успешность и возможности совершенствования. Ежегодно увеличивалось количество больных, госпитализированных в период "терапевтического окна" до 38% в 2017г. В РФ в период "терапевтического окна" госпитализируется 32% больных. Доля процедур тромболизиса увеличилась с 2,4% в 2014г до 5,8% в 2016г и 7,3% в 2017г. Последние 2 показателя находятся в диапазоне частоты выполнения процедур тромболизиса в развитых странах запада от 5% до 10% [8]. Всего за изучаемый период было проведено 4,8% процедур тромболизиса. В РФ аналогичный показатель составляет 2,7% [8]. Значительно сократилось время "от двери до иглы" — до 52,5±6,1 мин в 2017г. В соответствии с рекомендациями AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) показатель времени от поступления больного до начала ТЛТ ("от двери до иглы") не должен превышать 60 мин, "чем меньше, тем лучше" [6, 8, 13]. В российских центрах для больных с ОНМК оно составляет 59 мин [8].

Произошел достоверный регресс выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS после процедуры ТЛТ за весь период исследования у 96% больных, что ассоциируется с расширением уровня активности, жизнедеятельности, мобильности и независимости пациентов.

Показатели клинически значимых осложнений и летальности при ТЛТ ниже аналогичных показателей по РФ. Значимым осложнением процедуры тромболизиса является симптомная ГТ очага ишемии, которая наблюдалась у 8 (4,4%) больных за весь период исследования. В РФ аналогичный показатель составляет 5,6% [8]. Анализ осложнения ТЛТ в виде симптомной ПГ показал, что во всех случаях у больного перед процедурой ТЛТ наблюдался более выраженный неврологический дефицит, повышенное систолическое давление при поступлении в стационар и во время тромболизиса, имелась сопутствующая соматическая патология. Показатель 30-суточной летальности за весь период исследования составил 3,8% больных. Все случаи летальности были у больных с симптомной ПГ II типа. По результатам крупных исследований внедрения ТЛТ в РФ, летальность, связанная с процедурой системного тромболизиса, снизилась с 13,2% до 10% [8, 13].

Заключение

Современные высокотехнологичные методы лечения ИИ в первую очередь включают реперфузионную терапию, направленную на восстановление или улучшение кровотока в зоне ишемического очага. Основным способом реперфузии, ее "золотым стандартом", является системный тромболизис. Повышение уровня информированности населения и грамотности медицинских работников

по вопросам инсульта способствует росту числа больных, поступивших в период "терапевтического окна", и, как следствие, процедур тромболизиса. Успех ТЛТ, ее эффективность, безопасность и исход основываются на строгом соблюдении критериев отбора больных и протокола процедуры ТЛТ. Персонифицированный подход при отборе пациентов на ТЛТ является предиктором предупреждения симптомных геморрагических осложнений и снижения летальности. Соблюдение алгоритма ТЛТ, принципов ведения больного до и после процедуры тромболизиса способствуют безопасному и эффективному применению этого метода лечения у пациентов с ИИ.

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

Литература/References

1. Stroke: a guide for doctors. Ed. LV Stakhovskoy, SV Kotova. 2nd ed., Ext. and pererab.- Moscow: LLC "Medical Information Agency". 2018; 488p. (In Russ.) Инсульт: руководство для врачей/ под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. 2-е изд., доп. и перераб.- Москва: ООО "Медицинское информационное агентство". 2018; 488с.: ил. ISBN: 978-5-6040008-6-1.
2. Stroke: modern diagnostic and treatment technologies: a guide for physicians. Ed. by MA Piradov, MM Tanashyan, MYu Maximova. 3rd ed., Ext. and pererab. M.: MEDPress-inform.2018;360p. (In Russ.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. Под редакцией М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ. 2018; 360с. ISBN: 9785000306222.
3. Mozaffarian D, Benjamin EI, Go AS, et al. Writing Group Members. Heat Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e.38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
4. Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubskii LV, et al. System thrombolytic therapy at an ischemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2006;106(12):24-31. (In Russ.) Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(12):24-31.
5. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Ed. prof. L.V. Stakhovskoy. M.: MEDpress-Inform. 2017;198 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Под ред. проф. Л.В. Стаховской. Москва: МЕДпресс-информ. 2017; 198 с. ISBN: 978-5-00030-450-1.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Trombolysis with Alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-29. doi:10.1056/NEJMoa0804656.
7. Shamalov NA, Anisimov KV, Kustova M A, et al. Factors affecting the efficacy and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke. Journal of neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;3:1:61-8. (In Russ.) Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А., и др. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;3:1:61-8. doi:10.14412/2074-2711-2014-3-61-68.
8. Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Tikhonova MA, et al. Development of reperfusion therapy in ischemic stroke in the Russian Federation: achievements and prospects. Pharmateca. 2017;9:66-70. (In Russ.) Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Тихонова М.А. и др. Развитие реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации: достижения и перспективы. Фарматека. 2017;9:66-70.
9. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
10. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency depart ment visits for stroke? Stroke. 2007;38(7):2115-22. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484071.
11. Novikova LB, Akopian AP, Zaydullina AZ, et al. Awareness in patients of the neurological departments regarding stroke, its risk factors and prophylaxis. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2018;3:447-52. (In Russ.) Новикова Л.Б., Акопян А.П., Зайдуллина А.З. и др. Информированность у пациентов неврологических отделений по вопросам инсульта, его факторах риска и профилактики. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2018;3:447-52.
12. Novikova LB, Akopian AP, Kolchina EM. Thrombolytic therapy of ischemic stroke in the conditions of the regional vascular center GBUZ RB BSMP. The International Scientific Institute "Educatio" 2014; 4(Part 3):28-30. (In Russ.) Новикова Л.Б., Акопян А.П., Колчина Э.М. Тромболитическая терапия ишемического инсульта в условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ РБ БСМП. Международный научный институт "Educatio". 2014;4 (Часть 3):28-30.
13. Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: problems and promises. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;(Special Issue 2):15-21. (In Russ.) Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(Спецвыпуск 2):15-21. doi:10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21.

Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином

Чурилин М. И.[1], Кононов С. И.[1], Лунева Ю. В.[1], Азарова Ю. Э.[1], Клёсова Е. Ю.[1], Харченко А. В.[1], Жабин С. Н.[1], Бушуева О. Ю.[1], Поветкин С. В.[1], Маль Г. С.[1], Солодилова М. А.[1], Полоников А. В.[1], Казанов В. А.[2]

[1]ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск;

[2]БМУ "Курская областная клиническая больница". Курск, Россия

Цель. Провести анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена аполипопротеина Е (*APOE*) с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином.

Материал и методы. Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты и фенотипические данные 1700 неродственных индивидов славянского происхождения, уроженцев Центральной России. Фармакогенетическое исследование включало 205 пациентов, страдающих ИБС. Пациентам назначали розувастатин с определением уровней липидов и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) по прошествии 6 и 12 мес. наблюдения.

Результаты. Носители минорного аллеля Т полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* характеризовались более низким риском развитием ИБС и более высоким стартовым уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Ассоциации этого полиморфного варианта зависели от индекса массы тела. Ассоциация с повышенным риском развития ИБС была характерна для мужчин, носителей вариантного аллеля G полиморфного варианта rs4420638 гена *APOE*. При лечении розувастатином пациентов с ИБС, более выраженное гиполипидемическое действие в отношении общего ХС и ХС ЛНП было характерно для лиц, гомозиготных по минорному аллелю Т полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* по итогам 1 мес. терапии; ослабление гиполипидемического действия в отношении общего ХС имело место у носителей гетерозиготного генотипа A/G полиморфного варианта rs4420638 гена *APOE* по итогам 12 мес. терапии. Обнаружена связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с динамикой максимальной ТИМ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином в виде отсутствия регресса ТИМ у носителей вариантного аллеля Т по итогам 6 мес. гиполипидемической терапии.

Заключение. Полиморфные варианты гена *APOE* ассоциированы с показателями обмена ХС, риском развития ИБС и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином.

Ключевые слова: аполипопротеин Е, rs7412, rs4420638, ишемическая болезнь сердца, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/06-2019
Рецензия получена 17/09-2019
Принята к публикации 27/09-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Чурилин М. И., Кононов С. И., Лунева Ю. В., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Харченко А. В., Жабин С. Н., Бушуева О. Ю., Поветкин С. В., Маль Г. С., Солодилова М. А., Полоников А. В., Казанов В. А. Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2297. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2297

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Чурилин М. И., Кононов С. И., Лунева Ю. В., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Харченко А. В., Жабин С. Н., Бушуева О. Ю., Поветкин С. В., Маль Г. С., Солодилова М. А., Полоников А. В., Казанов В. А. Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2297

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mpmi2@yandex.ru

Тел.: +7 (951) 087-02-78

[Чурилин М. И.* — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6064-986X, Кононов С. И. — ассистент кафедры фармакологии, ORCID: 0000-0002-7622-7354, Лунева Ю. В. — доцент кафедры клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1291-1819, Азарова Ю. Э. — доцент кафедры биологической химии, зав. лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8098-8052, Клёсова Е. Ю. — инженер-биотехнолог лаборатории биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-1543-9230, Харченко А. В. — доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-8636-3096, Жабин С. Н. — доцент кафедры хирургических болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9324-0972, Бушуева О. Ю. — доцент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ORCID: 0000-0003-3333-0623, Поветкин С. В. — зав. кафедрой клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1302-9326, Маль Г. С. — зав. кафедрой фармакологии, ORCID: 0000-0003-2723-781X, Солодилова М. А. — профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ORCID: 0000-0003-4607-4913, Полоников А. В. — руководитель НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, зав. кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии, ORCID: 0000-0001-6280-247X, Казанов В. А. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4698-5880].

Apolipoprotein E gene polymorphisms: a relationship with the risk of coronary artery disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin

Churilin M. I.[1], Kononov S. I.[1], Luneva Yu. V.[1], Azarova Yu. E.[1], Klyosova E. Yu.[1], Harchenko A. V.[1], Zhabin S. N.[1], Bushueva O. Yu.[1], Povetkin S. V.[1], Mal G. S.[1], Solodilova M. A.[1], Polonikov A. V.[1], Kazanov V. A.[2]

[1]Kursk State Medical University. Kursk; [2]Kursk Regional Clinical Hospital. Kursk, Russia

Aim. To analyze the associations of apolipoprotein E (*APOE*) gene polymorphisms (rs7412 and rs4420638) with the risk of coronary artery disease (CAD) and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin.

Material and methods. The study involved the analysis of deoxyribonucleic acid samples and phenotypic data of 1700 unrelated individuals of Slavic origin, natives of Central Russia. A pharmacogenetic testing included 205 patients with CAD. Patients were prescribed rosuvastatin with determination of lipid levels and intima–media thickness (IMT) after 6 and 12 months of follow-up.

Results. Carriers of the minor T allele for rs7412 polymorphism of the *APOE* gene were characterized by a lower CAD risk and a higher baseline level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Associations of this polymorphism depended on body mass index. An association with an increased CAD risk was typical for male carriers of the variant G allele for rs4420638 polymorphism of the *APOE* gene. When treating CAD patients with rosuvastatin, a more pronounced lipid-lowering effect on total cholesterol and LDL-C was characteristic of individuals homozygous for the minor T allele for rs7412 of the *APOE* gene after 1 month of therapy; decrease of the lipid-lowering effect with respect to total cholesterol took place in carriers of the heterozygous A/G genotype of rs4420638 polymorphism of the *APOE* gene after 12 months of therapy. An association was found between the rs7412 polymorphism of the *APOE* gene and the changes of maximum IMT in CAD patients treated with rosuvastatin. It consisted of the absence of IMT regression in T allele carriers after 6 months of lipid-lowering therapy.

Conclusion. Polymorphisms of the *APOE* gene are associated with parameters of cholesterol metabolism, the risk of CAD and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin.

Key words: apolipoprotein E, rs7412, rs4420638, coronary artery disease, rosuvastatin.

Relationships and Activities: not.

Churilin M. I.* ORCID: 0000-0002-6064-986X, Kononov S. I. ORCID: 0000-0002-7622-7354, Luneva Yu. V. ORCID: 0000-0002-1291-1819, Azarova Yu. E. ORCID: 0000-0001-8098-8052, Klesova E. Yu. ORCID: 0000-0002-1543-9230, Kharchenko A. V. ORCID: 0000-0001-8636-3096, Zhabin S. N. ORCID: 0000-0002-9324-0972, Bushueva O. Yu. ORCID: 0000-0003-3333-0623, Povetkin S. V. ORCID: 0000-0002-1302-9326, Mal G. S. ORCID: 0000-0003-2723-781X, Solodilova M. A. ORCID: 0000-0003-4607-4913, Polonikov A. V. ORCID: 0000-0001-6280-247X, Kazanov V. A. ORCID: 0000-0003-4698-5880.

*Corresponding author: mpmi2@yandex.ru

Received: 24/06-2019
Revision Received: 17/09-2019
Accepted: 27/09-2019

For citation: Churilin M. I., Kononov S. I., Luneva Yu. V., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Kharchenko A. V., Zhabin S. N., Bushueva O. Yu., Povetkin S. V., Mal G. S., Solodilova M. A., Polonikov A. V., Kazanov V. A. Apolipoprotein E gene polymorphisms: a relationship with the risk of coronary artery disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2297. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2297. (In Russ.)

Ahead of print: Churilin M. I., Kononov S. I., Luneva Yu. V., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Kharchenko A. V., Zhabin S. N., Bushueva O. Yu., Povetkin S. V., Mal G. S., Solodilova M. A., Polonikov A. V., Kazanov V. A. Polymorphic variants of the apolipoprotein e gene: the relationship with the risk of coronary heart disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2297. (In Russ.)

ДЛП — дислипопротеинемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЦР — Центральная Россия, APOE — apolipoprotein E (аполипопротеин Е — апоЕ), *APOE* — ген, кодирующий апоЕ, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм), SREBP — белки, связывающие регуляторные элементы стерола.

Введение

Хорошо известно, что генетические факторы вносят ощутимый вклад в формирование атеросклероза, в т.ч. и коронарного. Показано, что в значительной степени развитие ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлено совокупным эффектом множества различных генов. К настоящему времени установлено порядка 65 полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития ИБС [1]. Одним из таких генов является аполипопротеин Е (APOE). Мутации гена *APOE* приводят к семейной дислипопротеинемии (ДЛП), известной как гиперлипопротеинемия III типа, при которой повышенный уровень свободного холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в плазме является следствием нарушения метаболизма липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и низкой плотности (ЛНП) [2]. APOE представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот, организованных в домены амфипатических α-спиралей, и функционирует как транспортер ХС и липидов в лимфатическую систему, а затем в кровь. Наиболее высокий уровень синтеза APOE обнаружен в печени, до 75% суммарной продукции, а также в селезенке и почках [3], кроме того, нелокальными продуцентами являются моноциты в крови и макрофаги печени (клетки Купфера). Кроме участия в регуляции липидного обмена APOE способен модулировать воспаление, и связан с формированием окислительного стресса [4, 5]. Ген *APOE* картирован на хромосоме 19 в кластере вместе с аполипопротеинами С1 и С2. Он состоит из четырех экзонов и трех интронов.

Существует три относительно распространенных полиморфных варианта (SNP) гена *APOE*: rs429358 и rs7412, известных как APOE-ε2 (cys112, cys158), APOE-ε3 (cys112, arg158) и APOE-ε4 (arg112, arg158). Белки, кодируемые этими генами — соответственно, APOE2, APOE3 и APOE4 различаются одной аминокислотной заменой в С-концевом домене, содержащем три α-спирали, конформационно образующих сайт связывания рецептора ЛНП. Варианты белка APOE2 и APOE4 не обеспечивают эффективной аффинности ЛНП, что сильно ограничивает захват и печеночный метаболизм ЛНП, чем обеспечивается высокая концентрация соответствующих липопротеинов в плазме крови. Именно этим продиктована связь этих вариантов с риском развития атеросклероза сосудов. Вариант аллеля *APOE3* принято считать "нейтральным" генотипом по риску развития атеросклероза.

В мета-анализе [6] пришли к заключению, что аллель ε2 гена *APOE* может выступать в качестве фактора риска (ФР) для преждевременной ИБС у азиатов, но в качестве защитного фактора у европейцев, и что аллель ε4 действует как генетический ФР для преждевременной ИБС. По данным мета-анализа [7] полиморфизм rs7412 играет значимую роль в развитии ИБС у европейцев. Мета-анализ [8] показывал, что данный полиморфизм *APOE* не связан с восприимчивостью к атеросклерозу. Несогласованность полученных результатов диктует необходимость дальнейших исследований в других популяциях мира.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации двух частых полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* с риском развития ИБС и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у жителей Центральной России (ЦР).

Материал и методы

С целью анализа ассоциаций полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* с риском развития ИБС использовались образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты и фенотипические данные 1700 неродственных индивидов славянского происхождения, уроженцев ЦР. Фармакогенетическое исследование проводилось с включением 205 пациентов, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества) с наличием ДЛП: уровнем общего холестерина (ОХС) >4,0 ммоль/л, ХС ЛНП >1,8 ммоль/л, при отсутствии противопоказаний к терапии статинами и наличии информированного согласия на проведение исследования. Дизайн исследования был одобрен региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете, и заключался в стартовом назначении розувастатина в минимальной дозе 5 мг/сут. с контролем параметров липидов плазмы через 1 мес. терапии. Целью назначения препарата было достижение пациентами параметров липидного обмена, рекомендованных Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра. При достижении этих параметров, пациенты продолжали прием препарата в прежней дозе, при отсутствии успеха доза повышалась последовательно до 10-20-40 мг/сут. с контролем липидов плазмы 1 раз в 4 мес. до окончания титрации дозы, а затем уровни липидов определялись по прошествии 6 и 12 мес. наблюдения.

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) определялась ультразвуковым методом с помощью системы MyLab™40 ("Esaote", Голландия) в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения. Измерение ТИМ выполнялось в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке [9]. При анализе данных использовались параметры: ТИМ средняя — полусумма ТИМ правой и левой ОСА, ТИМ максимальная — максимальный результат из ТИМ правой и левой; данные показатели оценивались на старте исследования, а также по прошествии 6 и 12 мес. наблюдения.

Результаты

Частоты генотипов полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* тестировались на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, отклонение от которого было выявлено для варианта rs7412 (p=0,00018), частоты генотипов второго исследованного варианта соответствовали равновесию Харди-Вайнберга (p=0,13).

Анализировалась связь носительства полиморфных вариантов гена *APOE* с ИБС среди жителей ЦР. Результаты анализа представлены в таблице 1. Носительство генотипов C/T и T/T rs7412 было ассоциировано с более низким риском ИБС по сравнению с лицами, гомозиготными по аллелю С "дикого типа". Носительство же вариантного аллеля второго из исследованных SNPs в противоположность первому было ассоциировано с увеличением риска ИБС.

Проводился анализ ассоциаций генотипов полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* раздельно среди лиц мужского и женского пола. Результаты, полученные на общей выборке, остались справедливыми в отношении мужчин. В отношении женщин вариант rs7412 не продемонстрировал ассоциаций в связи с отсутствием носителей минорного аллеля среди женщин, не страдавших ИБС. Полиморфный вариант rs4420638 гена *APOE* среди женщин не был ассоциирован с ИБС.

Все обнаруженные ассоциации не теряли статистической значимости при внесении поправки на пол (для общей выборки), возраст и курение, однако при добавлении индекса массы тела (ИМТ) в качестве поправки к вышеуказанным факторам, ассоциации риска ИБС и генотипа по полиморфному варианту rs7412 теряла свою статистическую значимость. При анализе влияния этого фактора, снижение риска ИБС имело место только среди пациентов с нормальной массой тела.

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* у пациентов (включая мужчин и женщин), страдающих ИБС и здоровых жителей ЦР

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Здоровые, n (%)[1]	Больные, n (%)[1]	OR (95% CI)[2]	p[3]
APOE rs7412	C/C	80 (74,1%)	472 (84,4%)	1,00	0,013
	C/T	25 (23,1%)	74 (13,2%)	0,51 (0,30-0,87)	
	T/T	3 (2,8%)	13 (2,3%)	0,54 (0,14-2,09)	
			Мужчины		
	C/C	74 (72,5%)	339 (84,5%)	1,00	0,0052
	C/T	25 (24,5%)	55 (13,7%)	0,47 (0,27-0,81)	
	T/T	3 (2,9%)	7 (1,8%)	0,45 (0,11-1,86)	
			Женщины		
	C/C	6 (100%)	133 (84,2%)	1,00	0,3
	C/T	0 (0%)	19 (12%)	-	
	T/T	0 (0%)	6 (3,8%)	-	
APOE rs4420638	A/A	489 (74,1%)	682 (69,0%)	1,00	0,027
	G/A	161 (24,4%)	285 (28,9%)	1,27 (1,01-1,59)	
	G/G	10 (1,5%)	21 (2,1%)	1,45 (0,68-3,11)	
			Мужчины		
	A/A	320 (74,2%)	430 (68,2%)	1,00	0,019
	G/A	103 (23,9%)	189 (29,9%)	1,40 (1,05-1,87)	
	G/G	8 (1,9%)	12 (1,9%)	1,06 (0,42-2,66)	
			Женщины		
	A/A	169 (73,8%)	252 (70,6%)	1,00	0,35
	G/A	58 (25,3%)	96 (26,9%)	0,98 (0,63-1,50)	
	G/G	2 (0,9%)	9 (2,5%)	2,09 (0,40-11,04)	

Примечание: [1] — абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами, [2] — отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол, возраст, курение табака, [3] — уровень статистической значимости ассоциации по данным логистического регрессионного анализа.

Оценивалось наличие ассоциаций между изучаемыми SNPs в гене *APOE* и уровнями липидов плазмы крови. Ассоциации с уровнем ОХС обнаружено не было, в т.ч. при внесении поправки на ФР — пол, возраст, ИМТ, курение (p=0,54 и 0,14 для ассоциаций с rs7412 и rs4420638, соответственно). Связь между носительством вышеуказанных полиморфных вариантов и уровнем ХС ЛНП не достигла статистической значимости до внесения поправки на ФР (p=0,15 и 0,7 для ассоциаций с rs7412 и rs4420638, соответственно), но стала значимой после поправки для rs7412 (p=0,013). У носителей вариантного аллеля T уровень ХС ЛНП был выше (для лиц с генотипом C/T 2,67 (1,80-4,38) ммоль/л, с генотипом T/T 2,55 (1,51-4,61)), чем у гомозигот по аллелю "дикого" типа C (2,20 (1,48-3,92) ммоль/л). Ключевым фактором, повлиявшим на данную ассоциацию генотипа и уровня ХС ЛНП, явился ИМТ, эффект генотипа имел место у пациентов с нормальной массой тела. Не было обнаружено связи исследованных полиморфных вариантов с уровнями ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (p=0,58 и 0,41, соответственно, для первого и второго вариантов) и ТГ (p=0,074 и 0,064, соответственно, для rs7412 и rs4420638) как без поправки, так и с поправкой на ФР.

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* с ТИМ ОСА таковых не обнаружил (p=0,39 и 0,66, соответственно, для rs7412 и rs4420638).

Ассоциации полиморфных вариантов гена APOE с параметрами липидного обмена в динамике. Проводился анализ ассоциаций полиморфизмов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* с динамикой ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, выраженной в процентах от исходного уровня, по итогам 1, 6 и 12 мес. терапии розувастатином. Результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов с динамикой ОХС представлены в таблице 2.

Ассоциация с гиполипидемическим действием розувастатина была обнаружена для обоих полиморфных вариантов: для rs7412 по итогам 1 мес. терапии в виде более выраженного снижения уровня ОХС у гомозигот по аллельному варианту T (таблица 2); для полиморфизма rs4420638 — по прошествии 12 мес. наблюдения в виде ослабленного гиполипидемического эффекта препарата у гетерозигот A/G.

При оценке связи полиморфных вариантов гена *APOE* с динамикой изменения уровня ХС ЛНП, ассоциация имела место только в отношении rs7412 по итогам 1 мес. терапии в виде более выраженного

Таблица 2

Связь полиморфных вариантов гена *APOE* с динамикой изменения уровня ОХС и ХС ЛНП плазмы крови у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген (SNP)	Генотип	Частоты генотипов		Стартовый уровень, Me (Q1-Q3)	1 мес. терапии		p*	6 мес. терапии		p*	12 мес. терапии		p*
		n	%		Абсолютное значение, Me (Q1-Q3)	Δ%, M (m)		Абсолютное значение, Me (Q1-Q3)	Δ%, M (m)		Абсолютное значение, Me (Q1-Q3)	Δ%, M (m)	
ОХС													
APOE rs7412	C/C	120	83,3	5,9 (5,65-6,31)	4,84 (3,98-5,58)	-18,06 (1,05)	0,014	3,69 (3,35-3,90)	-36,15 (0,92)	0,12	3,57 (3,28-3,8)	-38,33 (0,91)	0,07
	C/T	21	14,6	6,1 (5,7-6,4)	5,05 (4,03-5,26)	-21,2 (2,35)		3.55 (3,31-3,72)	-37,11 (2,1)		3,56 (3,34-3,7)	-38,16 (1,91)	
	T/T	3	2,1	6,52 (5,15-7,6)	3,61 (3,23-4,6)	-39,95 (5,94)		3,3 (3,21-3,66)	-46,18 (5,14)		3,27 (3,11-3,42)	-47,71 (6,52)	
APOE rs4420638	A/A	149	72,7	5,9 (5,2-6,3)	4,2 (3,65-5,23)	-24,08 (1,18)	0,24	3,56 (3,2-3,85)	-37,43 (0,86)	0,096	3,5 (3,23-3,71)	-38,61 (0,8)	0,028
	A/G	53	25,8	5,88 (5,09-6,3)	4,33 (3,67-5,38)	-20,15 (1,46)		3,69 (3,3-3,82)	-34,19 (1,37)		3,6 (3,2-3,78)	-34,79 (1,49)	
	G/G	3	1,5	6,1 (5,8-7,4)	5,3 (4,00-6,05)	-20,8 (5,33)		3,55 (3,43-3,59)	-44,72 (3,4)		3,4 (3,34-3,56)	-46,17 (3,07)	
ХС ЛНП													
APOE rs7412	C/C	120	83,3	4,01 (3,2-4,47)	2,79 (2,17-3,45)	-27,97 (1,56)	0,026	1,72 (1,48-1,83)	-54,07 (1,16)	0,089	1,65 (1,48-1,76)	-56,02 (1,22)	0,081
	C/T	21	14,6	4,29 (4,08-4,58)	2,95 (2,19-3,39)	-30,79 (3,25)		1,75 (1,64-1,83)	-53,22 (3,5)		1,64 (1,41-1,77)	-57,03 (2,74)	
	T/T	3	2,1	4,61 (2,99-5,63)	1,96 (1,57-2,00)	-54,96 (10,26)		1,54 (1,3-1,59)	-64,96 (4,47)		1,46 (1,45-1,69)	-62,92 (6,66)	
APOE rs4420638	A/A	149	72,7	3,93 (3,2-4,43)	2,3 (1,8-3,22)	-34,65 (1,58)	0,3	1,7 (1,41-1,8)	-54,11 (1,12)	0,21	1,66 (1,45-1,75)	-55,35 (1,11)	0,068
	A/G	53	25,8	4,07 (2,78-4,36)	2,36 (1,79-3,20)	-30,33 (2,22)		1,68 (1,58-1,85)	-51,64 (1,56)		1.65 (1,46-1,78)	-52,25 (1,72)	
	G/G	3	1,5	4,1 (3,87-5,55)	3,55 (1,84-4,18)	-30,18 (11,6)		1,53 (1,2-2,04)	-63,89 (6,89)		1,41 (1,16-1,48)	-69,51 (3,1)	

Примечание: * — уровень значимости с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина.

снижения уровня ХС ЛНП у гомозигот по аллельному варианту Т, в других контрольных точках эффект препарата не показал связи с генотипом. Связи между генотипом rs4420638 и динамикой ХС ЛНП обнаружено не было (таблица 2).

После оценки возможных ассоциаций генотипа по полиморфным вариантам *APOE,* исследовалось наличие таковых с другими фракциями липидов: ХС ЛВП и ТГ. По результатам исследования статистически значимой связи между полиморфными вариантами rs7412 и rs4420638 гена *APOE* и динамикой указанных фракций липидов плазмы у пациентов с ИБС при лечении розувастатином обнаружено не было. Уровни значимости связи rs7412 с динамикой изменения ХС ЛВП составили 0,3, 0,5 и 0,23, соответственно, по итогам 1, 6 и 12 мес. терапии, с динамикой ТГ — 0,32, 0,77 и 0,56. Уровни значимости ассоциации rs4420638 с динамикой изменения ХС ЛВП составили 0,74, 0,32 и 0,57, соответственно, по итогам 1, 6 и 12 мес. терапии, с динамикой ТГ — 0,12, 0,15 и 0,33.

Ассоциации полиморфных вариантов гена APOE с ТИМ ОСА в динамике. Оценивалось наличие связи между носительством полиморфных вариантов rs7412 и rs4420638 гена *APOE* и динамикой изменения ТИМ ОСА (средней и максимальной) у пациентов с ИБС при лечении розувастатином по итогам 1, 6 и 12 мес. терапии. Динамика ТИМ ОСА оценивалась в процентах от исходного уровня.

Результаты анализа ассоциаций генотипа с динамикой максимальной ТИМ представлены в таблице 2. Статистически значимая ассоциация была характерна для полиморфного варианта rs7412 в связи с динамикой изменения максимальной ТИМ, так, носители минорного аллеля Т (гетерозиготы С/Т и гомозиготы по вариантному аллелю Т/Т, аддитивная модель) характеризовались нарастанием ТИМ в противоположность её регрессу у носителей генотипа С/С (гомозиготы по аллелю “дикого” типа) по итогам только 6 мес. терапии. Связи такого варианта с динамикой максимальной ТИМ на других точках исследования не обнару-

жено. Полиморфные варианты также не продемонстрировали ассоциаций со средней ТИМ (p=0,13 и 0,12 для ассоциации rs7412, соответственно, по итогам 6 и 12 мес. терапии, p=0,76 и 0,81 для ассоциации rs4420638). Вариант rs4420638 не был ассоциирован ни с одним показателем ТИМ в динамике, но стоит принять во внимание отсутствие гомозигот по минорному аллелю в выборке пациентов, у которых определялась динамика изменения ТИМ.

Проводился анализ связи полиморфных вариантов гена *APOE* с динамикой изменения максимальной ТИМ ОСА у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином на сроках 6 и 12 мес. Для генотипов C/C, C/T и T/T варианта rs7412 изменения ТИМ составили -14,25 (2,95), 1,36 (6,11) и 8,33 (20,83), соответственно, (уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, ИМТ и дозу розувастатина p=0,011) к 6 мес. гиполипидемической терапии, и -11,44 (4,09), -27,01 (14,2) и -16,67 (11,02) к 12 мес., соответственно (p=0,12). Для генотипов A/A и A/G rs4420638 (носители генотипа G/G в исследовании не участвовали) установлена динамика изменения ТИМ: -9,83 (2,39) и - 7,08 (6,98), соответственно, к 6 мес. терапии (p=0,75) и -14,45 (2,6), -18,00 (6,41) (p=0,47) к 12 мес.

Обсуждение

Аполипопротеин Е (апоЕ) представляет собой гликопротеин, являющийся компонентом хиломикронов, а также таких частиц, как ЛОНП, ЛНП и ЛВП и выполняет функцию лиганда для рецептора к ЛНП [10]. Ген, кодирующий апоЕ (*APOE*), характеризуется значительным полиморфизмом, и широко известным его вариантом является rs7412, носительство которого приводит к образованию в организме апоЕ со сниженным аффинитетом к ЛНП-рецептору, что приводит к ослаблению захвата гепатоцитами частиц, богатых ТГ. Указанные изменения активируют компенсаторный механизм, заключающийся в повышении экспрессии ЛНП-рецепторов, что ведет к усилению захвата ЛНП и снижению их концентрации в крови. Риск развития ИБС, таким образом, у носителей вариантного аллеля снижен по вышеописанному механизму [11], что согласуется с результатами настоящего исследования. Выявлено влияние ИМТ обследуемых на ассоциацию генотипа по варианту rs7412 гена *APOE* и риском развития ИБС — у носителей минорного аллеля риск снижался при условии нормальной массы тела. Такое влияние ИМТ имело место и в отношении ассоциации генотипа со стартовым уровнем ХС ЛНП. Связь носительства гаплотипа ε2 (который определяется носительством минорного аллеля rs7412 и аллеля “дикого” типа варианта rs429358 того же гена) у пациентов с сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза с уровнем ХС, не связанного с ЛВП, в зависимости от наличия ожирения и метаболического синдрома также имела место в исследовании [12]. Авторы объясняют влияние ИМТ на уровень вышеуказанных липидов именно у носителей изоформы ε2 тем, что при отсутствии ожирения лица-носители данной изоформы имеют нормальные или даже сниженные уровни липидов плазмы крови вследствие повышения экспрессии ЛНП-рецепторов, а в условиях ожирения печень получает большее количество свободных жирных кислот и продуцирует большее количество ЛОНП. Таким образом, активация механизма повышения экспрессии ЛНП-рецептора в последнем случае не компенсирует ДЛП [12].

Полиморфный вариант гена *APOE* rs4420638, также изученный в настоящем исследовании, расположен в области дезоксирибонуклеиновой кислоты рядом с геном *APOC1*, ассоциирован с уровнем ХС ЛНП в виде более высокого уровня данной фракции у носителей вариантного аллеля G, и одновременно с риском развития ИБС [13]. Данная ассоциация с риском развития ИБС подтверждена в настоящем исследовании, кроме того, были выявлены половые различия во влиянии этого полиморфного варианта — риск ИБС повышался только у мужчин-носителей минорного аллеля. Ассоциации со стартовыми уровнями липидов в настоящем исследовании получены не были, однако данный вариант имел связь с гиполипидемическим действием розувастатина в отношении ОХС. Носители гетерозиготного генотипа характеризовались ослабленным снижением уровня ОХС. Согласно литературе, полиморфный вариант rs4420638 оказывал влияние на гиполипидемический эффект розувастатина в отношении ХС ЛНП с его ослаблением у носителей аллельного варианта G [14]. Влияние варианта rs7412 на гиполипидемическое действие розувастатина, а также и статинов предыдущих поколений, достаточно широко изучено. Носители аллельного варианта T характеризуются более выраженным подавлением синтеза ХС при использовании статинов, что, в свою очередь, активирует SREBP (белки, связывающие регуляторные элементы стерола)-сигнальный путь и активность ЛНП-рецептора. Такая особенность находит свое подтверждение и в настоящем исследовании в виде усиленного снижения ОХС и ХС ЛНП при лечении розувастатином у носителей минорного аллеля этого полиморфизма.

Определение ТИМ ОСА имеет высокую прогностическую ценность в диагностике атеросклероза коронарных артерий. Ассоциации полиморфных вариантов гена *APOE* со стартовой ТИМ обнаружены не были, хотя, в литературе сообщалось об ассоциации гаплотипа ε2 с меньшей ТИМ

по сравнению с носителями гаплотипов ε3 и ε4 [15]. Динамика ТИМ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином в зависимости от носительства полиморфных вариантов гена *APOE* с учетом данных литературы ранее не изучалась. В настоящем исследовании ассоциацию с изменением ТИМ продемонстрировал только полиморфный вариант rs7412 по итогам 6 мес. терапии в виде ослабленного ответа на действие розувастатина — у носителей вариантного аллеля ТИМ не уменьшалась, по итогам более длительного наблюдения, равного 12 мес., статистически значимого влияния генотипа не обнаружено. Исходя из вышеизложенного, настоящее исследование является результатом использования интегрированного подхода к анализу влияния генетических факторов на риск развития ИБС и его патогенетически значимых промежуточных фенотипов (показатели липидного спектра крови и ТИМ), а также фармакогенетическая оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином.

Заключение

Носители минорного аллеля Т полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* характеризовались более низким риском развития ИБС и более высоким стартовым уровнем ХС ЛНП. Ассоциации данного полиморфного варианта зависели от ИМТ.

Ассоциация с повышенным риском развития ИБС была характерна для мужчин, носителей вариантного аллеля G полиморфного варианта rs4420638 гена *APOE*.

При лечении розувастатином пациентов с ИБС, более выраженное гиполипидемическое действие в отношении ОХС и ХС ЛНП было характерно для лиц, гомозиготных по минорному аллелю Т полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* по итогам 1 мес. терапии; ослабление гиполипидемического действия в отношении ОХС имело место у носителей гетерозиготного генотипа A/G полиморфного варианта rs4420638 гена *APOE* по итогам 12 мес. терапии.

Обнаружена связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с динамикой максимальной ТИМ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином в виде отсутствия регресса ТИМ у носителей вариантного аллеля Т по итогам 6 мес. гиполипидемической терапии.

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

Литература/References

1. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium; MORGAM Investigators; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. JACC. 2017;69:823-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.056.
2. Sacks FM. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. Curr Opin Lipidol. 2015;26(1):56-63. doi:10.1097/MOL.0000000000000146.
3. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000;1:507-37. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507.
4. Orekhov A, Novikov, N, Oishi Y, et al. Transcriptome analysis revealed inflammatory genes responsible for foam cell formation. Atherosclerosis. 2018;275:e116. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.329.
5. Braesch-Andersen S, Paulie S, Smedman C, et al. ApoE production in human monocytes and its regulation by inflammatory cytokines. PLoS One. 2013;8(11):e79908. doi:10.1371/journal.pone.0079908.
6. Zhao QR, Lei YY, Li J, et al. Association between apolipoprotein E polymorphisms and premature coronary artery disease: a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2017;55(2):284-98. doi:10.1515/cclm-2016-0145.
7. Varga TV, Kurbasic A, Aine M, et al. Novel genetic loci associated with long-term deterioration in blood lipid concentrations and coronary artery disease in European adults. International journal of epidemiology. 2016;46(4):1211-22. doi:10.1093/ije/dyw245.
8. Zhu H, Xue H, Wang H, et al. The association of apolipoprotein E (APOE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: a meta-analysis. Minerva Cardioangiologica. 2016;64(1):47-54 doi:10.1093/gerona/61.9.918.
9. Balakhonova TV, Tripoten' MI, Pogorelova OA. Ultrasonic methods for assessing the thickness of the intima-media complex of the arterial wall. SonoAce-Ultrasound. 2010;21:57-63. (In Russ.) Балахонова Т. В., Трипотень М. И., Погорелова О. А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки. SonoAce-Ultrasound. 2010;21:57-63.
10. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of Lipid-Lowering Agents: Precision or Indecision Medicine? Curr Atheroscler Rep. 2016;18(5):24. doi:10.1007/s11883-016-0573-6.
11. Dergunov AD. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies. Biomed. Pharmacother. 2011;65(8):597-603. doi:10.1016/j.biopha.2011.04.003.
12. Koopal C, van der Graaf Y, Asselbergs FW, et al. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease. Int J Obes (Lond). 2015;39(2):265-9. doi:10.1038/ijo.2014.105.
13. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet. 2007;39(1):17-23. doi:10.1038/nq1934.
14. Hu M, Lui SS, Mak VW, et al. Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients. Pharmacogenet Genomics. 2010;20(10):634-7. doi:10.1097/FPC.0b013e32833de489.
15. Paternoster L, Martínez González NA, Lewis S, et al. Association between apolipoprotein E genotype and carotid intima-media thickness may suggest a specific effect on large artery atherothrombotic stroke. Stroke. 2008;39(1):48-54. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488866.

Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы

Сумин А. Н., Олейник П. А., Безденежных А. В.
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

Цель. Изучить состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) перед операцией коронарного шунтирования (КШ), оценить факторы, ассоциированные с его снижением и возможное клиническое значение.

Материал и методы. В исследование включены 77 пациентов: 68 мужчин и 9 женщин, в возрасте 51-69 лет, поступавших в кардиологическое отделение для обследования перед проведением КШ. Всем пациентам были проведены рутинные лабораторные и инструментальные исследования в рамках стационарного обследования на этапе подготовки к оперативному вмешательству. Помимо этого, обследуемым проводили тест шестиминутной ходьбы и измерение мышечной силы мышц нижних конечностей. Пациенты были разделены на две группы: первая — низкого мышечного статуса — имела средние значения силы мышц группы разгибателей нижних конечностей меньше медианы (в среднем 20 кг/с) и составила 45 (58,44%) человек, вторая группа — высокого мышечного статуса — средние значения больше медианы (в среднем 32,5 кг/с), составила 32 (41,56%) человека. Группы были сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, результатам лабораторного и инструментального обследования, а также по непосредственным исходам операции КШ.

Результаты. При оценке состояния скелетных мышц у больных ИБС перед операцией КШ медиана силы разгибателей нижних конечностей составила 25 кг/с. У больных стабильной ИБС при снижении функционального состояния скелетных мышц по сравнению с более высоким мышечным статусом чаще отмечали инфаркт миокарда в анамнезе (p=0,021), снижение насосной функции левого желудочка (p=0,025), увеличение частоты сердечных сокращений (p=0,025) и количества лейкоцитов в крови (p=0,036). У таких пациентов отмечалось достоверное увеличение общего числа изученных послеоперационных осложнений при операции КШ (p=0,003). По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами определения снижения силы мышц нижних конечностей были перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (p=0,011) и более высокий уровень лейкоцитов крови (p=0,042).

Заключение. Результаты настоящего исследования целесообразно использовать при составлении программ реабилитации у больных перед проведением операции КШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, скелетные мышцы, клиническое значение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/10-2018
Рецензия получена 31/01-2019
Принята к публикации 01/02-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Сумин А. Н., Олейник П. А., Безденежных А. В. Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):895. doi:10.15829/1728-8800-2019-895

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Сумин А. Н., Олейник П. А., Безденежных А. В. Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-895

Assessment of skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease: clinical significance and associations

Sumin A. N., Oleinik P. A., Bezdenezhnykh A. V.
Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To assess skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease (CAD) before coronary artery bypass grafting (CABG), the factors associated with its deterioration, and possible clinical significance.

Material and methods. The study included 77 patients (68 men and 9 women, aged 51-69 years) who were admitted to the cardiology department for pre-CABG testing. All patients underwent routine laboratory and instrumental examination. In addition, the subjects underwent a six-minute walk test and lower limb muscle strength testing. Participants were divided into two groups: group 1 (n=45; 58,44%) — patients with mean strength score of lower limb extensor muscles less than the median (mean 20 kg/s), group 2 (n=32; 41,56%) — more than the median (mean 32,5 kg/s). The groups were comparable in main demographic and anthropometric parameters, risk factors for atherosclerosis, concomitant pathology, history of atherothrombotic events, laboratory and instrumental data, as well as CABG outcomes.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: an_sumin@mail.ru, andrew22014@mail.ru
Тел.: +7 (951) 612-46-14

[Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Олейник П. А. — аспирант, ORCID: 0000-0002-8196-5570, Безденежных А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-4420-4350].

Results. When assessing the skeletal muscle in CAD patients before surgery, the median lower limb extensor strength score was 25 kg/s. Patients from group 1 had a higher incidence of myocardial infarction (MI) in history (p=0,021), decreased left ventricle ejection fraction (p=0,025), increased heart rate (p=0,025) and leukocyte count (p=0,036). In such patients, there was a significant increase of postoperative complications of CABG surgery (p=0,003). According to multivariate regression analysis, MI history (p = 0.011) and a higher leukocyte count (p=0,042) were independent predictors of decrease in lower limb muscle strength.
Conclusion. The obtained results can be used in the preparation of rehabilitation programs for patients before CABG surgery.
Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, skeletal muscle, clinical significance.

Relationships and Activities: not.

Sumin A. N.* ORCID: 0000-0002-0963-4793, Oleinik P. A. ORCID: 0000-0002-8196-5570, Bezdenezhnykh A. V. ORCID: 0000-0002-4420-4350.

*Corresponding author:
an_sumin@mail.ru, andrew22014@mail.ru

Received: 04/10-2018
Revision Received: 31/01-2019
Accepted: 31/02-2019

For citation: Sumin A. N., Oleinik P. A., Bezdenezhnykh A. V. Assessment of skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease: clinical significance and associations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):895. doi:10.15829/1728-8800-2019-895. (In Russ.)

Ahead of print: Sumin A. N., Oleynik P. A., Bezdenezhnykh A. V. State of skeletal muscles in patients with stable coronary heart disease: clinical significance, associated factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-895. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОАК — общий анализ крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СПОН — системная полиорганная недостаточность, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Физическая форма является независимым прогностическим фактором смертности у здоровых лиц всех возрастов и у больных как с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и с другой патологией [1]. Это показано при длительном наблюдении, менее понятно, влияет ли функциональное состояние на прогноз на более коротких временных отрезках, в частности, при проведении плановых оперативных вмешательств. В настоящее время оценка функционального состояния пациентов при нагрузочных кардиопульмональных тестах или с помощью опросников рекомендуется для оценки риска осложнений при некардиальных операциях [2]. При вмешательствах на сердце ситуация несколько иная, оценка функционального статуса не входит в шкалы риска оперативного вмешательства [3, 4]. В то же время есть сведения о возможном негативном влиянии низкого физического статуса на результаты операции у отдельных категорий больных [5, 6]. В исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сниженная физическая работоспособность повышала риск ранней смертности после операции коронарного шунтирования (КШ) по сравнению с медикаментозной терапией, а у больных с высокой работоспособностью отмечена обратная зависимость — операция КШ улучшала прогноз [5]. Поэтому выглядят обоснованными попытки понять, от каких факторов зависит переносимость физических нагрузок у данной категории больных, и одним из таких возможных факторов является состояние скелетных мышц [7]. Например, считается, что у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) один из главных признаков сердечной недостаточности — снижение переносимости физической нагрузки — в наибольшей степени связан с функциональными и структурными изменениями именно в скелетных мышцах [7]. Также снижение силы и выносливости скелетной мускулатуры является одним из проявлений синдрома саркопении и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при ряде ССЗ (например, при ХСН [8, 9] и инфаркте миокарда (ИМ) [10]). Можно предположить, что улучшение мышечного статуса может не только способствовать улучшению функционального состояния пациентов, но и улучшить результаты лечебных воздействий. Соответственно, есть смысл изучать не только физическую работоспособность, но и отдельно мышечный статус у разных категорий больных. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить состояние скелетных мышц у больных стабильной ИБС перед операцией КШ, оценить факторы, ассоциированные с его снижением и возможное клиническое значение.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов: 68 (88,31%) мужчин и 9 (11,69%) женщин, в возрасте 51-69 лет (медиана возраста на момент операции — 61 год), поступавших в кардиологическое отделение НИИ комплексных проблем ССЗ для обследования перед проведением кардиохирургических вмешательств на коронарных артериях и других артериальных бассейнах, в период с апреля по июнь 2016г.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этиче-

ским комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам были выполнены рутинные лабораторные и инструментальные исследования в рамках стационарного обследования на этапе подготовки к оперативному вмешательству. Помимо этого, обследуемым проводилось измерение мышечной силы мышц нижних конечностей. Медиана силы разгибателей нижних конечностей составила 25 кг/с. Наблюдаемые были разделены на две группы: первая — низкого мышечного статуса — имела средние значения силы мышц группы разгибателей нижних конечностей меньше медианы (в среднем 20 кг/с) и составила 45 (58,44%) человек, вторая группа — высокого мышечного статуса — средние значения больше медианы (в среднем 32,5 кг/с), составила 32 (41,56%) человека.

Группы были сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска (ФР) атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования.

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических артерий на аппарате "Aloka 5500" с определением степени стеноза артерий и оценкой толщины комплекса интима-медиа. Также всем обследуемым выполнялась эхокардиография (аппаратом "Aloka 5500"), в ходе которой оценивали ФВ ЛЖ, давление в системе легочной артерии, размеры камер и полостей сердца, а также состояние клапанного аппарата.

Лабораторные методы включали оценку следующих показателей в пробе крови, взятой натощак: уровней глюкозы, креатинина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества эритроцитов и тромбоцитов. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статико-динамические тесты проводили на многофункциональном спортивном тренажере "Название" ("Kettler", Германия), позволяющем дозировать нагрузку в пределах 5-100 кг. Для динамических тестов использовали 3 упражнения на различные группы мышц: притягивание каната к груди, разгибание нижних конечностей в положении сидя. Степень отягощения увеличивалась ступенчато на 10 кг до максимально переносимого. Статические тесты для сгибателей и разгибателей нижних конечностей проводились одновременно со статико-динамическими после отдыха в течение 5 мин. Для изучения статической выносливости использовалось отягощение 50% от максимального значения поднятого груза, путем измерения времени до развития непреодолимой усталости в мышцах. Оценивали выполненную работу (произведение удерживаемого груза в кг на время удержания в сек).

Также всем пациентам рутинно, в рамках исследования, для оценки толерантности к физической нагрузке выполняли тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), с оценкой пройденного расстояния в м по коридору, в горизонтальной плоскости с отметками в м. Ходьба осуществлялась в максимальном темпе, на который был способен пациент. Перед началом и в конце теста оценивались одышка по 10-балльной шкале Борга, частота сердечных сокращений (ЧСС) и сатурация кислорода крови.

Дополнительно группы были сопоставлены по непосредственным результатам КШ с учетом таких осложнений как развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ, летального исхода и фибрилляции предсердий, а также комбинированной конечной точки, включающей все вышеперечисленные осложнения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA 6.0". Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку для всех количественных признаков распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей. Выявление межгрупповых различий проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Номинальные и бинарные признаки сравнивали по критерию χ^2 с поправкой Йетса для малых выборок. Влияние возможных факторов на показатели мышечного статуса групп мышц разгибателей коленного сустава, оценивалось в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял <0,1. Многофакторный анализ проводился методом поэтапного исключения. Изначально проводилось выделение признака, наиболее тесно связанного с изучаемым показателем. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leqslant 0{,}1$. Уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Сопоставляемые группы не имели различий в полово-возрастных характеристиках (таблица 1): мужчины составляли большинство, как в первой — 40 (88,89%), так и во второй группах — 28 (87,50%) (p=0,852), медиана возраста обследуемых составила 61 год: 61,0 год для первой группы и 61,5 лет для второй (p=0,955). Не было отмечено различий в конституционных показателях: средний рост обследуемых составил 170 см (p=0,700), медиана массы — 78,5 кг (p=0,343). Индекс массы тела значимых различий не имел: 26,22 для первой группы и 28,04 для второй (p=0,150).

Также отсутствовали значимые различия в таких клинико-анамнестических параметрах, как продолжительность ИБС, выраженность функционального класса стенокардии и ХСН, наличие и продолжительность артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в предшествующие наблюдению годы, ОНМК, наличие нарушений ритма и др. Отличия обнаружены только для двух параметров: больные с низким мышечным статусом достоверно чаще имели перенесенный ИМ в анамнезе, чем во второй группе — 75,6% случаев и 50,0% случаев, соответственно (p=0,021), а в группе с вы-

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные в группах больных ИБС с различным функциональным состоянием скелетных мышц

Показатель	Группа 1 (< медианы) (n=45)	Группа 2 (> медианы) (n=32)	p
Мужчины	40 (88,89%)	28 (87,50%)	0,852
Женщины	5 (11,11%)	4 (12,50%)	0,852
Возраст (на момент операции)	61,0 [55,0;65,0]	61,5 [57,0;67,5]	0,955
ИМТ	26,22 [24,21;29,39]	28,04 [24,97;30,86]	0,150
ФК стенокардии	2,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;2,0]	0,590
ИМ в анамнезе	34 (75,56%)	16 (50,00%)	0,021
АГ в анамнезе	39 (86,67%)	25 (78,13%)	0,324
Длительность АГ ⩾5 лет	19 (48,72%)	16 (61,54%)	0,340
ЧКВ в анамнезе	8 (32,00%)	7 (31,82%)	0,990
ЧКВ по ОКС	7 (29,17%)	3 (14,29%)	0,231
ХСН ⩾2а	24 (53,33%)	22 (68,75%)	0,174
Нарушения ритма	9 (20,00%)	5 (15,63%)	0,624
ФП	1 (2,22%)	1 (3,13%)	0,806
ОНМК в анамнезе	5 (11,11%)	1 (3,13%)	0,198
Нарушенная толерантность к углеводам	3 (6,67%)	2 (6,25%)	0,942
СД в анамнезе	8 (17,78%)	2 (6,25%)	0,138
Заболевания периферических артерий	0 (0,00%)	4 (12,05%)	0,035
ХИНК в анамнезе	2 (4,44%)	4 (12,50%)	0,194

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

Таблица 2

Оценка дистанции ходьбы и мышечного статуса в группах больных ИБС с различным функциональным состоянием скелетных мышц

Показатель	Группа 1 (< медианы) (n=45)	Группа 2 (> медианы) (n=32)	p
Дистанция ТШХ	320,0 [290,0;400,0]	320,0 [300,0;390,0]	0,802
Количество пациентов, прошедших ⩾300 м	31 (72,09%)	25 (80,65%)	0,398
Сила мышц плечевого пояса (кг/с)	22,5 [15,0;25,0]	25,0 [20,0;30,0]	0,014
Сила мышц разгибателей коленного сустава (кг/с)	20,0 [15,0;25,0]	32,5 [30,0;35,0]	0,311
Выносливость мышц разгибателей коленного сустава (сек)	55,0 [37,0;83,0]	64,5 [41,5;107,5]	0,185

соким мышечным статусом чаще отмечено наличие заболеваний периферических артерий в анамнезе (p=0,035).

При оценке мышечного статуса и дистанции ходьбы при ТШХ (таблица 2) статистически значимые различия в группах получены для силы мышц плечевого пояса — 22,5 кг/с в первой группе и 25 кг/с — во второй (p=0,014).

Согласно лабораторным исследованиям (таблица 3) в первой группе по сравнению со второй были выше уровень лейкоцитов крови — $6,75\times10^9$ и $5,95\times10^9$, соответственно (p=0,036), и мочевины — 6,7 ммоль/л и 6,15 ммоль/л, соответственно (p=0,073), и ниже уровень ЛВП — 0,92 ммоль/л и 1,125 ммоль/л, соответственно (p=0,023). Другие показатели биохимического, общего анализа крови (ОАК), общего анализа мочи, липидного профиля и др. значимых различий не имели.

По результатам инструментальных обследований (таблица 4), для пациентов первой группы были характерны большие значения конечного-систолического размера ЛЖ (p=0,056), меньшая величина ФВ ЛЖ — 56% в первой группе, 63% во второй (p=0,025), более частое наличие регургитации на аортальном клапане (АК) 2 и более степени — 11,11% случаев в первой группе и 0,0% случаев во второй (p=0,055), и склонность к тахикардии — 88 уд./мин и 75 уд./мин, соответственно (p=0,025).

Количество и частота возникновения послеоперационных осложнений (таблица 5) в виде смены ритма, ухудшения системы проводимости сердца, развития ОНМК, формирования СПОН и наступления смерти на послеоперационном этапе, не имели статистически значимых различий в исследуемых группах. Однако частота развития серьезных послеоперационных осложнений (комбинированная конечная точка) достоверно чаще прослеживалась в группе с меньшими показателями мышечной силы — 19,05% в первой группе, 3,53% случаев во второй (p=0,003).

Таблица 3

Показатели лабораторных исследований в группах больных ИБС с различным функциональным состоянием скелетных мышц

Показатель (Figure)	Группа 1 (< медианы) (n=45)	Группа 2 (> медианы) (n=32)	p-value
Глюкоза крови натощак	5,9 [5,1;6,5]	5,6 [5,1;6,2]	0,265
Креатинин max	0,083 [0,073;0,091]	0,0805 [0,0715;0,086]	0,631
Мочевина	6,7 [5,8;7,6]	6,15 [5,1;7,05]	0,073
ОХС	4,5 [3,8;5,2]	4,2 [3,55;5,35]	0,659
ХС ЛНП	2,36 [2,07;3,15]	2,61 [1,91;3,63]	0,761
ХС ЛВП	0,92 [0,75;1,20]	1,125 [0,920;1,475]	0,023
Триглицериды	1,52 [1,11;1,79]	1,39 [1,10;1,55]	0,391
ИА	3,7 [2,5;4,8]	2,8 [2,4;4,3]	0,281
СОЭ min	7,0 [4,0;10,0]	5,0 [3,0;9,5]	0,388
ОАК, лейкоциты	6,75 [5,40;7,90]	5,95 [5,25;6,50]	0,036

Примечание: ОХС — общий ХС, ИА — индекс атерогенности.

Таблица 4

Показатели инструментальных методов обследования в группах больных ИБС с различным функциональным состоянием скелетных мышц

Показатель	Группа 1 (< медианы) (n=45)	Группа 2 (> медианы) (n=32)	p
ЧСС	88,0 [82,0;94,0]	75,0 [74,0;83,0]	0,025
КСР	4,0 [3,5;4,9]	3,7 [3,4;4,2]	0,056
КДР	5,9 [5,4;6,6]	5,8 [5,3;6,2]	0,205
КСО	76,5 [56,5;121,5]	52,5 [42,5;103,0]	0,090
КДО	173,0 [141,0;224,0]	167,0 [135,0;194,0]	0,205
ФВ	56,0 [50,0;63,0]	63,0 [54,0;66,0]	0,025
ДЛА (сист.)	27,0 [24,0;29,0]	30,0 [24,5;67,5]	0,181
Регургитация на МК ⩾2 ст.	10 (22,22%)	4 (12,50%)	0,276
Регургитация на АК ⩾2 ст.	5 (11,11%)	0 (0,00%)	0,055
Аневризма ЛЖ	3 (6,67%)	1 (3,13%)	0,490
Тромб в полости ЛЖ	3 (6,67%)	0 (0,00%)	0,136
Е/А	0,71 [0,65;0,86]	0,79 [0,62;1,08]	0,775
ИММЛЖ	164,0 [130,0;192,0]	151,85 [130,1;162,0]	0,911

Примечание: КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, ДЛА — давление в легочной артерии, МК — митральный клапан, Е/А — соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

Таблица 5

Частота развития послеоперационных осложнений в группах больных ИБС с различным функциональным состоянием скелетных мышц

Показатель	Группа 1 (< медианы) (n=45)	Группа 2 (> медианы) (n=32)	p
Развитие СПОН	1 (2,50%)	0 (0,00%)	0,399
ОНМК	1 (2,50%)	0 (0,00%)	0,399
Смерть в исходе госпитализации	1 (2,50%)	0 (0,00%)	0,399
ФП	5 (14,29%)	1 (4,00%)	0,190
Ухудшение проводимости и смена ритма в послеоперационном периоде	5 (15,15%)	2 (8,33%)	0,439
Комбинированная конечная точка (СПОН, смерть, ОНМК, нарушения ритма)	13 (19,05%)	3 (3,53%)	0,038

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

По данным однофакторного регрессионного анализа (таблица 6) вероятность наличия у больных снижения силы нижних конечностей было ассоциировано с наличием в анамнезе ИМ — отношение шансов (ОШ) 3,091 (p=0,023), склонности к тахикардии — ОШ 1,124 (p=0,050), с большими значениями конечно-систолического размера ЛЖ — ОШ 1,867 (p=0,044) и повышением количества лейкоцитов в плазме крови — ОШ 1,406 (p=0,040). Уменьшало вероятность снижения силы мышц нижних

Таблица 6

Факторы, ассоциированные со снижением силы мышц разгибателей коленного сустава у больных стабильной ИБС перед операцией КШ

Показатель	ОШ [95%ДИ]	p
Однофакторный анализ		
Мужской пол	1,001 [0,987;1,016]	0,852
Возраст	0,999 [0,941;1,060]	0,968
ИМ в анамнезе	3,091 [1,152;8,291]	0,023
КСР	1,867 [1,005;3,465]	0,044
ФВ	0,954 [0,909;1,000]	0,048
ОАК, лейкоциты	1,406 [1,010;1,958]	0,040
ЛВП	0,566 [0,249;1,290]	0,168
мочевина	1,261 [0,921;1,727]	0,142
EuroSCORE	1,245 [0,850;1,826]	0,250
Сила мышц плечевого пояса	0,908 [0,842;0,978]	0,001
Многофакторный анализ p=0,00001		
ИМ в анамнезе	13,012 [1,717;98,627]	0,011
ОАК лейкоциты	2,015 [1,008;4,030]	0,042
Сила мышц плечевого пояса	0,840 [0,732;0,961]	0,010

Примечание: КСР — конечный систолический размер, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

конечностей большие показатели силы мышц плечевого пояса — ОШ 0,908 (p=0,001) и более высокие значения ФВ ЛЖ — ОШ 0,954 (p=0,048). По данным многофакторного регрессионного анализа независимая ассоциация со снижением силы мышц нижних конечностей установлена для перенесенного ИМ в анамнезе — ОШ 13,012 (p=0,011), более высоким уровнем лейкоцитов крови — ОШ 2,015 (p=0,042), а при увеличении силы мышц плечевого пояса вероятность выявления снижения силы мышц нижних конечностей снижалась — ОШ 0,840 (p=0,010).

Обсуждение

В представленном исследовании показано, что у больных стабильной ИБС при снижении функционального состояния скелетных мышц чаще выявляли ИМ в анамнезе, отмечено снижение насосной функции ЛЖ, увеличение ЧСС и количества лейкоцитов в крови. У таких пациентов отмечалось достоверное увеличение общего числа изученных послеоперационных осложнений при операции КШ.

Оценка функционального состояния скелетных мышц у больных кардиологического профиля до настоящего времени применялась преимущественно у больных ХСН [7, 8]. Так, в работе Hulsmann M, et al. (2004) было показано, что при наблюдении за 93 больными с ХСН в течение 60 мес. выжили 59 из них и умерли 34. Эти группы различались по индексу силы разгибателей (p<0,04) и силе сгибателей коленного сустава (p<0,04). При многофакторном анализе единственным предиктором неблагоприятного прогноза оказалась сила сгибателей колена, но не максимальное потребление кислорода или толерантность к физической нагрузке (p<0,003). Следует отметить, что в настоящей работе не отмечено ассоциации результатов ТШХ с силой разгибателей нижних конечностей. Среди возможных причин негативного влияния снижения функционального состояния скелетных мышц на прогноз считается раннее возникновение усталости при физической нагрузке с появлением избыточной симпатической активации, сопровождающейся целым рядом последствий — повышением ЧСС, жесткости артериальной стенки, признаками субклинического воспаления [7]. Следует отметить, что в настоящей работе также отмечено повышение ЧСС и числа лейкоцитов в ОАК у больных ИБС со снижением силы разгибателей коленного сустава. Учитывая вышеприведенное, неудивительно, что физические тренировки в виде сочетания аэробных и силовых нагрузок у больных с ХСН имеют класс рекомендаций I A [11], а для наиболее тяжелых категорий больных используются программы локальных тренировок [12, 13].

В отличие от больных с ХСН, целенаправленное изучение функционального состояния скелетных мышц у больных ИБС встречается нечасто, можно вспомнить лишь единичные работы в этом направлении [10]. Тем не менее, исследование STICH, в котором были сопоставлены результаты оперативного (прямая реваскуляризация миокарда) и медикаментозного лечения больных ИБС со сниженной насосной функцией ЛЖ. Оказалось, что среди таких больных, способных проходить >300 м при ТШХ, операция КШ способствовала снижению смертности больных по сравнению с медикаментозной терапией — относительный риск (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59-0,99 (p<0,038). Среди больных с результатами ТШХ <300 м, напротив, смертность в течение 60 сут. после операции была выше, чем при медикаментозной терапии — ОР 3,24; 95% ДИ 1,64-6,83 (p<0,002), а при дальнейшем наблюдении достоверных различий между разными видами лечения не было — ОР 0,95; 95% ДИ 0,75-1,19 (p=0,626) [5]. Параметры этого анализа вполне способны объяснить парадоксальные, на первые взгляд, результаты исследования STICH, в котором не удалось продемонстрировать преимущества оперативного лечения больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с медикаментозной терапией, несмотря на имеющиеся международные рекомендации по этому поводу [3]. Другим возможным подтверждением наличия взаимосвязи между мышечным статусом и результатами КШ является зависимость результатов КШ от выраженности старческой астении (frailty), в оценке которой используют, в т.ч. силу скелетных мышц, а именно — кистевую динамометрию. Недавно опубликованы

результаты анализа данных регистра E-CABG (European multicenter study on Coronary Artery Bypass Grafting), включившего 6156 больных из 16 европейских центров, которым проведено изолированное КШ [14]: у 39,2% пациентов значения шкалы CFS (Clinical Frailty Scale) составили 1-2 балла, у 57,6% — 3-4 балла и у 3,2% — 5-7 баллов. При множественном логистическом регрессионном анализе CFS был независимым предиктором как госпитальной/30-суточной летальности (при CFS 3-4 балла ОР составило 3,95; 95% ДИ 2,19-7,14; при CFS 5-7 баллов — ОР 5,90; 95% ДИ 2,67-13,05 (p<0,001 в обоих случаях), так и годичной смертности (p<0,001) [14].

Более точным методом оценки состояния скелетных мышц является выявление признаков саркопении при проведении компьютерной томографии скелетных мышц, например, при оценке площади поясничной мышцы на уровне L4. В недавнем исследовании (2018г) наличие саркопении по такому критерию (psoas index) выявлено у 33,3% перед протезированием АК. Больные с саркопенией имели выше годичную смертность по сравнению с пациентами без нее — 31,9% vs 16,9% (p=0,03). Psoas index был независимым предиктором как годовой смертности после операции (ОР 0,84; p=0,02), так и долговременной — ОР 0,92 (p=0,04) [15]. В настоящем исследовании впервые было показана зависимость результатов КШ от такого показателя как сила мышц разгибателей коленного сустава, что может оказаться полезным для клинической практики, поскольку не требует специальной дорогостоящей аппаратуры.

Каково клиническое значение настоящего исследования? Во-первых, логичным выглядит включение изучения функционального состояния пациентов при оценке риска оперативного вмешательства. Такие предложения уже были для старческой астении [14], саркопении [15]. Вполне возможно, что простой метод оценки силы скелетных мышц, использованный авторами, будет более технологичным для такой ситуации, но это требует проверки в дополнительных исследованиях. С другой стороны, поскольку функциональное состояние скелетных мышц может улучшиться при проведении тех или иных реабилитационных воздействий, то логичной выглядит идея проведения реабилитационных мероприятий перед выполнением оперативного лечения у соответствующих категорий больных. Какая программа преабилитации наиболее эффективна для улучшения функционального состояния пациентов и будет ли она способна улучшить результаты операции — эти вопросы являются предметов изучения в настоящее время [16, 17]. На данный момент известны результаты нерандомизированного исследования, в котором удалось показать, что после проведения преабилитации по сравнению с исходным состоянием отмечено снижение баллов по шкале CFS на 0,53±0,51 — 95% ДИ 0,774-0,279 (p=0,0003) и возрастание дистанции при ТШХ на 42,5±27,8 м — 95% ДИ 23,840-61,251 (p=0,0005). При этом изменение дистанции при ТШХ было существенно ассоциированно с длительностью пребывания в стационаре после оперативного лечения (r=0,7; p=0,03) [17]. Эти данные требуют подтверждения в более масштабных и рандомизированных работах, в частности, вполне возможно, что это произойдет после завершения проводимого международного исследования PREHAB (Prospective Randomised Clinical Trial of Exercise Therapy For People Living with Frailty Having Cancer Surgery) [16].

Заключение

При оценке состояния скелетных мышц у больных ИБС перед операцией КШ медиана силы разгибателей нижних конечностей составила 25 кг/с. У больных стабильной ИБС при снижении функционального состояния скелетных мышц по сравнению с более высоким мышечным статусом чаще выявляли ИМ в анамнезе (p=0,021), отмечено снижение насосной функции ЛЖ (p=0,025), увеличение ЧСС (p=0,025) и количества лейкоцитов в крови (p=0,036). У таких пациентов отмечалось достоверное увеличение числа общего числа изученных послеоперационных осложнений при операции коронарного шунтирования (p=0,003). По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами выявления снижения силы мышц нижних конечностей были перенесенный ИМ в анамнезе (p=0,011) и более высокий уровень лейкоцитов крови (p=0,042). Результаты настоящего исследования целесообразно использовать при составлении программ реабилитации у больных перед проведением операции КШ.

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

Литература/References

1. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Final Report. Available at: http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/Default.aspx. Accessed April 1, 2014.
2. Sumin AN, Belyalov FI. Preoperative preparation. In: Clinical guidelines in cardiology. Edited by Farid Belialov. 8th ed. Moscow: GEOTAR-media, 2017. Ch. 7. P.169-89. (In Russ.) Сумин А. Н., Белялов Ф. И. Предоперационная подготовка в кн.: Клинические рекомендации по кардиологии. Ред. Белялова Ф. И. 8-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Гл.7. С.169-89. ISBN: 978-5-9704-4141-1.
3. 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.
4. Efros LA, Lukin OP, Samorodskaya IV, et al. Comorbidities in patient with coronary artery disease admitted to cardiac surgery centers in Chelyabinsk and Kemerovo. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4):71-9. (In Russ.) Эфрос Л. А., Лукин О. П., Самородская И. В., и др. Коморбидная патология при ишемической болезни сердца среди пациентов кардиохирургических центров Челябинска и Кемерово. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):71-9. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-71-79.
5. Stewart RAH, Szalewska D, She L, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH Trial. JACC HF 2014;2:335-43. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.009.
6. Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatics. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л. А., Аронов Д. М., Барбараш О. Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитации и вторичная профилактика. Кардиосоматика. 2016;7(3-4):5-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
7. Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, et al. Skeletal muscle abnormalities in heart failure. Int Heart J. 2015;56(5):475-84. doi:10.1536/ihj.15-108.
8. Hulsmann M, Quittan M, Berger R, et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6:101-7. doi:10.1016/j.ejheart.2003.07.008.
9. Boxer RS, Shah KB, Kenny AM. Frailty and prognosis in advanced heart failure. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(1):25-9. doi:10.1097/SPC.0000000000000027.
10. Sumin AN, Kobyakova OV, Galimzyanov DM. Prognostic Value of Parameters of Diastolic Left Ventricular Function and Muscular Status in Elderly Patients — Survivors of Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2007;6:45-50. (in Russ.) Сумин А. Н., Кобякова О. В., Галимзянов Д. М. Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2007;6:45-50.
11. Mareev VYU, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF) Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'. 2017;1:3-40. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (пересмотр 2016г). Журнал Сердечная недостаточность. 2017;1:3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
12. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN. Rehabilitation in the intensive care unit: electrical stimulation of skeletal muscles. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;9(6):61-7. (In Russ.) Безденежных А. В., Сумин А. Н. Реабилитация в отделениях интенсивной терапии и реанимации: электростимуляция скелетных мышц. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(6):61-7. doi:10.17116/kardio20169661-67.
13. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Siennicka A, Josiak K, et al. Evaluation of Skeletal Muscle Function and Effects of Early Rehabilitation during Acute Heart Failure: Rationale and Study Design. Biomed Res Int. 2018;2018:6982897. doi:10.1155/2018/6982897.
14. Reichart D, Rosato S, Nammas W, et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Jun 11. doi:10.1093/ejcts/ezy222. [Epub ahead of print]
15. Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ, et al. Psoas Muscle Size Predicts Risk-Adjusted Outcomes After Surgical Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Surg. 2018;106(1):39-45. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.02.010.
16. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. Protocol for the PREHAB study-Preoperative Rehabilitation for reduction of Hospitalization After coronary Bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2015;5(3):e007250. doi:10.1136/bmjopen-2014-007250.
17. Waite I, Deshpande R, Baghai M, et al. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. J Cardiothorac Surg. 2017;12(1):91. doi:10.1186/s13019-017-0655-8.

Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области

Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Гарганеева Н. П., Старовойтова Е. А., Загромова Т. А., Балаганская М. А., Кириллова Н. А.

ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

Цель. Установить частоту и структуру факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у врачей различных специализаций Томской области в зависимости от трудовых параметров, пола, проживания и специализации медицинского работника.

Материал и методы. В рамках исследования добровольно медицинскому работнику было предложено заполнить анкету, включающая вопросы, связанные с трудовой деятельностью респондента, а также опросник, составленный на основании методических рекомендаций "Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении" (письмо от 16.01.2013г № 14-2/10/2-123). Анкета была предоставлена в электронном виде и размещена на сайте http://www.golosaonline.ru/medto.

Результаты. У врачей Томской области выявлена высокая частота таких ФР ХНИЗ как нерациональное питание и гиподинамия, а также избыточная масса тела. Зафиксировано, что наиболее распространены эти ФР среди хирургических специальностей.

Заключение. Проведенное исследование показало, что существует необходимость в разработке практических рекомендаций для работников здравоохранения по нивелированию отдельных ФР ХНИЗ.

Ключевые слова: факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, медицинские работники, здоровье врачей.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-31-27001.

Поступила 08/03-2019
Рецензия получена 19/03-2019
Принята к публикации 06/05-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Гарганеева Н. П., Старовойтова Е. А., Загромова Т. А., Балаганская М. А., Кириллова Н. А. Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(1):2239. doi:10.15829/1728-8800-2019-2239

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Гарганеева Н. П., Старовойтова Е. А., Загромова Т. А., Балаганская М. А., Кириллова Н. А. Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2239

The prevalence of risk factors for chronic noncommunicable diseases among medical specialists in the Tomsk region

Kobyakova O. S., Deev I. A., Kulikov E. S., Almikeeva A. A., Pimenov I. D., Garganeeva N. P., Starovoitova E. A., Zagromova T. A., Balaganskaya M. A., Kirillova N. A.

Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Aim. To determine the prevalence and structure of risk factors (RF) for chronic noncommunicable diseases (CNCD) medical specialists in the Tomsk Region depending on labor parameters, gender, residence and specialty.

Material and methods. As part of the study, specialists filled out questionnaires that included questions related to their labor activity, as well as a questionnaire made up on basis of methodological recommendations "Monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in practical healthcare". The questionnaire was submitted in electronic form and posted on the website http://www.golosaonline.ru/medto.

Results. Medical specialists in the Tomsk region revealed a high prevalence of such RFs of CNCD as improper feeding and sedentary lifestyle, as well as overweight. We recorded that these RFs are most common among surgical specialties.

Conclusion. The study showed that there is a need for practical recommendations for medical specialists on leveling the individual RFs of CNCD.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: office@ssmu.ru, alisa.almikeeva@gmail.com

Тел.: +7 (923) 426-10-20

[Кобякова О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-0098-1403, Деев И. А. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-4449-4810, Куликов Е. С. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-0088-9204, Альмикеева А. А.* — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-9911-200X, Пименов И. Д. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0003-3866-100X, Гарганеева Н. П. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Старовойтова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8283-2238, Загромова Т. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5641-5094, Балаганская М. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-7072-4130, Кириллова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9549-9614].

Key words: risk factors, chronic noncommunicable diseases, medical specialists, doctor's health.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the scientific project № 19-31-27001.

Kobyakova O. S. ORCID: 0000-0003-0098-1403, Deev I. A. ORCID: 0000-0002-4449-4810, Kulikov E. S. ORCID: 0000-0002-0088-9204, Almikeeva A. A.* ORCID: 0000-0001-9911-200X, Pimenov I. D. ORCID: 0000-0003-3866-100X, Garganeeva N. P. ORCID: 0000-0002-7353-7154, Starovoitova E. A. ORCID: 0000-0001-8283-2238, Zagromova T. A. ORCID: 0000-0001-5641-5094, Balaganskaya M. A. ORCID: 0000-0002-7072-4130, Kirillova N. A. ORCID: 0000-0001-9549-9614.

*Corresponding author:
office@ssmu.ru; alisa.almikeeva@gmail.com

Received: 08/03-2019
Revision Received: 19/03-2019
Accepted: 06/05-2019

For citation: Kobyakova O. S., Deev I. A., Kulikov E. S., Almikeeva A. A., Pimenov I. D., Garganeeva N. P., Starovoitova E. A., Zagromova T. A., Balaganskaya M. A., Kirillova N. A. The prevalence of risk factors for chronic noncommunicable diseases among medical specialists in the Tomsk region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2239. doi:10.15829/1728-8800-2019-2239. (In Russ.)

Ahead of print: Kobyakova O. S., Deev I. A., Kulikov E. S., Almikeeva A. A., Pimenov I. D., Garganeeva N. P., Starovoitova E. A., Zagromova T. A., Balaganskaya M. A., Kirillova N. A. The frequency of risk factors for chronic noncommunicable diseases among doctors of various specialties in the Tomsk region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2239. (In Russ.)

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ФР — фактор риска, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ОХС — общий холестерин.

Введение

Труд медицинских работников сопряжен с воздействием различных факторов производственной среды таких как, суточный режим работы, контакт с биологическими и химическими агентами, а также психическое и эмоциональное перенапряжение [1]. Такие факторы могут быть триггером к формированию профессионального выгорания [2], а также могут привести к росту распространенности поведенческих факторов риска (ФР), связанных с нездоровым образом жизни: курением, злоупотреблением алкоголя, несбалансированным питанием, гиподинамией, в свою очередь приводящих к развитию метаболических ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [3].

Следует отметить, что пациенты-врачи реже обращаются за медицинской помощью. По данным отечественных и зарубежных авторов самодиагностикой и самолечением занимаются треть врачей, а состоят на диспансерном наблюдении у врача общей практики, только половина медицинских работников [4].

Не меньший интерес исследователей представляет изучение сходства и различий в распространенности ФР у представителей различных медицинских специальностей. Табакокурение и злоупотребление алкоголем относятся к особенно распространенным ФР среди врачей хирургических специальностей и врачей, работающих в отделениях интенсивной терапии [5].

Однако стоит отметить, что в литературе недостаточно освещена проблема распространенности ФР развития ХНИЗ в такой многочисленной профессиональной группе, как врачи. Остаются открытыми региональные аспекты изучения частоты ФР ХНИЗ, вопросы патогенетического взаимодействия и распространенность в зависимости от условий работы медицинских работников. Опубликованная информация не всегда является в должной степени репрезентативными, т.к. не позволяют отнести исследуемые группы врачей к определенной специальности и выявленным ФР.

Ограниченный объем исследований по данной проблеме является основанием для проведения настоящей работы по изучению частоты ФР ХНИЗ среди врачей различных специальностей. Цель представленного исследования диктует необходимость планирования и проведения подобной работы в популяции врачей на модели Томской области.

Материал и методы

Для определения частоты ФР ХНИЗ среди различных врачебных специальностей в РФ на модели Томской области, было проведено одномоментное, сравнительное исследование (http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/med_work). Анкетирование было сплошным и добровольным.

В анкетировании приняли участие 1668 врачей из 76 медицинских организаций Томской области всех форм собственности, различных по ведомственной принадлежности, в т.ч. 55 медицинских организаций в городе Томске и 20 лечебно-профилактических учреждений в районных центрах Томской области. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Заключение № 3827 от 29.09.2014г).

Медицинские специальности были определены в соответствии с номенклатурой должностей медицинских и фармацевтических работников, утвержденной приказом Минздрава РФ от 20 декабря 2012г, № 1183н [6]. Все врачи, принявшие участие в исследовании, были стратифицированы в четыре укрупненные группы в соответствии с профилем своей специальности.

В I группу вошли специальности терапевтического профиля "Терапевты", в т.ч. врачи-кардиологи, педиатры, врачи по лечебной физкультуре, врачи-стоматологи-терапевты, врачи общей практики, врачи-терапевты

участковые, врачи-оториноларингологи, неврологи, инфекционисты, нефрологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, психиатры-наркологи участковые, клинические фармакологи, эндокринологи, фтизиатры и др.

Во II группу были включены врачебные специальности хирургического профиля "Хирурги": врачи-акушеры-гинекологи, врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-травматологи-ортопеды, врачи-колопроктологи, врачи-хирурги, врачи-урологи и др.

В III группу были включены специальности диагностического профиля "Диагносты" — врачи-рентгенологи, врачи ультразвуковой диагностики, врачи функциональной диагностики, врачи-лаборанты, врачи клинической лабораторной диагностики.

В IV группу вошли специальности организационно-методического профиля "Организаторы": врачи-статистики, заведующие структурных подразделений, а также руководители медицинских организаций (главные врачи).

В рамках анкетирования врачу, удовлетворяющему критериям отбора (проживание и работа на территории Томской области) однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник, составленный на основании методических рекомендаций "Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении", рекомендованных к применению Минздравом России [7]. Анкета была предоставлена в электронном виде и размещена на сайте http://www.golosaonline.ru/medto.

Анкета исследования включала вопросы, которые позволяли оценить поведенческие ФР: курение (оценивалось курение в настоящий момент), физическая активность (ходьба в умеренном темпе >30 мин), рациональное питание (потребление >400 г свежих фруктов и овощей), употребление алкоголя (прием алкогольных напитков >2 раз за последние 2 нед.).

Помимо этого, врачи указывали свои антропометрические данные для расчета индекса массы тела (ИМТ), уровень артериального давления (АД), а также вносили сведения о содержании глюкозы и холестерина крови. За избыток массы тела принимали значение ИМТ ⩾25 кг/м^2. Учитывали содержание общего холестерина крови (ОХС) >5,0 ммолль/л, содержание глюкозы крови ⩾6,1 ммоль/л, повышенный уровень АД ⩾140/90 мм рт.ст. [7]. Необходимо отметить, что оценка метаболических ФР проводилась по данным опроса, без измерений, поэтому сравнение с другими эпидемиологическими исследованиями рассматривали условно.

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica for Windows version 10.0. Для оценки влияния признака (ФР) рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с указанием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Характеристика медицинских работников, принявших участие в исследовании

В анкетировании приняли участие 1668 врачей. В городе работали 79,1% (n=1320) врачей, и в районных медицинских организациях — 20,9% (n=348), средний возраст врачей составил 42,02±11,32 года.

В таблице 1 представлена характеристика качества и критерии объема выполняемой нагрузки в укрупнённых группах, а также демографические показатели врачей.

Врачи-организаторы в среднем оказались старше своих коллег, а также имели более продолжительный стаж работы, однако статистически значимые различия по этим показателям были выявлены только при сравнении с группой врачей хирургических специальностей, при этом средний возраст и стаж остальных врачей был сопоставим (таблица 1).

В отношении трудовых параметров выявлены статистически значимые различия по всем признакам. Врачи-хирурги имели большее количество занимаемых должностных ставок, чем остальные группы специальностей — 1,4±0,6 (p<0,02), ночных — 3,2±4,1 (p<0,01) и суточных — 2,5±3,7 (p<0,01) дежурств в месяц, но при этом врачи-организаторы имели обратную зависимость для последних двух параметров — 0,5±1,5 и 0,3±1,0 (p<0,03).

Таблица 1

Возрастная и трудовая нагрузка врачей по профилям специальностей

Параметры	Врачи (n=1668)			
	Терапевты (n=904)	Хирурги (n=488)	Диагносты (n=185)	Организаторы (n=91)
Возраст (лет)	43,1±12,0	42,3±11,1	42,6±11,6	45,5±11,0
Количество учреждений, в которых одновременно работает респондент, ед.	1,3±0,7[2,3,4]	1,4±0,7[1,4]	1,4±0,7[1,4]	1,1±0,5[1,2,3]
Общий медицинский стаж, лет	18,4±11,7	18,0±11,1[4]	17,8±11,8[4]	20,7±11,5[1,3]
Общее количество занимаемых ставок по медицинской должности во всех учреждениях, ед.	1,2±0,5[2]	1,4±0,6[1,3,4]	1,2±0,6[2]	1,1±0,4[2]
Среднее количество пациентов (процедур/исследований), с которыми приходится работать в течение рабочего дня, ед.	24,9±23,9[2,3,4]	18,8±13,5[1,3,4]	59,5±82,1[1,2,4]	13,1±16,1[1,2,3]
Общая продолжительность рабочего дня, ч	8,3±3,0[2,3,4]	8,9±3,8[1,3]	8,0±3,1[1,2,4]	8,5±1,4[1,3]
Среднее количество ночных (по 12 ч) дежурств в месяц, ед.	1,6±8,7[2,4]	3,2±4,1[1,3,4]	1,3±2,8[2,4]	0,5±1,5[1,2,3]

Примечание: [1] — p<0,05 при сравнении с группой "Терапевты", [2] — p<0,05 при сравнении с группой "Хирурги", [3] — p<0,05 сравнении с группой "Диагносты", [4] — p<0,05 при сравнении с группой "Организаторы".

Таблица 2

Характеристика городских и сельских врачей по профилям специальностей

Параметры	Терапевты (n=904)		Хирурги (n=488)		Диагносты (n=185)		Организаторы (n=91)	
	Город (n=694)	Село (n=210)	Город (n=408)	Село (n=80)	Город (n=156)	Село (n=29)	Город (n=62)	Село (n=29)
Возраст (лет)	43,2±12,0	43,0±12,0	42,4±10,9	41,4±12,0	43,0±11,6	40,4±11,9	46,5±11,1	43,6±10,8
Количество учреждений, в которых одновременно работает респондент, ед.	1,3±0,7*	1,2±0,5	1,5±0,7*	1,2±0,4	1,4±0,8*	1,1±0,3	1,2±0,5	1,1±0,4
Общий медицинский стаж, лет	18,3±11,7	18,8±11,9	18,2±10,9	17,1±12,1	18,2±11,8	15,8±11,6	21,4±11,8	19,2±10,8
Общее количество занимаемых ставок по медицинской должности во всех учреждениях, ед.	1,2±0,5	1,3±0,5	1,4±0,6	1,5±0,7	1,2±0,6	1,3±0,5	1,1±0,4	1,2±0,4*
Среднее количество пациентов (процедур/исследований), с которыми приходится работать в течение рабочего дня, ед.	23,5±26,4	29,3±11,5*	18,6±13,8	19,5±12,3	61,2±87,2	51,4±48,3	10,5±14,5	18,9±18,3*
Общая продолжительность рабочего дня, часы	8,3±3,2	8,1±2,1	8,8±3,7	9,4±4,1	8,1±3,3	7,4±1,7	8,7±1,4*	8,1±1,2
Среднее количество ночных (по 12 ч) дежурств в мес., ед.	1,5±9,8	1,9±3,3*	2,7±3,5	5,8±5,8*	1,1±2,4	1,9±4,5	0,4±1,3	0,6±1,8

Примечание: * — p<0,05 при сравнении “село” — “город”.

Наименьшая общая продолжительность рабочего дня была у врачей-диагностов (8,0±3,1; p<0,001), наибольшая у хирургов (8,9±3,8) и организаторов (8,5±1,4).

Согласно анкетированию, перерывом на обеденное время пользуются всегда каждый третий терапевт, диагност и организатор здравоохранения — 29,0%, 30,2% и 37,3%, соответственно. При этом, временем для принятия питания пользуется только каждый пятый хирург (19,2%), а каждый третий хирург (37,0%) никогда не обедает на работе.

Таблица 2 иллюстрирует различия в характере работы укрупненных групп в разрезе “город” (врачи лечебных учреждений г. Томска и г. Северска)/“село” (врачи из медицинских организаций районных центров Томской области).

Общий стаж работы и среднее количество суточных дежурств в месяц, а также возраст для сельских и городских врачей всех специальностей были сопоставимы между группами. Однако врачи всех групп из районных организаций работали в меньшем количестве учреждений, кроме организаторов, для которых в “сельских” учреждениях характерно более высокое количество занимаемых должностных ставок, среднее количество пациентов (для заведующих отделениями), а также меньшая общая продолжительность рабочего дня.

Частота ФР ХНИЗ среди врачей по профилям специальностей

Частота ФР ХНИЗ рассчитывалась на 1668 врачей Томской области и согласно анкетированию, курение зарегистрировано у 15,1% врачей Томской области. Курению подвержен каждый десятый терапевт (10,1%) и каждый четвертый хирург (25,0%), а среди организаторов здравоохранения и диагностов эта привычка встречается у каждого седьмого и восьмого специалиста (15,3% и 13,5%), соответственно. Кроме того, установлено, что курение менее распространено среди терапевтов, чем среди хирургов — ОШ 0,27; 95% ДИ 0,19-0,36. При этом у хирургов табакокурение встречалось в 2 раза чаще, чем у диагностов (ОШ 2,56; 95% ДИ 1,59-4,15) или организаторов здравоохранения (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,08-3,78), соответственно.

У терапевтов курение наиболее распространено в городе, чем в сельской местности (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,02-3,35), но в 9 раз менее распространено у женщин, чем у мужчин (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,07-0,19). У диагностов и организаторов этот ФР также менее распространен у женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,05-0,33) и (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03-0,47), соответственно. При этом курение среди женщин-хирургов встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин-хирургов (ОШ 4,66; 95% ДИ 1,58-13,72).

Злоупотребление алкоголем по результатам анализа зарегистрировано у каждого 9-го респондента (11,2%). В частности, злоупотребление алкоголем выявлено почти у каждого 5-го хирурга (19,0%), однако в других группах частота этого ФР встречается у каждого 10-го терапевта (8,0%), диагноста (7,0%) и организатора (8,8%). Злоупотребление алкоголем преобладает в группе хирургов по сравнению с терапевтами — ОШ 0,36; 95% ДИ

Таблица 3

Частота ФР ХНИЗ среди врачей различных специальностей

Специальности	Курение (95% ДИ)	Злоупотребление алкоголем (95% ДИ)	Нерациональное питание (95% ДИ)	Гиподинамия (95% ДИ)	Избыток массы тела (95% ДИ)	Гиперхолестеринемия (95% ДИ)	Гипергликемия (95% ДИ)	Повышенное АД (95% ДИ)
Терапевт/ Хирург	ОШ 0,27 (0,19-0,36)	ОШ 0,36 (0,26-0,51)	ОШ 0,74 (0,58-0,94)	ОШ 0,67 (0,54-0,84)	ОШ 0,75 (0,55-1,03)	ОШ 1,39 (1,00-1,92)	ОШ 0,74 (0,29-1,85)	ОШ 0,80 (0,61-1,04)
Терапевт/ Диагност	ОШ 0,86 (0,62-1,18)	ОШ 1,14 (0,62-2,11)	ОШ 0,87 (0,52-1,32)	ОШ 0,47 (1,08-2,00)	ОШ 1,29 (0,85-1,95)	ОШ 0,77 (0,51-1,16)	ОШ Infinity (NaN-Infinity)	ОШ 1,30 (0,85-1,97)
Терапевт/ Организатор	ОШ 0,54 (0,29-1,02)	ОШ 0,89 (0,41-1,93)	ОШ 0,83 (0,62-1,22)	ОШ 0,70 (0,45-1,08)	ОШ 0,64 (0,35-1,16)	ОШ 1,39 (0,73-2,65)	ОШ 1,11 (0,14-8,75)	ОШ 1,2 (0,70-2,15)
Хирург/ Диагност	ОШ 2,56 (1,59-4,15)	ОШ 3,12 (1,17-5,73)	ОШ 1,17 (0,81-1,69)	ОШ 0,82 (0,58-1,16)	ОШ 1,70 (1,07-2,71)	ОШ 0,55 (0,35-0,85)	ОШ Infinity (NaN-Infinity)	ОШ 1,62 (1,04-2,51)
Хирург/ Организатор	ОШ 2,02 (1,08-3,78)	ОШ 2,44 (1,14-5,23)	ОШ 0,79 (0,48-1,13)	ОШ 1,03 (0,66-1,62)	ОШ 0,97 (0,51-1,85)	ОШ 1,00 (0,51-1,97)	ОШ 1,42 (0,17-11,61)	ОШ 1,53 (0,86-2,73)
Диагност/ Организатор	ОШ 0,59 (0,29-1,21)	ОШ 0,78 (0,31-1,96)	ОШ 0,94 (0,55-1,63)	ОШ 1,25 (0,76-2,07)	ОШ 0,57 (0,28-1,14)	ОШ 1,81 (0,88-3,72)	ОШ 0 (0-NaN)	ОШ 0,94 (0,48-1,83)

0,26-0,51, в 3 раза чаще, чем в группе диагностов — ОШ 3,12; 95% ДИ 1,17-5,73, и в группе организаторов соответственно — ОШ 2,44; 95% ДИ 1,14-5,23. В частности, злоупотребление алкоголем меньше распространено у женщин-хирургов — ОШ 0,32; 95% ДИ 0,19-0,54, и женщин-диагностов — ОШ 0,20; 95% ДИ 0,06-0,66, по сравнению с их коллегами мужского пола.

Самым распространенным ФР оказалось нерациональное питание (67,6%). В эту группу были включены респонденты, употребляющие <400 г свежих овощей и фруктов в сут. ФР нерационального питания встречается у двух из трех терапевтов (65,2%), диагностов (68,1%) и организаторов (69,2%), у трех из четырех хирургов (71,5%). Терапевты в большей степени придерживаются рационального питания, чем хирурги; по данным анкетирования, нерациональное питание у терапевтов менее распространено — ОШ 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94.

Оценка пищевых привычек врачей Томской области показала, что хирурги меньше обращают внимание на содержание холестерина в продуктах, чем терапевты — ОШ 0,62; 95% ДИ 0,50-0,78. Врачи мужского пола реже обращают внимание на содержание холестерина в продукте, чем женщины. При сравнении этот показатель у хирургов составил — ОШ 0,51; 95% ДИ 0,35-0,75, у терапевтов — ОШ 0,43; 95% ДИ 0,30-0,62, у диагностов — ОШ 0,35; 95% ДИ 0,15-0,82. Терапевты, работающие в районных центрах, больше обращают внимание на содержание холестерина в продукте — ОШ 1,66; 95% ДИ 1,21-2,28. Женщины-терапевты меньше употребляют быстрых углеводов, чем мужчины — ОШ 0,59; 95% ДИ 0,42-0,84. Что касается хирургов, то в городе реже употребляют ⩾6 кусков сахара в сут. — ОШ 0,56; 95% ДИ 0,33-0,97, чем в районах области. Эта привычка также в 2 раза реже встречается у женщин, чем у мужчин — ОШ 0,51; 95% ДИ 0,35-0,74.

Такой ФР как гиподинамия, в рамках анкетирования оценивается по времени ходьбы в умеренном темпе, и она регистрировалась в случае, если респондент тратил <30 мин/сут. на ходьбу. Таким образом, данный ФР зарегистрирован практически у половины респондентов (45,7%). При проведении статистического анализа гиподинамия выявлена практически у каждого второго специалиста здравоохранения. Следует отметить, что у терапевтов низкая физическая активность встречается реже, чем у хирургов — ОШ 0,67; 95% ДИ 0,54-0,84 или диагностов — ОШ 0,47; 95% ДИ 1,08-2,00. Женщины-диагносты подвержены гиподинамии в 2 раза чаще, чем мужчины — ОШ 2,59; 95% ДИ 1,12-5,96.

Помимо поведенческих, был проведен анализ метаболических ФР. По данным исследования, почти у каждого третьего врача (34,7%) Томской области отмечены избыточная масса тела (ИМТ ⩾25 кг/м^2), а у 13,7% (ИМТ ⩾30 кг/м^2) — ожирение. Женщин-терапевтов с избытком массы тела было меньше, чем мужчин — ОШ 0,43; 95% ДИ 0,25-0,75. Отмечено, что у хирургов этот ФР встречается практически в 2 раза чаще, чем у врачей-диагностов — ОШ 1,70; 95% ДИ 1,07-2,71. У хирургов избыток массы тела распространен в 3 раза чаще среди городских врачей по сравнению с сельскими врачами — ОШ 3,12; 95% ДИ 1,38-7,29, и реже встречается у женщин, чем у коллег-мужчин — ОШ 0,49; 95% ДИ 0,28-0,86.

Такой ФР как гиперхолестеринемия (уровень ОХС >5,0 ммоль/л) выявлен у каждого четвертого (27,3%) врача лечебных учреждений Томской области. Повышенный уровень ОХС менее распространен среди хирургов, чем среди диагностов — ОШ 0,55; 95% ДИ 0,35-0,85. У женщин-хирургов повы-

Таблица 4

Частота ФР ХНИЗ среди врачей различных специальностей в разрезе город/село и по полу

Специальности	Проживание; пол	Курение (95% ДИ)	Злоупотребление алкоголем (95% ДИ)	Нерациональное питание (95% ДИ)	Гиподинамия (95% ДИ)	Избыток массы тела (95% ДИ)	Гиперхолестеринемия (95% ДИ)	Гипергликемия (95% ДИ)	Повышенное АД (95% ДИ)
Терапевты	Город/Село	ОШ 1,85 (1,02-3,35)	ОШ 0,97 (0,55-1,72)	ОШ 0,91 (0,66-1,27)	ОШ 1,22 (0,89-1,68)	ОШ 1,08 (0,72-1,60)	ОШ 1,18 (0,77-1,80)	ОШ 0,49 (0,14-1,71)	ОШ 0,88 (0,60-1,28)
	Женщины/ Мужчины	ОШ 0,11 (0,07-0,19)	ОШ 0,63 (0,36-1,13)	ОШ 1,18 (0,82-1,69)	ОШ 0,73 (0,51-1,03)	ОШ 0,43 (0,25-0,75)	ОШ 0,63 (0,36-1,13)	ОШ 2,06 (0,26-16,28)	ОШ 0,73 (0,49-1,11)
Хирурги	Город/Село	ОШ 1,06 (0,57-1,94)	ОШ 1,02 (0,55-1,94)	ОШ 0,94 (0,55-1,61)	ОШ 2,33 (1,46-3,73)	ОШ 3,12 (1,38-7,29)	ОШ 1,30 (0,61-2,75)	ОШ 1,43 (0,17-11,91)	ОШ 1,73 (0,76-2,48)
	Женщины/ Мужчины	ОШ 4,66 (1,58-13,72)	ОШ 0,32 (0,19-0,54)	ОШ 0,81 (0,54-1,20)	ОШ 1,31 (0,91-1,87)	ОШ 0,49 (0,28-0,86)	ОШ 0,54 (0,22-0,70)	ОШ 3,29 (0,65-16,53)	ОШ 0,29 (0,18-0,47)
Диагносты	Город/Село	ОШ 1,07 (0,33-3,45)	ОШ 2,33 (0,29-18,67)	ОШ 1,63 (0,72-3,69)	ОШ 0,99 (0,45-2,21)	ОШ 1,30 (0,46-3,67)	ОШ 4,22 (0,91-19,52)	ОШ NAN (NAN-NAN)	ОШ 0,96 (0,33-2,74)
	Женщины/ Мужчины	ОШ 0,13 (0,05-0,33)	ОШ 0,20 (0,06-0,66)	ОШ 1,59 (0,72-3,49)	ОШ 2,59 (1,12-5,96)	ОШ 0,38 (0,12-1,14)	ОШ 0,95 (0,32-2,78)	ОШ NAN (NAN-NAN)	ОШ 1,50 (0,48-4,63)
Организаторы	Город/Село	ОШ 0,46 (0,14-1,51)	ОШ 1,44 (0,27-7,64)	ОШ 0,80 (0,30-2,11)	ОШ 0,47 (0,19-1,16)	ОШ 1,92 (0,52-7,04)	ОШ 0,65 (0,17-2,36)	ОШ Infinity (NAN — Infinity)	ОШ 0,73 (0,23-2,27)
	Женщины/ Мужчины	ОШ 0,13 (0,03-0,47)	ОШ 0,40 (0,09-1,76)	ОШ 0,86 (0,32-2,28)	ОШ 1,46 (0,59-3,59)	ОШ 0,36 (0,07-1,66)	ОШ 1,07 (0,25-4,63)	ОШ Infinity (NAN — Infinity)	ОШ 0,50 (0,16-1,51)

шенный уровень ОХС встречается реже, чем у мужчин этой же специальности — ОШ 0,54; 95% ДИ 0,22-0,70. Необходимо отметить, что 34,8% врачей (почти каждый третий) не знают свой уровень ОХС, и не отметили его в анкете.

Повышенный уровень глюкозы в крови зафиксирован всего у 1,6% врачей Томской области. Среднее значение содержания глюкозы крови оказалось в пределах нормальных значений и составило 4,7±0,8 ммоль/л. Не выявлено значимых различий по уровню глюкозы между городскими врачами и их коллегами в районных центрах, так и гендерных различий. Не менее важным является тот факт, что каждый четвертый респондент (26,9%) не указал уровень глюкозы.

По данным анкетирования повышенный уровень АД (АД ⩾140/90 мм рт.ст.) был зарегистрирован у каждого пятого (21,2%) врача. При этом у хирургов АГ встречалась более часто, чем у диагностов (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,04-2,51).

В таблице 3 продемонстрирована частота ФР ХНИЗ между укрупненными группами. В таблице 4 — распространенность ФР ХНИЗ среди врачей различных специальностей в разрезе город/село и по полу.

Обсуждение

Таким образом, было проведено одномоментное масштабное исследование распространенности ФР ХНИЗ среди различных врачебных специальностей на территории Томской области. При сравнительном анализе результатов в популяции врачей были выявлены сходства по распространенности ФР ХНИЗ в укрупненных группах, а также существенные различия, и, по-видимому, это связано с организацией труда той или иной специальности, гендерным составом и образом жизни.

Самым распространенным ФР ХНИЗ, а также зафиксированным на одинаково высоком уровне, независимо от специализации, по данным настоящего исследования оказалось нерациональное питание (67,6%). Прежде всего, это связано с повышенной нагрузкой на рабочем месте и малым перерывом для приема пищи. А также по данным исследования, проведенного в Китае, основными причинами для нерационального питания являются более доступные для употребления в пищу на рабочем месте чипсы, фаст-фуд, газированные напитки, а не фрукты и овощи [8].

Однако наибольшее распространение ФР ХНИЗ, чем у других специальностей, зафиксировано у врачей хирургического профиля. В группе “Хирурги” распространены практически все ФР ХНИЗ, за исключением гипергликемии. Врачи хирургического профиля имеют более интенсивный характер работы (по всем параметрам, кроме количества пациентов), чем другие специалисты, что, возможно, оказывает влияние на специфику ФР. Полученные результаты, указывающие, что распространенность курения среди хирургов составляет 25%, отличаются от ряда данных зарубежных и других отечественных авторов. Тогда как результаты исследования [9] 2012 согласуются с результатами представленного исследования, и подтверждают, что табачная зависимость в полтора раза выше у хирургов, чем у терапевтов ($p<0,05$).

Следует отметить, что внутри группы курение распространено в 4 раза чаще у женщин-хирургов, чем у мужчин, однако злоупотребление алкоголем наоборот выше у мужчин-хирургов. Более высокая распространенность табакокурения среди врачей указанных специальностей связана с характером выполняемой работы, интенсивным психоэмоциональным и психологическим напряжением и физическими нагрузками в течение всего рабочего дня. Данная группа врачей использует курение как средство для снятия психоэмоционального перенапряжения. К подобному выводу пришли ученые из США (2014), где продолжительность рабочего дня была определена как важный профессиональный фактор, связанный с курением, причем чаще у врачей женского пола [10]. Врачи-респонденты из Великобритании отмечают, что одним из главных барьеров для здорового образа жизни в 51% случаев выступает недостаток свободного времени [11].

Врачи-хирурги в настоящем исследовании отличались наличием метаболических ФР, таких как артериальная гипертензия и повышенный уровень ОХС. Аналогичные данные, приведенные на большой выборке (n=699), показали, что наиболее неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска выявлен у врачей хирургического профиля, чем у врачей других специальностей [12].

Избыток масса тела, как ФР, встречается чаще у хирургов и терапевтов мужского пола. В то время как гиподинамия характерна только для врачей хирургической и диагностической специализаций. У группы “диагносты” скорее всего, это связано с малоподвижной сидячей работой, а также отсутствием свободного времени — именно эти факторы-барьеры, препятствующие вести здоровый образ жизни, указывали врачи-функциональные диагносты, респонденты в другом отечественном исследовании [13].

Терапевтов отличает более подвижный образ жизни, гиподинамия встречается реже в силу особенностей характера участковой работы (врачи-терапевты участковые и врачи-педиатры участковые), а также, давая советы пациентам по физической активности, врачи сами придерживаются рекомендаций. Аналогичные данные приводят ученые из Эстонии, где у 92% семейных докторов-женщин отмечается умеренная или даже высокая физическая активность, они чаще рекомендуют пациентам вести здоровый образ жизни [14], а также ученые из Оренбургской области, где гиподинамия встречалась <3% из всех участковых врачей-терапевтов [15].

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно молодой возраст участников анкетирования, проведенное исследование наглядно демонстрирует распространение поведенческих и метаболических ФР ХНИЗ в различных соотношениях с учетом врачебных специальностей и характера выполняемой работы среди профессиональной группы врачей города Томск и области.

Необходимо разрабатывать практические рекомендации по коррекции ФР ХНИЗ для профессиональных групп населения, в частности, с учетом специфики врачебной деятельности. Обратить внимание на группы с наибольшим количеством ФР, особенно среди лиц хирургических специальностей. Учитывая недостаточную информированность врачей по собственным ФР, более активно внедрять программы первичной профилактики и проводить занятия по повышению приверженности здоровому образу жизни, выявлению и снижению распространенности нерационального питания, недостаточной физической нагрузки, избыточной массы тела среди врачей всех специальностей.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-31-27001.

Литература/References

1. Popechitelev EP, Pekker YS, Novikova TV. The problem of assessing the adaptive capacity of the human operator. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(3):242-6. (In Russ.) Попечителев Е. П., Пеккер Я. С., Новикова Т. В. Проблема оценки адаптационных возможностей человека-оператора. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):242-6. doi:10.20538/1682-0363-2018-3-242-246.
2. Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, et al. Burnout in doctors and medical errors. Is there a connection? Social aspects of population health. 2016;47(1):5. (In Russ.) Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С. и др. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения. 2016;47(1):5. doi:10.21045/2071-5021-2016-47-1-5.
3. World Health Organization. Programme budget 2018-2019. World Health Organization 2017. (in Russ.) Всемирная Организация здравоохранения. Программа бюджета 2018-2019. Всемирная организация здравоохранения. https://apps.who.int/iris/handle/10665/272406.
4. Bessonova TI, Shkatova EYU. Morbidity of dental specialists. Social aspects of population health. 2016;49(3):3. (In Russ.) Бессонова Т. И., Шкатова Е. Ю. Заболеваемость медицинских работников стоматологического профиля. Социальные аспекты здоровья населения. 2016;49(3):3. doi:10.21045/2071-5021-2016-49-3-3.
5. Pedersen AF, Sørensen JK, Bruun NH, et al. Risky alcohol use in Danish physicians: Associated with alexithymia and burnout? Drug Alcohol Depend. 2016;160:119-26. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.12.038.
6. The order of the Ministry of Healthcare organization of the Russian Federation December 20, 2012 N 1183n “On approval of the nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers”. (in Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012г. N 1183н “Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников”. http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=167629&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.8163633700230948#07998008993404007
7. Balanova YuA, Imaeva AE, Koncevaya AV, et al. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in health care practice at the regional level. Guidelines edited Boytsova SA 2016;111 p. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э, Концевая А. В. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохра-

нении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией Бойцова С. А. 2016;111 с. doi:10.17116/profmed2016metod01.

8. Sun J, Yi H, Liu Z, et al. Factors associated with skipping breakfast among Inner Mongolia Medical students in China. BMC Public Health 2013; 17(13): 42. doi:10.1186/1471-2458-13-42.
9. Kislov AI, Volkova EV. Features of tobacco prevalence and clinic among doctors of therapeutic and surgical profiles. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2012;1:130-7. (In Russ.) Кислов А. И., Волкова Е. В. Особенности распространенности и клиники табакокурения среди врачей терапевтического и хирургического профилей Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012;1:130-7.
10. Shahbazi S, Arif AA, Portwood SG, Thompson ME. Risk factors of smoking among health care professionals. J Prim Care Community Health. 2014;5(4):228-33. doi:10.1177/2150131914527618.
11. Mittal TK, Cleghorn CL, Cade JE, et al. A cross-sectional survey of cardiovascular health and lifestyle habits of hospital staff in the UK: Do we look after ourselves? Eur J Prev Cardiol. 2018;25(5):543-50. doi:10.1177/2047487317746320.
12. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Shalnova SA. The results of the Russian multi-centre scientific and educational programme Russian Doctors' Health Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(4):12-24. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Шальнова С. А. Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской многоцентровой научно-образовательной программы "Здоровье врачей России". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):12-24.
13. Tolmachev DA, Sysoev PG, Lebedev AV. Characteristics of the way of life and working conditions of doctors of functional diagnostics. International Research J. 2017;63(9):40-2. (In Russ.) Толмачев Д. А., Сысоев П. Г., Лебедев А. В. Характеристика образа жизни и условий труда врачей функциональной диагностики. Международный Научно-исследовательский журнал. 2017;63(9):40-2. doi:10.23670/irj.2017.63.078.
14. Suija K, Pechter Ü, Maaroos J, et al. Physical activity of Estonian family doctors and their counselling for a healthy lifestyle: a cross-sectional study. BMC Fam. Pract. 2010; 18(11):48. doi:10.1186/1471-2296-11-48.
15. Bayanova NA, Borschuk EL, Smirnov SA. Features of the lifestyle of district physicians. Vyatka Medical Bulletin. 2017;2(54):54-8. (In Russ.) Баянова Н. А., Борщук Е.Л, Смирнова С. А. Особенности образа жизни участковых врачей-терапевтов. Вятский медицинский вестник. 2017;2(54):54-5.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края

Богданов Д. Ю.[1,2], Невзорова В. А.[1], Шуматов В. Б.[1], Кондрашова Е. А.[1,2], Шестопалов Е. Ю.[2]

[1]ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России. Владивосток; [2]КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1. Владивосток, Россия

Цель. Изучение распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста европейской и корейской этнических групп, постоянно проживающих на территории Приморского края.

Материал и методы. Данные европейской этнической группы (1 группа) взяты из многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного на территории Приморского края (n=911), 2 группу составили этнические корейцы (n=106), которым проведен полный набор клинических и лабораторных исследований, использованный в ЭССЕ-РФ. Обе группы не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Спектр лабораторных биохимических показателей включал общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин В и А (апоА), липопротеин (а), глюкоза, мочевая кислота (МК) и креатинин. Обе группы делились на подгруппы в зависимости от статуса курения и сравнивались между собой. Для статистической обработки данных использовался критерий Манна-Уитни, критерий Крускалла-Уоллиса, χ^2.

Результаты. Обе группы находились в одинаковом возрастном диапазоне (p=0,44). Распространенность курения в группах составила 24,3% и 28,3% для европейской и корейской этнической групп, соответственно (p=0,22). Среди европейской популяции отмечалось более высокое значение индекса массы тела (p>0,05). Показатели систолического и диастолического артериального давления статистически не отличались (p>0,05), частота сердечных сокращений в покое достоверно были выше в 1 группе (p<0,05). Мигранты 2-3 поколения из Кореи по сравнению с 1 группой имели значимо более высокие показатели общего холестерина, ТГ, аполипопротеина В, холестерина неЛВП, ЛНП (p<0,001), в то время как уровни ЛВП, апоА и липопротеина(а) не имели значимых отличий (p>0,05) между группами. Во 2 группе показатели глюкозы, креатинина и МК также имели более высокие значения (p<0,0001). В корейской популяции в группе бывших курильщиков значения систолического и диастолического артериального давления статистически значимо выше, чем у активно курящих и никогда не куривших лиц (p<0,05). У курильщиков 1 группы отмечен более низкий уровень ЛВП, апоА (p<0,01) и выше уровень ТГ (p<0,05) и МК (p<0,01); у бывших курильщиков показатели МК, апоА оставались на уровне активных курильщиков (p>0,05).

Заключение. Установлены достоверно более высокие значения лабораторных показателей, связанных с увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР) у молодых лиц корейской этнической принадлежности по сравнению с лицами европейской этнической принадлежности, что следует учесть при оценке ССР, и требует коррекции индивидуальных профилактических мероприятий при организации диспансерного наблюдения. Выявлено, что индекс массы тела выше среди активных курильщиков и бросивших курить в обеих когортах по сравнению с никогда не курившими лицами. Активные курильщики и бросившие курение лица европейской этнической группы имели достоверное снижение уровня апоА и ЛВП, повышение ТГ и МК. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о необходимости индивидуализации оценки ССР у лиц различных этнических групп, несмотря на общность их территориального проживания и учета статуса курения — не только активного, но и курения в прошлом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, этнические группы, факторы риска, холестерин, артериальное давление, ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-29-01077.

Поступила 13/05-2019
Рецензия получена 16/12-2019
Принята к публикации 23/12-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шуматов В. Б., Кондрашова Е. А., Шестопалов Е. Ю. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2284. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2284

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mity03@mail.ru

Тел.: +7 (984) 199-80-70

[Богданов Д. Ю.* — [1]аспирант института терапии и инструментальной диагностики, [2]врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Шуматов В. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, ректор, ORCID: 0000-0002-9645-3471, Кондрашова Е. А. — [1]аспирант института терапии и инструментальной диагностики, [2]врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7693-7404, Шестопалов Е. Ю. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-7990-3602].

Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai

Bogdanov D. Yu.[1,2], Nevzorova V. A.[1], Shumatov V. B.[1], Kondrashova E. A.[1,2], Shestopalov E. Yu.[2]
[1]Pacific State Medical University. Vladivostok; [2]Vladivostok Clinical Hospital № 1. Vladivostok, Russia

Aim. To study the prevalence of the main risk factors for cardiovascular diseases in young ethnic Europeans and Koreans permanently residing in the Primorsky Krai.
Material and methods. The data of the ethnic Europeans (group 1) were taken from the ESSE-RF multicenter epidemiological study conducted in the Primorsky Krai (n=911); group 2 included ethnic Koreans (n=106), who underwent all clinical and laboratory tests used in ESSE-RF study. Subjects of both groups did not have cardiovascular disease. Biochemical assessment included total cholesterol (TC), low- and high-density lipoproteins (LDL and HDL), triglycerides (TG), apolipoprotein B (apoB) and A (apoA), lipoprotein (a), glucose, uric acid (UA) and creatinine. Both groups were divided into subgroups depending on the status of smoking and compared among themselves. Statistical processing included the Mann-Whitney test, the Kruskal-Wallis test and chi-squared test.
Results. Both groups were in the same age range (p=0,44). The prevalence of smoking was 24,3% and 28,3% for the ethnic Europeans and Koreans, respectively (p=0,22). Among the European population, a higher body mass index (p>0,05) was noted. Systolic and diastolic blood pressure did not statistically differ (p>0,05), resting heart rate was significantly higher in group 1 (p<0,05). Second- and third-generation Korean immigrants compared with group 1 had significantly higher levels of TC, TG, apoB, non-HDL-C, LDL-C (p<0,001), while HDL-C, apoA and lipoprotein (a) rates did not have significant differences (p>0,05) between groups. In group 2, glucose, creatinine and UA values also had higher values (p<0,0001). In the Korean population in the group of former smokers, the values of systolic and diastolic blood pressure are significantly higher than those of active smokers and never smokers (p<0,05). Smokers of group 1 had a lower level of HDL-C, apoA (p<0,01) and higher levels of TG (p<0,05) and UA (p<0,01); in former smokers, UA and apoA values remained at the level of active smokers (p>0,05).
Conclusion. It was shown that young ethnic Koreans had a higher values of laboratory parameters associated with cardiovascular risk (CVR) compared with ethnic Europeans, which should be taken into account when assessing CVR and requires the correction of preventive measures for cardiovascular disease. It was found that the body mass index is higher among active and former smoking in both cohorts compared with never smokers. Active and former smokers of the European ethnic group had a significantly lower apoA and HDL-C levels and higher TG and UA values. Thus, the study demonstrates the need to individualize the CVR assessment in people of different ethnic groups living in the same territory and to take into account the smoking status of both active and former smokers.
Key words: cardiovascular risk, ethnic groups, risk factors, cholesterol, blood pressure, ESSE-RF.

Relationships and Activities. This study was conducted under the grant of the Russian Foundation for Basic Research № 19-29-01077.

Bogdanov D. Yu.* ORCID: 0000-0002-8388-5566, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Shumatov V. B. ORCID: 0000-0002-9645-3471, Kondrashova E. A. ORCID: 0000-0001-7693-7404, Shestopalov E. Yu. ORCID: 0000-0002-7990-3602.

*Corresponding author: mity03@mail.ru

Received: 13/05-2019
Revision Received: 16/12-2019
Accepted: 23/12-2019

For citation: Bogdanov D. Yu., Nevzorova V. A., Shumatov V. B., Kondrashova E. A., Shestopalov E. Yu. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2284. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2284. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, апоА — аполипопротеин А, апоВ — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, ПК — Приморский край, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС-неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — **Э**пидемиология **С**ердечно-**С**осудистых забол**Е**ваний в различных регионах **Р**оссийской **Ф**едерации.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения РФ, составив в 1-м полугодии 2018г, согласно данным федеральной службы государственной статистики, 46,4% от всех причин смерти. Среди основных причин смерти населения стран Евросоюза ССЗ конкурируют со злокачественными новообразованиями, колеблясь от 22% до 38% в общей структуре смертности; основные показатели здоровья в европейском регионе — Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)-2016, ВОЗ-2017. Различия в структуре смертности населения России и большинства стран Евросоюза сопряжены с более высокими значениями относительных показателей смертности от ССЗ в РФ.

Как демонстрирует опыт большинства стран, достигших устойчивых показателей снижения смертности от ССЗ и соответственно увеличения продолжительность жизни, для улучшения демографической ситуации в РФ необходима актуализация вопросов первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Рассмотрение вопросов первичной профилактики касается выбора наиболее значимых факторов риска (ФР), основанных на проведении крупномасштабных популяционных исследований и создании валидированных шкал оценки, примером которых являются Framingham Risk Score, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и др. Меняющийся возрастной состав населения, миграционные потоки, процессы глобализации, влияющие независимо от территории проживания и этнической принадлежности на образ жизни, пищевые привычки и пр. заставляют вносить дополнения и изменения в проверенные временем традицион-

ные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) [1, 2]. Принимая во внимание неоднородность процессов, относящихся в ведении эпигенетики, протеомики, воспроизведения информации в ответ на воздействие традиционных факторов ССР для его расчета у мигрантов, проживающих на территории Евросоюза, в зависимости от этнического происхождения внесены поправочные коэффициенты к традиционно используемой шкале SCORE [1]. Вопрос оценки ССР у лиц различных этнических групп в развитии концепции персонифицированной профилактической медицины приобретает особую актуальность для населения РФ, где постоянно проживают более трех десятков различных этнических групп, и регистрируется устойчивое демографическое популяционное разнообразие в результате существующих миграционных потоков. Особые затруднения в оценке ССР возникают у лиц <40 лет, которые остаются вне шкал его расчета и, в большинстве своем, не имеют дополнительных факторов, рекомендованных для усиления расчетных показателей, полученных при использовании шкалы SCORE.

Цель представленного исследования состояла в изучении распространенности основных ФР ССЗ у лиц молодого возраста европейской и корейской этнических групп в зависимости от статуса курения, постоянно проживающих на территории Приморского края (ПК).

Материал и методы

Данные европейской этнической группы (1 группа) взяты из многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (**Э**пидемиология **С**ердечно-**С**осудистых забол**Е**ваний в различных регионах **Р**оссийской **Ф**едерации), проведенного на территории ПК [3]. Из числа обследованных жителей ПК в ЭССЕ-РФ с целью исследования использованы данные 911 человек с отсутствием в анамнезе установленного заболевания атеросклеротического генеза, средний возраст которых составил 40,0±0,2 лет (от 30 до 49 лет), 2 группу обследованных составили 106 человек корейской этнической группы в том же возрастном диапазоне (средний возраст 40,8±0,74 лет), включенных в исследование по тем же критериям, что и выборка ЭССЕ-РФ, жителей ПК в 3-м поколении. Выборка корейской этнической группы сформирована случайным образом путем рассылки СМС-приглашений для участия в исследовании. Контактные данные обследуемых предоставлены ассоциацией корейской диаспоры ПК.

Лицам корейской этнической группы проведен полный набор клинических и лабораторных исследований, использованный в ЭССЕ-РФ [3]. Спектр лабораторных биохимических показателей, используемых в исследовании, включал показатели общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП), холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-неЛВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В (апоВ), аполипопротеина А (апоА), липопротеина (а) (Лп(а)), глюкозы, мочевой кислоты (МК) и креатинина. Среди этнических корейцев биохимические показатели определялись на анализаторе MindrayBS-120 (Китайская народная республика) с использованием диагностических наборов, тестированных на совпадение референтных значений с соответствующими показателями в исследовании ЭССЕ-РФ.

Обе этнические группы были сравнены в целом между собой по основным ФР ССЗ, затем каждая этническая группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от статуса курения: никогда не курившие, активные курильщики и бросившие курить. Далее изучено влияние курения на показатели ФР ССЗ. В группу активных курильщиков включались лица, которые ежедневно выкуривают хотя бы одну сигарету, к бросившим курение, лица, курившие в прошлом и не употребляющие табачные изделия на протяжении, минимум, 6 мес.

Полученные данные приведены в виде средних значений с указанием их стандартной ошибки (M±m). Для статистической обработки данных использовался критерий Манна-Уитни, критерий Крускалла-Уоллиса, и χ^2. Статистически достоверными считали значения $p<0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров, в которых проводили лабораторные анализы в рамках исследования ЭССЕ-РФ [3] и на заседании независимого междисциплинарного комитета по этике (протокол № 4 от 26.12.2016г) ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Всего обследовано две группы, общей численностью 1017 человека в одинаковом возрастном диапазоне ($p=0,44$), которые статистически не отличались по полу и возрасту. Обследованные 1 группы были выше по росту, имели больший вес, при этом индекс массы тела не различался между группами (таблица 1). В обеих группах распространенность курения оказалась примерно одинаковой, и составила 24,3% и 28,3%, соответственно для европейской и корейской этнической группы.

Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в обеих группах имели практически идентичные значения ($p>0,05$), однако частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое несколько были выше в 1 группе — 75,7±0,4 vs 70,9±1,1 ($p<0,05$).

Значимые различия выявлены в ряде биохимических показателей. Установлено, что мигранты 2-3 поколения из Кореи, постоянно проживающие на территории ПК, имеют по сравнению с 1 группой достоверно более высокие показатели ОХС — 6,4±0,13 vs 5,5±0,04 ммоль/л, ТГ — 1,9±0,15 vs 1,3±0,04 ммоль/л, апоВ — 1,1±0,03 vs 0,8±0,01 ммоль/л, ХС-неЛВП — 4,9±0,13 vs 4,0±0,03 ($p<0,0001$), ЛНП — 3,9±0,1 vs

Таблица 1

Антропометрические показатели и результаты инструментального и лабораторного обследования лиц европейской и корейской этнической принадлежности

Показатель	1 группа (европейцы) (n=911)	2 группа (корейцы) (n=106)	p
Мужчины	41,7%	48,4%	0,44
Курящие	24,3%	28,3%	0,22
Возраст	40,0±0,2	40,8±0,74	0,36
Антропометрические показатели			
Рост, см	170,1±0,31	167,2±1,1	<0,05
Вес, кг	77,0±0,58	72,9±1,8	<0,05
ИМТ	26,9±0,16	25,8±0,5	0,14
Инструментальные показатели			
САД, мм рт.ст.	130,1±0,56	129,8±2,38	0,71
ДАД, мм рт.ст.	79,1±0,37	78,9±1,57	0,8
ЧСС, уд./мин	75,7±0,4	70,9±1,1	<0,05
Биохимические показатели			
ОХС, ммоль/л	5,5±0,04	6,4±0,13	<0,0001
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,03	3,9±0,1	<0,001
ЛВП, ммоль/л	1,5±0,01	1,5±0,05	0,69
ТГ, ммоль/л	1,3±0,04	1,9±0,15	<0,0001
АпоА, г/л	1,7±0,02	1,7±0,03	0,20
АпоВ, г/л	0,8±0,01	1,1±0,03	<0,0001
Лп(а), г/л	18,9±0,78	19,7±2,05	0,81
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,0±0,03	4,9±0,13	<0,0001
Глюкоза, моль/л	5,2±0,05	6,8±0,17	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	69,2±0,66	98,5±2,76	<0,0001
МК, мкмоль/л	317,8±5,41	558,3±37,6	<0,0001

Таблица 2

Результаты обследования европейской этнической группы в зависимости от статуса курения

Показатель	Некурящие (n-460)	Бросившие курить (n-221)	Курильщики (n-230)
Возраст	39,3±0,26	39,9±0,4	39,4±0,38
Антропометрические данные			
Рост, см	168,9±0,42	171,7±0,6	171,1±0,65
Вес, кг	74,7±3,48	81,8 ±1,24	80,9±1,2
ИМТ	26,1±0,23	27,5±0,34**	27,9±0,39**
Инструментальные показатели			
САД, мм рт.ст.	129,9±0,76	130,5±1,03	131,7±1,31
ДАД, мм рт.ст.	78,3±0,48	79,6±±0,07	80,2±0,78
ЧСС, уд./мин	76,4±0,57	74,3±±0,8	77,5±0,85
Биохимические показатели			
ОХС, ммоль/л	5,5±0,05	5,5±0,07	5,4±0,07
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,04	3,5±0,07	3,5±0,06
ЛВП, ммоль/л	1,5±0,02	1,4±0,02	1,4±0,02**
ТГ, ммоль/л	1,2±0,04	1,4±0,07	1,5±0,09*
АпоА, г/л	1,8±0,02	1,7±0,03**	1,7±0,03**
АпоВ, г/л	0,8±0,008	0,8±0,01	0,8±0,01
Лп(а), г/л	18,9±1,08	18,9±1,66	19,2±1,53
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,0±0,05	4,1±0,07	4,1±0,07
Глюкоза, моль/л	5,2±0,06	5,2±0,08	5,4±0,1
Креатинин, мкмоль/л	68,6±1,03	70,8±1,14	69,0±1,19
МК, мкмоль/л	303,1±4,78	329,1±6,88**	336,3±6,86**

Примечание: * — различия статистически значимы в сравнении с некурящей группой (p<0,05), ** — различия статистически значимы в сравнении с некурящей группой (p<0,01).

Таблица 3

Результаты обследования корейской этнической группы в зависимости от статуса курения

Показатель	Некурящие (n=22)	Бросившие курить (n=54)	Курильщики (n=30)
Возраст	39,3±1,73	42,9±1,08	39,2±1,10
Антропометрические данные			
Рост, см	166,5±1,8	166,3±1,76	169,3±1,99
Вес, кг	64,9±2,2	74,4±2,86	77,4±2,98*
ИМТ	23,3±0,55	26,5±0,68**	26,8±0,85**
Инструментальные показатели			
САД, мм рт.ст.	120,4±2,36	135,9±4,14*	126,9±3,52
ДАД, мм рт.ст.	72,5±2,02	82,6±2,53*	81,2±2,43
ЧСС, уд./мин	70,6±1,69	70,1±1,9	72,6±2,1
Биохимические показатели			
ОХС, ммоль/л	6,2±0,23	6,7±0,19	6,1±0,24
ЛНП, ммоль/л	3,7±0,14	4,2±0,16	3,7±0,23
ЛВП, ммоль/л	1,5±0,11	1,5±0,08	1,4±0,08
ТГ, ммоль/л	1,7±0,17	1,9±0,18	2,3±0,41
АпоА, г/л	1,6±0,04	1,7±0,06	1,7±0,05
АпоВ, г/л	1,0± 0,04	1,1±0,05	1,0±0,06
Лп(а), г/л	14,7±2,32	266,3±3,75	13,5±2,11
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,7±0,17	5,2±0,2	4,7±0,25
Глюкоза, моль/л	6,9±0,24	7,1±0,25	6,2±0,35
Креатинин, мкмоль/л	99,6±5,4	99,9±3,69	94,9±6,18
МК, мкмоль/л	589,5±93,05	566,8±52,98	518,2±63,21

Примечание: * — различия статистически значимы в сравнении с некурящей группой (p<0,05), ** — различия статистически значимы в сравнении с некурящей группой (p<0,01).

3,5±0,03 ммоль/л (p<0,001). В то время как уровни ЛВП, апоА и Лп(а) не имели значимых отличий между группами (p>0,05).

У лиц 2 группы по сравнению с 1 группой установлены также более высокие значения уровня глюкозы — 6,8±0,17 vs 5,2±0,05, креатинина — 98,5±2,76 vs 69,2±0,66 и МК — 558,5±37,6 vs 317,8±5,41. Основные характеристики обеих групп приведены в таблице 1.

При оценке групп, в зависимости от статуса курения, установлено, что в обеих группах, активные курильщики, лица бросившие курить имеют более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) (p<0,01).

У бросивших курить в корейской этнической группе зарегистрирован более высокий уровень САД и ДАД (p<0,05). В отличие от 1 группы, где уровень артериального давления (АД) статистически не отличался в зависимости от статуса курения. Значения САД при клиническом (офисном) измерении АД в группе бросивших курить корейцев попадают в диапазон высокого нормального АД (135,9±4,14 мм рт.ст.) и требуют более активного мониторинга для выявления маскированной артериальной гипертензии (АГ).

При сравнении значений биохимических показателей в подгруппах лиц в зависимости от статуса курения, у лиц европейской этнической принадлежности установлены различия между отдельными биохимическими показателями, в т.ч. липидного спектра. У курильщиков 1 группы выявлено статистически значимое снижение уровня ЛВП, апоА (p<0,01) и повышение уровня ТГ (p<0,05), МК (p<0,01). Повышение содержания МК в сыворотке крови, и сниженный уровень апоА также наблюдается у бывших курильщиков европейской этнической принадлежности по сравнению с некурящими лицами (p<0,01).

Прочие биохимические показатели в корейской этнической группе не различаются между собой в зависимости от статуса курения (p>0,05).

Подробные характеристики подгрупп в зависимости от статуса курения приведены в таблице 2 для европейской этнической группы и таблице 3 для корейской.

Обсуждение

В ходе исследования, направленного на изучение распространенности основных ФР ССЗ у лиц молодого возраста европейской и корейской этнических групп, постоянно проживающих на территории ПК, выбранных в качестве примера возможного неоднозначного ответа на одни и те же факторы среды обитания, выявлены существенные различия в некоторых показателях, влияющие на ССР. Внимание к оценке ССР у молодых связано с неоднородностью их распространения в этой возрастной категории и отсутствием должного внима-

ния в обозначенной группе в вопросах организации и первичной профилактики [4].

Анализ литературных источников показал, что оценка ССР является активно обсуждаемой проблемой в связи с меняющимся демографическим потенциалом современного общества, зависящим не только от возрастных, гендерных особенностей, социально-экономических факторов, но и от активной миграции населения и вклада этнических меньшинств в изменении традиционной концепции профилактики сердечно-сосудистых событий [5-7]. При этом исторически сложилось, что территория ПК с конца XIX века осваивалась одновременно как выходцами из Кореи, так и переселенцами из европейской части России, что позволило оценить ФР ССЗ у мигрантов 3-4 поколения, имеющих одинаковые условия проживания, факторы окружающей среды, сходные привычки питания.

Выявлено, что распространенность активного курения в обеих группах была примерно на одном уровне, и соответствовала общероссийским показателям [8]. При этом среди населения Южной Кореи в настоящее время распространенность активного курения составляет 18,6% [9], что на 9,7% меньше по сравнению с корейской этнической группой, проживающей на территории ПК. Также установлено, что только 20,8% в этой группе никогда не употребляли табачные изделия, что может быть связано с формированием образа жизни, более типичного для населения Российской Федерации.

Ожирение являет важным модифицируемым ФР ССЗ. Доказано, что повышение уровня ИМТ ассоциируется с большей смертностью от ишемической болезни сердца и инсульта [10]. Обсуждается вклад адипокинов, вырабатываемые жировой тканью, в развитие неблагоприятного метаболического фенотипа, в свою очередь, усугубляющего ССР [11]. В настоящем исследовании в обеих группах выявлены особенности ИМТ у лиц, имеющих разное отношение к употреблению табака. Некурящие лица имели более низкие значения ИМТ в отличие от активных курильщиков и бросивших курить. Выяснено, что после полного отказа от курения данные показатели оставались на уровне значений у активных курильщиков, что отчасти может быть объяснено негативным влиянием курения на пищевое поведение [12]. При этом стоит отметить, что в исследовании, проведенном в Южной Корее по влиянию табака на организм взрослого человека, среди коренного населения, подобной зависимости не выявлено [9].

Высокий уровень АД является ведущим ФР ишемического инсульта, ишемической болезни сердца и хронической болезни почек [2]. Распространенность АГ в 2013г среди населения России по данным исследования ЭССЕ-РФ составляла 43%, что выше, чем в некоторых странах Европы и США [13]. Несколько исследований показали отсутствие различий в показателях АД в зависимости от этнической принадлежности [14, 15], что совпадает с данными, полученными в ходе настоящего исследования. При этом в разных этнических группах АГ в разной степени вносит вклад в развитие ССЗ [16]. В работе [7] (2016) было показано, что поражение органов-мишеней у пациентов с АГ выше в популяции шорцев по сравнению с некоренным населением. В представленном исследовании выявлено, что лица корейской этнической группы имеют более высокие цифры АД, что требует динамического наблюдения за данной когортой, с целью раннего выявления дебюта гипертонической болезни.

При оценке риска по шкале SCORE учитывается уровень ОХС, однако все больше данных, что для более персонифицированного подхода целесообразно оценивать и другие показатели липидного спектра [2, 5, 17]. Проблема гиперхолестеринемии является актуальной как для населения России, так и для стран ближнего и дальнего зарубежья. По результатам отечественного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, гиперхолестеринемия выявляется более чем у 50% населения [8]. Распространенность гиперхолестеринемии среди населения Южной Кореи в 2015г составляла всего 19,5% [18, 19]. Такой низкий уровень распространенности данного ФР связан с особенностями формулировки определений — как в России, так и в странах Европы, где гиперхолестеринемия диагностируется при повышении уровня ОХС >5-5,2 ммоль/л [8], в то время как Южнокорейским обществом по изучению атеросклероза и дислипидемий данный показатель должен превышать >6,2 ммоль/л [19]. При этом рекомендуемые уровни основных показателей липидного спектра соответствуют европейским рекомендациям [19].

В настоящем исследовании у лиц корейской этнической принадлежности уровень ОХС значительно превышал данный показатель в европейской популяции, и составил 6,4±0,13 ммоль/л vs 5,5±0,04 ммоль/л, в то время как средний уровень ОХС у жителей Южной Кореи составляет 4,97 ммоль/л [18]. При этом показатель ОХС у лиц, относящихся к европейской этнической группе, полностью соответствовал общероссийским значениям [20]. Такие показатели как ОХС, ЛНП, ТГ, апоВ, ХС-неЛВП также были статистически значимо выше среди этнических корейцев. Уровень Лп(а), ЛВП и апоА между группами статистически не отличался. Выявленные различия в липидном спектре указывают на эпигенетические особенности формирования ответа метаболизма на одинаковые условия проживания выходцев с различных территорий исторического обитания.

Оценка влияния статуса курения на показатели липидного обмена выявила, что активные курильщики в европейской популяции имели более низкие значения апоА и ЛВП и выше уровень ТГ, при этом апоА в группе бросивших курение оставался на уровне активных курильщиков. Среди корейской популяции зависимость показателей липидного спектра от статуса курения не выявлена. Однако стоит отметить, что в исследовании, проведенном на территории Южной Кореи, такая зависимость была найдена — среди активных курильщиков отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС, ЛНП и ТГ [9]. Вероятно, это требует проведения дальнейшего динамического наблюдения за корейской этнической группой, проживающей на территории России.

Немаловажную роль в оценке ССР занимают такие показатели как глюкоза, МК и креатинин. Доказано, что повышение перечисленных показателей выше рекомендованных значений ассоциируются с увеличением количества ССЗ [2, 5, 21]. В ходе эпидемиологических исследований, проводимых в странах Европы, установлено, что выходцы из Южной Азии имеют более высокий риск ССЗ в отличие от коренных жителей Европы в основном за счет увеличения распространенности сахарного диабета [5]. В настоящем исследовании выявлен более высокий уровень гликемии в группе лиц корейской этнической принадлежности, что также потенциально увеличивает ССР и требует уточнения распространенности и типа нарушений углеводного обмена. При анализе подгрупп в зависимости от употребления табачных изделий не выявлено корреляции между статусом курения и показателями уровня глюкозы, что соответствует результатам исследования, проведенном в Южной Корее, где не была продемонстрирована связь между наличием или отсутствием курения и уровнем глюкозы [9].

Установлено, что у этнических корейцев наблюдаются более высокие значения МК по сравнению с европейцами, уровень МК которых соответствовал общероссийскому [22]. Указанный факт требует проведения более детального анализа связи между распространенностью гиперурикемии и риском развития ССЗ у лиц корейской этнической группы и диктует необходимость организации динамического мониторинга за выбранной группой обследованных. У курящих европейцев выявлено статистически значимое повышение уровня МК, которое оставалось на высоком уровне при прекращении употребления табака, в то время как такой зависимости в корейской популяции не выявлено.

Заключение

В результате исследования установлено, что, несмотря на единый регион проживания, практически одновременное заселение территории ПК, сходные привычки питания молодые люди корейской этнической принадлежности имели более высокие показатели ИМТ, ОХС, ЛНП, ТГ, апоВ, ХС-неЛВП, глюкозы, креатинина, МК по отношению к лицам европейской этнической принадлежности, что следует связать с вероятностью более высокого ССР среди этой группы населения ПК; требуется дальнейшее наблюдение за указанной группой с целью возможности переоценки степени ССР.

При оценке влияния курения на основные факторы ССР установлено, что ИМТ был выше среди активных курильщиков в обеих группах и оставался неизменным при прекращении курения. Среди корейской этнической принадлежности установлена достоверная зависимость между статусом курения и уровнем САД и ДАД, при этом влияние курения на изученные лабораторные показатели крови практически отсутствовало. Среди европейской части населения наоборот влияние курение на уровень АД было незначимым, при этом среди активных курильщиков и бросивших курение отмечалось достоверное снижение уровня апоА и ЛВП, повышение ТГ и МК. В то время как в группе активных курильщиков отмечались более высокие показатели уровня гликемии.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о необходимости индивидуализации оценки ССР у лиц различных этнических групп, несмотря на общность их территориального проживания и учета статуса курения — не только активного, но и курения в прошлом. Учитывая значимое превышение основных ФР среди этнических корейцев, требуется дальнейшее изучение степени влияния на развитие ССЗ с организацией динамического мониторинга за указанной группой. Учитывая влияние статуса курения на повышение ИМТ в обеих группах, а также оставшиеся на более высоком уровне показатели содержания МК, ТГ после прекращения активного курения среди лиц европейской этнической группы необходимо проведение активных мероприятий, направленных на борьбу с курением у подростков и лиц молодого возраста с организацией социально-поддерживаемых проектов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-29-01077.

Литература/References

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):143-228. (In Russ.) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
2. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
3. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyahto EV, et al. Scientific-organizational committee of the project ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Justification and design of the study. Preventive medicine. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
4. Artyukhov IP, Gaas EN, Modestov AA. Prevention of cardiovascular diseases at the level of primary health care. Siberian Medical Review. 2010;62(2):3-9. (In Russ.) Артюхов И. П., Гаас Е. Н., Модестов А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на уровне первичной медико-санитарной помощи. Сибирское медицинское обозрение. 2010;62(2):3-9.
5. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
6. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Polupanov AG, et al. Ethnic specifics of the main cardiovascular risk factors prevalence among rural inhabitants of a russian region and regions of Kyrgyzstan and Kazakhstan. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):113-21. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Полупанов А. Г. и др. Этнические особенности распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей сельской местности в российском регионе и регионах Кыргыстана и Казахстана. Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):113-21. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-113-121.
7. Mulerova TA, Ogarkov MYu, Yankin AYu, et al. The effect of the ethnic risk factor on target organ damage in arterial hypertension in mountain Shoria. Cardiacherald. 2016;3(11):40-9. (In Russ.) Мулерова Т. А., Огарков М. Ю., Янкин А. Ю. и др. Влияние этнического фактора риска на поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у населений Горной Шории. Кардиологический вестник. 2016;3(11):40-9.
8. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. 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.
9. Shin DY, Jang YK, Lee JH, et al. Relationship with Smoking and Dyslipidemia in Korean Adults. Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco. 2017;8:73-9. doi:10.25055/JKSRNT.2017.8.2.73.
10. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(1):44-8. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(1):44-8. doi:10.15829/1728-8800-2014-1-44-48.
11. Rodionova LV, Plekhova NG, Bogdanov DYu, Zakharchuk NV. The content of adipokines in the serum of individuals of various cardiovascular risk. Pacific Medical Journal. 2017;4:77-82. (In Russ.) Родионова Л. В., Плехова Н. Г., Богданов Д. Ю., Захарчук Н. В. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;4:77-82. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.77-82.
12. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking status and nutrition type of adult population: variety of meals. Results from the ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):131-40. (In Russ.) Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Статус курения и характера питания взрослой популяции: отличие рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):131-40. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140.
13. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
14. Orlova GM, Nebesnyh AL. Ethnic features of the metabolic syndrome in the Baikal region: emphasis on arterial hypertension. Siberian Medical Review. 2014;5(89):67-71. (In Russ.) Орлова Г. М., Небесных А. Л. Этнические особенности метаболического синдрома в Прибайкалье: акцент на артериальную гипертензию. Сибирское медицинское обозрение. 2014;5(89):67-71.
15. Polupanov AG, Kontsevaya AV, Khalmatov AN, et al. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz republic: results of the international study INTEREPID. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(6):4-8. (In Russ.) Полупанов А. Г., Концевая А. В., Халматов А. Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования "ИНТЕРЭПИД"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(6):4-8. doi:10.15829/1728-8800-2013-6-4-8.
16. Kaiser P, Peralta CA, Kronmal R, et al. Racial/ethnic heterogeneity in associations of blood pressure and incident cardiovascular disease by functional status in a prospective cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. BMJ Open 2018;8:e017746. doi:10.1136/bmjopen-2017-017746.
17. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, et al. Estimation often-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart J. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
18. Jeong JS, Kwon HS. Prevalence and Clinical Characteristics of Dyslipidemia in Koreans. Endocrinol Metab. 2017;32(1):30-5. doi:10.3803/EnM.2017.32.1.30.
19. Committee for the Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia. 2015 Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia: Executive Summary (English Translation). Korean Circulation J. 2016;46(3):275-306. doi:10.4070/kcj.2016.46.3.275.
20. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in russian federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
21. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. The New England J Med. 2008;359(17):1811-21. doi:10.1056/NEJMra0800885.
22. Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of an epidemiological study of ESSE-RF). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014;2(10):153-9. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия к кардиологии. 2014;2(10):153-9.

Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., Баланова Ю. А., Худяков М. Б., Драпкина О. М.

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

Цель. Провести оценку социально-экономического ущерба факторов риска (ФР), обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в российской популяции в 2016г.

Материал и методы. В анализ были включены следующие ФР: курение, избыточное потребление алкоголя, избыточное потребление соли, недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, потребление переработанного красного мяса, низкая физическая активность, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), достоверно имеющие причинно-следственную связь с основными ХНИЗ: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак 10 локализаций (легких, молочной железы, шейки матки, яичника, предстательной железы, почки, желудка, печени, поджелудочной железы, ободочной кишки). На основании распространенности ФР в российской популяции по результатам ЭССЕ-РФ (**Э**пидемиология **С**ердечно-**С**осудистых заболеваний в р**Е**гионах **Р**оссийской **Ф**едерации) и относительных рисков по данным крупных исследований был рассчитан популяционный атрибутивный риск для каждого ХНИЗ. Были использованы данные Федеральной службы государственной статистики, показатели годовых форм Федерального статистического наблюдения, а также результаты Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016г. Определены прямые затраты системы здравоохранения и потери в экономике в связи с заболеваемостью и смертностью от основных ХНИЗ, ассоциированных с рассматриваемыми ФР. Расчеты проводили в программе Microsoft Excel 10.0.

Результаты. В структуре экономического ущерба (ЭУ) каждого ФР превалируют непрямые потери в связи с преждевременной смертностью над прямыми затратами на медицинскую помощь и выплаты пособий по инвалидности. Наибольший ЭУ от четырех основных ХНИЗ ассоциирован с АГ — 869, 9 млрд руб., что эквивалентно 1,01% валового внутреннего продукта (ВВП). Следующими по размеру вклада в ЭУ от ХНИЗ оказались ущерб от ожирения — 605,8 млрд руб. (0,7% ВВП), курения >421,4 млрд руб. (0,49% ВВП) и низкой физической активности — 273,0 млрд руб. (0,32% ВВП). Вклад нерационального питания, который представлен недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, избыточным потреблением соли и переработанного красного мяса, составил 0,17% ВВП (145,3 млрд руб.), 0,19% ВВП (160,9 млрд руб.) и 0,10% ВВП (83,4 млрд руб.), соответственно. Из всех анализируемых ФР наименьший вклад в суммарные затраты в связи с ХНИЗ определил ущерб от избыточного потребления алкоголя — 82,5 млрд руб. (0,1% ВВП), в связи с низкой распространенностью избыточного потребления алкоголя в российской популяции по данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ.

Заключение. Оценка ЭУ ФР ХНИЗ позволит выделить приоритеты мер, направленных на укрепление общественного здоровья и обосновать эффективность профилактических мер, направленных на уменьшение воздействия конкретного ФР с целью существенного снижения риска развития ХНИЗ, а следовательно, и нагрузки на систему здравоохранения и экономику страны в целом.

Ключевые слова: экономический ущерб, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, относительный риск, популяционный атрибутивный риск.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2019
Рецензия получена 02/12-2019
Принята к публикации 06/12-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., Баланова Ю. А., Худяков М. Б., Драпкина О. М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2396. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mdksc@mail.ru

Тел.: +7 (996) 642-26-34

[Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, руководитель отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Муканеева Д. К.* — м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Мырзаматова А. О. — н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8064-7215, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Худяков М. Б. — ведущий инженер отдела, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016

Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Myrzamatova A. O., Balanova Yu. A., Khudyakov M. B., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To assess the socioeconomic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases (CNCDs) in the Russian population in 2016.
Material and methods. The following RF were included in the analysis: smoking, alcohol abuse, high salt intake, insufficient consumption of vegetables and fruits, consumption of processed red meat, low physical activity, obesity, hypertension (HTN), which have a significant causal relationship with the major CNCDs: cardiovascular diseases (CVDs), type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cancer of 10 locations (lung, breast, cervix, ovary, prostate, kidney, stomach, liver, pancreas, colon). Based on the data on the RF prevalence in the Russian population by ESSE-RF study and relative risks by large studies, the population attributable risk for each CNCD was estimated. We used the data of the Federal State Statistics Service, annual forms of Federal Statistical Observation, as well as the results of the Government Guarantee Program for free medical care and the corresponding diagnosis-related groups for 2016. The direct costs of the healthcare system and economic losses due to morbidity and mortality from the major CNCDs associated with the considered RF are determined. The calculations were performed in Microsoft Excel 10.0.
Results. Indirect losses due to premature mortality prevail over direct costs of medical care and disability benefits in the economic damage structure of each RF. The largest damage of four major CNCDs was associated with HTN — 869,9 billion rubles, which is equivalent to 1,01% of gross domestic product (GDP). The next places were taken by obesity — 605,8 billion rubles (0,7% of GDP), smoking — 421,4 billion rubles (0,49% of GDP) and low physical activity — 273,0 billion rubles. (0,32% of GDP). The contribution of improper feeding (high salt intake, insufficient consumption of vegetables and fruits, consumption of processed red meat) amounted to 0,17% of GDP (145,3 billion rubles), 0,19% of GDP (160,9 billion rubles) and 0,10% of GDP (83,4 billion rubles), respectively. Alcohol abuse made the smallest contribution to CNCD-related damage — 82,5 billion rubles (0.1% of GDP). This is due to the low prevalence of alcohol abuse in the Russian population according to ESSE-RF study.
Conclusion. Assessment of the economic damage of CNCD RF allows determining the priority areas in healthcare and substantiating the effectiveness of CNCD preventive measures aimed at reducing the RF impact, and, consequently, the burden on the healthcare system and the national economy.
Key words: economic damage, risk factors, chronic non-communicable diseases, relative risk, population attributive risk.

Relationships and Activities: not.

Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Mukaneeva D. K.* ORCID: 0000-0003-2682-7914, Myrzamatova A. O. ORCID: 0000-0001-8064-7215, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Khudyakov M. B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mdksc@mail.ru

Received 31/10-2019
Revision Received 02/12-2019
Accepted 16/12-2019

For citation: Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Myrzamatova A. O., Balanova Y. A., Khudyakov M. B., Drapkina O. M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2396 doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертония, ВВП — валовой внутренний продукт, ВН — временная нетрудоспособность, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИП — избыточное потребление, НП — недостаточное потребление, НРП — нерациональное питание, НФА — низкая физическая активность, ОР — относительный риск (RR — relative risk), ПАР — популяционный атрибутивный риск (PAR — Population Attributive Risk), ПКМ — переработанное красное мясо, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭУ — экономический ущерб, ЭССЕ-РФ — **Э**пидемиология **С**ердечно-**С**осудистых заболеваний в р**Е**гионах **Р**оссийской **Ф**едерации.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) четыре группы хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) вносят наибольший вклад в заболеваемость и смертность во всем мире (71% из 57 млн всех случаев смерти в мире), к ним относят: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), злокачественные новообразования (ЗНО) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Эти заболевания имеют общие доказанные поведенческие факторы риска (ФР): курение, избыточное потребление (ИП) алкоголя, низкая физическая активность (НФА), нерациональное питание (НРП) и метаболические ФР, такие как артериальная гипертония (АГ) и ожирение [2].

По данным исследования PURE (**P**rospective **UR**ban **E**pidemiological study) 70% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности обусловлены модифицируемыми ФР, при этом наибольший вклад ассоциирован с АГ (22,3%). В целом поведенческие ФР определяют значительный вклад в общую смертность [3].

Во всем мире курение обуславливает ~71% случаев рака легкого, 42% случаев хронических респираторных заболеваний и ~10% случаев ССЗ [2]. АГ обуславливает 51% случаев инсульта и 45% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в мире [2]. 90% случаев острого инфаркта миокарда определены 9 ФР по данным международного исследования INTERHEART [4]. По различным оценкам в мире, недостаточное потребление (НП) фруктов и ово-

щей является причиной ~14% случаев смерти от рака желудочно-кишечного тракта, 11% случаев смерти от ИБС и 9% случаев смерти от инсульта [2]. НФА определяет ~21-25% бремени рака молочной железы и рака толстой кишки, 27% бремени СД-2 и ~30% бремени ИБС в мире [2]. Алкоголь способствует развитию >60 видов болезней и травм, являясь причиной ~30% смертей от рака пищевода и рака печени во всем мире [2].

Вклад ФР в заболеваемость и смертность основных ХНИЗ определяется их распространенностью в конкретной популяции и ассоциированными с ней рисками заболеваемости и смертности, которые также могут варьировать в различных популяциях в зависимости от социально-экономических факторов, этнических особенностей и других факторов [3]. Оценка вклада ФР в заболеваемость и смертность от ХНИЗ позволит определить масштаб экономических потерь, обусловленных этими ФР и выделить приоритеты мер по укреплению общественного здоровья на уровне страны, региона, а также обосновать экономическую эффективность инвестиций в реализацию этих мер.

Сравнительный анализ экономического бремени ФР проводится во многих странах [5, 6], а также в глобальном масштабе [7, 8]. Так, специалисты агентства McKinsey&Company показали, что в глобальном масштабе экономический ущерб (ЭУ) курения и ожирения, сопоставимы с ущербом от всех войн, терроризма и вооруженных конфликтов в мире [7].

В России ранее проводили анализ ЭУ отдельных ФР [9-11]. Сравнительный анализ ЭУ поведенческих и метаболических ФР на основе их вклада в заболеваемость и смертность от четырех основных групп ХНИЗ ранее не проводился.

Цель — оценка социально-ЭУ ФР, обусловленного их вкладом в заболеваемость и смертность от основных ХНИЗ в российской популяции в 2016г.

Материал и методы

В анализ были включены следующие ФР: курение, ИП алкоголя, соли, НП свежих овощей и фруктов, потребление переработанного красного мяса (ПКМ), НФА, ожирение, АГ, достоверно имеющие причинно-следственную связь с основными ХНИЗ — ССЗ, СД-2, ХОБЛ, рак 10 локализаций (легких, молочной железы, шейки матки, яичника, предстательной железы, почки, желудка, печени, поджелудочной железы, ободочной кишки).

Распространенность рассматриваемых ФР ХНИЗ в российской популяции была определена в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (**Э**пидемиология **С**ердечно-**С**осудистых заболеваний в различных р**Е**гионах **Р**оссийской **Ф**едерации) [12-13]. Распространенность курения составила 23,6%, ИП алкоголя — 3,8%, НП свежих овощей и фруктов — 41,9%, ИП соли — 49,9%, ежедневного потребления ПКМ — 22,5%, НФА — 38,8%. Распространенность АГ и ожирения составили 44% и 29,7%, соответственно.

Относительный риск (ОР) заболеваемости и смертности от основных ХНИЗ, ассоциированные с ФР, определены в ходе литературного поиска. На основании показателей распространенности ФР в российской популяции и ОР был рассчитан PAR (**P**opulation **A**ttributive **R**isk) или по-русски ПАР (популяционный атрибутивный риск) для каждого анализируемого заболевания по следующей формуле:

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

где: Рехр — доля лиц в популяции, которые подвергаются воздействию ФР; RR (relative risk) — ОР конкретного исхода при данной подверженности воздействию ФР.

Для RR <1, PAR определялся по редуцированной формуле:

$$PAR = \frac{P_1 + P_0 / (RR - 1)}{P_1 + P_0 / RR},$$

где: Р1 — доля лиц в популяции с ФР; Р0 — доля лиц без ФР; RR (relative risk) — ОР развития заболевания, полученный на основании литературных данных.

PAR, рассчитанный для каждого анализируемого ХНИЗ, использовался для определения доли заболеваемости/смертности, ассоциированной с ФР. Для оценки ЭУ ФР определялась доля ФР в заболеваемости и смертности от ХНИЗ и далее доля в ЭУ заболевания. Формула расчета на примере ССЗ приведена ниже.

ЭУфр = (PARз_ссз × ПЗссз + PARс_ссз × НЗссз),

где: ЭУфр — ЭУ ФР; PARз_ссз — PAR ФР в заболеваемости ССЗ; ПЗссз — прямые затраты, ассоциированные с ССЗ; PARс_ссз –PAR ФР в смертности от ССЗ; НЗссз — потери в экономике, ассоциированные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте в связи с ССЗ.

Методика расчета ЭУ ССЗ, СД-2 и ХОБЛ, так же как и результаты, использованные в настоящем анализе, опубликованы ранее [14-16].

Для расчета ЭУ использовались показатели Федеральной службы государственной статистики — половозрастная структура населения, повозрастная смертность населения по кодам Международной классификации Болезней, экономические параметры — величина валового внутреннего продукта (ВВП), средняя заработная плата и др., данные годовых форм Федерального статистического наблюдения — ф.12 “Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации”, ф.14 “Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях” (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи по кодам Международной классификации Болезней -10), ф.141 “Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций”, ф.7 “Сведения о злокачественных новообразованиях за 2016 год” и ф.16-ВН “Сведения о причинах временной нетрудоспособности”, а также показатели Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016.

Для вышеуказанных ХНИЗ рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь, стационарную и скорую медицинскую помощь; прямые немедицинские затраты на выплаты пенсий в связи с получением инвалидности, косвенные затраты,

Таблица 1

PAR ФР, включенный в анализ

Исход	Курение	ИП алкоголя	ИП соли	НП ОФ	ПКМ	НФА	Ожирение	АГ
ССЗ: заболеваемость	0,088	0,044	0,065	0,048		0,070	0,229	0,306
ССЗ: смертность	0,128	0,030	0,048	0,048		0,070	0,229	0,346
ИБС: заболеваемость	0,115	0,024		0,048	0,086	0,200	0,308	0,284
ИБС: смертность	0,106	0,040		0,048	0,039	0,091	0,308	0,381
Инсульт: заболеваемость	0,096	0,006	0,103	0,100	0,037	0,162	0,279	0,143
Инсульт: смертность	0,056	0,004	0,166	0,100	0,037		0,279	0,599
ХОБЛ: заболеваемость	0,096	0,009				0,155		0,238
ХОБЛ: смертность	0,191	0,009				0,155		
СД-2: заболеваемость	0,094	0,0005	0,177	0,012	0,090	0,248	0,461	0,183
СД-2: смертность	0,115	0,001	0,177	0,012	0,090	0,248		0,013
Рак желудка: заболеваемость	0,056	0,011	0,070	0,030	0,092	0,147		
Рак желудка: смертность	0,078	0,011	0,070	0,030	0,092	0,147		
Колоректальный рак: заболеваемость	0,107	0,022		0,222	0,039	0,064	0,211	
Колоректальный рак: смертность	0,075	0,022		0,222	0,039		0,211	
Рак печени: заболеваемость	0,068	0,004		0,141		0,051	0,209	
Рак печени: смертность	0,072	0,004		0,141		0,051		
Рак поджелудочной железы: заболеваемость	0,039	0,044		0,030				
Рак поджелудочной железы: смертность	0,152	0,044		0,030				
Рак легкого: заболеваемость	0,253			0,086		0,133	0,029	0,117
Рак легкого: смертность	0,170			0,086		0,133	0,029	0,117
Рак молочной железы: заболеваемость	0,039	0,004				0,091	0,241	0,062
Рак молочной железы: смертность	0,109	0,005				0,091	0,241	0,062
Рак шейки матки: заболеваемость	0,191						0,067	
Рак шейки матки: смертность	0,047						0,067	
Рак яичника: заболеваемость	0,014					0,084	0,077	
Рак яичника: смертность	0,078						0,077	
Рак предстательной железы: заболеваемость	0,009	0,005				0,051	0,074	0,034
Рак предстательной железы: смертность	0,032	0,005					0,074	0,034
Рак почки: заболеваемость	0,109	0,004		0,042		0,147	0,082	
Рак почки: смертность	0,191	0,004		0,042		0,147	0,082	

Примечание: ОФ — овощи и фрукты.

обусловленные недополученным вкладом в ВВП от болезни и преждевременного прекращения трудовой деятельности.

Данные о прямых затратах системы здравоохранения за 2016г определяли на основании ранее проведенных исследований стоимости болезни анализируемых онкологических заболеваний. На основании литературных данных о стоимости лечения пациентов с онкопатологией был произведен перерасчет прямых затрат на 2016г. Затраты системы здравоохранения, ассоциированные с раком поджелудочной железы не включены в расчет, в связи с отсутствием информации в отечественной литературе.

Для приведения затрат лечения в 2016г проводили индексацию текущей стоимости прямых медицинских затрат на фактический уровень инфляции по формуле:
COSTпмз16 = COSTпмз0 * In0 * In1 * ... * In16,
где: COSTпмз16 — приведенные прямые медицинские затраты на 2016г; COSTпмз0 — прямые медицинские затраты на момент исследования; In0 — темп роста индексов потребительских цен в РФ, следующий за годом анализа прямых медицинских затрат; In1 и In16 — темпы роста индексов потребительских цен до 2016г.

Затраты системы здравоохранения на 1 пациента в 2016г, рассчитанные описанным выше методом, умножали на количество лиц с онкологическим заболеванием соответствующей локализации в 2016г.

Непрямые затраты включали стоимость непроизведенной продукции в размере недополученного вклада в ВВП по причине преждевременной смертности и инвалидности в трудоспособном возрасте.

Анализ смертности проводился на основании данных ВОЗ и сведений по смертности от ЗНО МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте, включали непроизведенный ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе по причине смерти от ЗНО с учетом коэффициента занятости населения. Потери будущих лет рассчитывали с использованием подхода “net present value/чистой приведенной стоимости” будущих потерь с 3% дисконтированием.

Потери ВВП из-за инвалидности определены следующим образом: вначале рассчитано число лиц со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидно-

Таблица 2

ЭУ ФР, обусловленный их вкладом в развитие ХНИЗ

Затраты	Курение	ИП алкоголя	ИП соли	НП ОФ	ПКМ	НФА	Ожирение	АГ
Прямые медицинские затраты, млн руб.	44 446,4	11 841,4	19 406,4	28 787,3	14 062,7	36 402,4	82 089,9	84 606,3
Выплаты пособий по инвалидности, млн руб.	1 686,3	267,9	309,7	1 074,7	284,8	1 480,3	2 308,2	1 540,3
Прямые затраты, всего, млн руб.	46 132,7	12 109,3	19 716,1	29 862,0	14 347,5	37 882,7	84 398,1	86 146,6
% прямых затрат в общей структуре ЭУ	10,9%	14,7%	12,3%	20,5%	17,2%	13,9%	13,9%	9,9%
Потери ВВП в связи с преждевременной смертностью, млн руб.	375 276,1	70 385,6	141 208,4	115 456,6	69 066,3	235 263,4	521 375,7	783 789,5
ЭУ, всего, млн руб.	421 408,8	82 494,9	160 924,5	145 318,6	83 413,9	273 146,1	605 773,8	869 936,0
ЭУ на душу населения, руб.	2 876,51	563,11	1 098,46	991,94	569,38	1 864,48	4134,97	5938,13

Примечание: ОФ — овощи и фрукты.

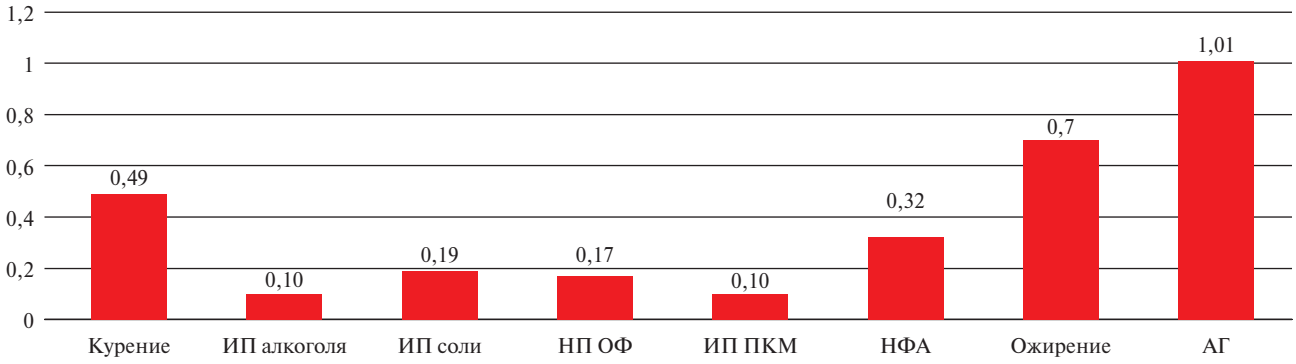


Рис. 1 ЭУ ФР в РФ в 2016г (% ВВП).
Примечание: ОФ — овощи и фрукты.

сти, с учетом коэффициентов занятости. Затем расчетное число неработающих инвалидов трудоспособного возраста умножено на чистую приведенную стоимость ВВП на душу населения.

Для статистического анализа использовали программу MS Excel 10.0 (Microsoft, США).

Результаты

На первом этапе проведен обзор крупных эпидемиологических исследований с целью выделения ОР заболеваемости и смертности от основных ХНИЗ, ассоциированных с ФР. На основании полученных результатов о распространенности ФР в российской популяции и ОР заболеваемости и смертности от ХНИЗ, ассоциированных с ФР, был рассчитан PAR ФР основных ХНИЗ (таблица 1). Курение ассоциировалось со всеми ХНИЗ, включенными в анализ, определяя 13% смертности от ССЗ, 19% смертности от ХОБЛ, 17% смертности от рака легкого и значительную долю смертности от других ЗНО, включенных в анализ. ИП алкоголя ассоциировалось с риском развития ССЗ, СД-2, ХОБЛ и некоторых из включенных в анализ ЗНО, в частности с раком поджелудочной железы и колоректальным раком. Алкоголь определил 4% вклад в смертность от ИБС и 4,4% — в смертность от рака поджелудочной железы. ИП соли ассоциировалось с высоким риском развития ССЗ, СД-2 и рака желудка. Вклад рассматриваемого ФР в смертность от инсульта составил 16,6%, СД-2 — 17,7%, от рака желудка — 7%. НП овощей и фруктов вследствие высокой распространенности в российской популяции определяет значимый вклад в заболеваемость и смертность от ЗНО желудочно-кишечного тракта (колоректальный рак — 22,2%, рак печени — 14,1%) и смертность от ССЗ (в частности, инсульт — 10%, ИБС ~5%). Ежедневное потребление ПКМ обусловливает 8,6% вклада в заболеваемость ИБС и 9% — СД-2. Среди ЗНО наибольшим оказался вклад этого ФР в заболеваемость и смертность от рака желудка (9,2%) и колоректального рака (3,9%). НФА ассоциировалась с большинством из анализируемых ХНИЗ, внося существенный вклад в заболеваемость ССЗ, СД-2, ХОБЛ и ЗНО различной локализации (рак желудка, рак почки, рак молочной железы). Ожирение ассоциировано с высоким риском СД-2, ССЗ, рядом ЗНО (колоректальный рак, рак печени, рак молочной железы), также внося значительный вклад в смертность от основных ХНИЗ (ССЗ — 22,9%, колоректальный рак — 21,1%, рак молочной железы — 24,1%). АГ как самостоятельный метаболический ФР ассоциирована с повышенным риском

ССЗ, СД-2, ХОБЛ и рака легкого. АГ обусловливает практически 60% вклада в смертность от инсульта.

В таблице 2 и рисунке 1 представлен ЭУ ФР, обусловленный их вкладом в развитие ХНИЗ. В структуре ЭУ каждого ФР превалируют непрямые потери над прямыми затратами. Наибольший ущерб от четырех основных ХНИЗ ассоциирован с АГ — 869, 9 млрд руб., что эквивалентно 1,01 % ВВП. Прямые затраты на АГ составили 86,1 млрд руб., косвенные затраты — 783,8 млрд руб. Следующими по размеру вклада в ЭУ от ХНИЗ оказались ущерб от ожирения — 605,8 млрд руб. (0,7% ВВП), курения >421,4 млрд руб. (0,49% ВВП) и НФА — 273,0 млрд руб. (0,32% ВВП). Вклад НРП, который представлен НП свежих овощей и фруктов, ИП соли и ПКМ, составил 0,17% ВВП (145,3 млрд руб.), 0,19% ВВП (160,9 млрд руб.) и 0,10% ВВП (83,4 млрд руб.), соответственно. Из всех анализируемых ФР наименьший вклад в суммарные затраты в связи с ХНИЗ определил ущерб от ИП алкоголя — 82,5 млрд руб. (0,1% ВВП).

Обсуждение

ФР определяют значительный вклад в развитие ХНИЗ [3]. В настоящем исследовании выполнен анализ вклада поведенческих и метаболических ФР в заболеваемость и смертность от основных ХНИЗ — ССЗ, СД-2, ХОБЛ и десяти локализаций ЗНО. Поведенческие ФР определяют развитие метаболических ФР, например, ожирение ассоциировано с питанием и НФА, то суммировать получившиеся PAR нельзя, но можно провести относительное сравнение вклада ФР в развитие того или иного ХНИЗ. Так, в заболеваемость ССЗ наибольший вклад вносят такие ФР, как АГ (30%) и ожирение (23%). Смертность от ССЗ в российской популяции определяется в наибольшей степени АГ (35%), ожирением (23%) и курением (13%). В смертность от ХОБЛ наибольший вклад вносит курение (19%). Заболеваемость СД-2 в большей степени определялась такими ФР, как ожирение (46%), НФА (24,8%) и АГ (18%). Наибольший вклад в заболеваемость и смертность рака легкого вносило курение — 25,3% и 17%, соответственно. Заболеваемость колоректальным раком в большей степени была определена НП овощей и фруктов (22%), ожирением (21%), и курением (10,7%), а смертность — НП овощей и фруктов (22%) и ожирением (21%).

В аналогичных исследованиях, выполненных в других странах, получены результаты, в целом сопоставимые с результатами настоящего исследования. В Великобритании на долю табакокурения приходится наибольшее количество рака, за которым следует ожирение, что составляет 15,1% и 6,3%, соответственно. >70% случаев рака, включая два из пяти наиболее распространенных типов рака (рак легкого и рак кожи), были связаны с поведенческими ФР [17]. Наибольший вклад в заболеваемость ССЗ в популяциях Ирана, США и Испании вносит АГ — 11,37%, 54% и 60%, соответственно [18].

ЭУ от ХНИЗ во всем мире оценивается от 60% до 75% мирового ВВП, и 30-60% всех ХНИЗ обусловлены поведенческими ФР [19]. Соответственно вклад ФР в ЭУ ХНИЗ является весомым.

В настоящем исследовании впервые по единой методологии проведена оценка ЭУ ФР по доле (вкладу) в заболеваемость и смертность основных ХНИЗ в РФ за 2016г.

Наибольшая величина ЭУ, ассоциированного с основными ХНИЗ, оказалась обусловлена таким ФР, как АГ, и составила 869,9 млрд руб. (5938,13 руб. на душу населения). Следующими по величине вклада в ущерб от ХНИЗ оказались ожирение и курение. ЭУ от ожирения в РФ за 2016г составил >605 млрд руб. (4134,97 руб. на душу населения), ЭУ от курения превысил 421,4 млрд руб. (2876,51 руб. на душу населения).

Согласно крупному канадскому исследованию по оценке ущерба пяти ФР за 2015г [5], ЭУ от избыточной массы тела был самым высоким, составив 2,7 млрд $ (34%), вторую позицию занимал ущерб от табакокурения — 2,1 млрд $ (27%), что совпадает с результатами настоящего исследования.

По данным литературного обзора 18 исследований, проведенных в Австралии за последние 10 лет, наиболее высокий ЭУ наблюдался от ожирения, он составил от 840 млн $ до 14,9 млрд $ за 1 год. Вторую позицию занимает табакокурение — 10,5 млрд $, наименьший ЭУ наблюдался от НРП, составив 561 млн $ в год [6], что также в целом совпадает с результатами представленного исследования.

В настоящем исследовании ЭУ отдельных компонентов НРП, таких как ИП соли, НП овощей и фруктов и потребление ПКМ составил 160 млрд руб., 145 млрд руб. и 83 млрд руб., соответственно. В некоторых исследованиях ущерб НРП оценивали по отдельным компонентам, таким как НП овощей и фруктов [6], а в других по интегральному индексу НРП [8]. Прямые медицинские расходы, связанные с ИП насыщенного жира, соли и добавленного сахара в Германии в 2008г составили 16,8 млрд евро, что эквивалентно 7% от общей стоимости лечения (254 млрд евро). Несбалансированное потребление насыщенных жирных кислот привело к потерям в размере 2,9 млрд евро, в основном из-за затрат на лечение СД-2, ожирения, ИБС, ХОБЛ [20]. Ежегодный ЭУ в результате НП овощей и фруктов составляет 4,39 млрд $ в Канаде [21]. По оценкам Cadilhac, et al., НП фруктов и овощей привело к расходам на здравоохранение в размере 243,5 млн $, производственным потерям в размере 75 млн $, 55 тыс. DALY и 5 тыс. смертей в Австралии [22, 23].

В настоящем исследовании ЭУ ИП алкоголя оказался относительно небольшим по сравнению

с другими ФР, т.к. распространенность пагубного потребления алкоголя оказалась невысокой, а в анализ включен только этот компонент ущерба алкоголя. В Австралии ущерб от ИП алкоголя составил от 1,1 до 6,8 млрд $, и был на четвертом месте после ожирения, табакокурения и НФА, в Канаде — 10,7 млрд $ и был на третьем месте после ожирения и курения.

В структуре ущерба всех ФР в РФ, ассоциированных с основными ХНИЗ, преобладали потери в связи с преждевременной смертностью, а доля прямых затрат была существенно ниже (от 9,9% для АГ до 20,5% для НП овощей и фруктов). В канадском исследовании прямые затраты также составляли меньшую долю ущерба по сравнению с непрямыми потерями, которые включали потери в связи с преждевременной смертностью, временной нетрудоспособностью и инвалидностью, как и в представленном исследовании, однако в целом доля прямых затрат была выше [5]. Суммировать полученные цифры ЭУ от анализируемых ФР ХНИЗ в РФ за 2016г нельзя, т.к. в анализ включены поведенческие и метаболические ФР, и первые вносят значимый вклад в развитие последних.

Полученные результаты исследования позволяют дать экономическое обоснование целесообразности внедрения мер популяционной профилактики, направленных на снижение ФР ХНИЗ, а следовательно, выделить приоритеты программ укрепления общественного здоровья и профилактики заболеваний в РФ.

Ограничения исследования

При анализе вклада ФР в заболеваемость и смертность от ССЗ, ХОБЛ, СД и ЗНО использовали ОР международных исследований, преимущественно метаанализов и крупных исследований на европейской популяции, т.к. крупных проспективных российских исследований достаточной продолжительности нет, что могло повлиять на точность расчета PAR. Необходимы отечественные проспективные исследования, которые позволят получить ОР для российской популяции.

Этот ущерб нельзя считать полным ущербом ФР, т.к. многие ФР ассоциированы с развитием и других заболеваний, травм и т.д., например, ИП алкоголя ассоциировано с дорожно-транспортными происшествиями, смертностью от внешних причин и др. Курение также вносит вклад в увеличение риска развития туберкулеза. Однако это не было целью настоящего исследования. Также не учтены возможные взаимодействия ФР (например, ИП соли и АГ), когда ущерб ИП соли частично включен в ущерб АГ, что не дает возможности рассматривать совокупный ущерб ФР, а только по отдельности, в сравнительном аспекте.

Заключение

Впервые проведена сравнительная оценка ЭУ ФР (курение, ИП алкоголя, соли, НП овощей и фруктов, потребление ПКМ, НФА, ожирение, АГ) за счет их вклада в развитие основных ХНИЗ в РФ. Оценка ЭУ ФР ХНИЗ позволит выделить приоритеты мер, направленных на укрепление общественного здоровья и обосновать эффективность профилактических мер, направленных на уменьшение воздействия конкретного ФР с целью существенного снижения риска развития ХНИЗ, а следовательно, и нагрузки на систему здравоохранения и экономику страны в целом.

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

Литература/References

1. Bloom DE, Cafiero ET, Jane-Lopis E, et al. The Global Economic Burden of Non-Communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011. http://www.weforum.org/EconomicsOfNCD (25 September 2019).
2. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO, 2015. ISBN: 978-92-4-156387-1.
3. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet online. 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
5. Krueger H, Rasali D, Fong D. The Economic Burden of Risk Factors in British Columbia, 2015. http://www.bccdc.ca/pop-public-health/Documents/economic_burden_five_risk_factors_BC_2015.pdf. (11 September 2019).
6. Crosland P, Ananthapavan J, Davison J. The economic cost of preventable disease in Australia: a systematic review of estimates and methods. Aust NZ J Public Health. 2019;43:484-95. doi:10.1111/1753-6405.12925.
7. Dobbs R, Sawers S, Thompson F, et al. Overcoming obesity: An initial economic analysis. Executive summary. Discussion paper, 2014. http://www.mckinsey.com/mgi (11 September 2019).
8. Candari C, Cylus J, Nolte E. Assessing the economic costs of unhealthy diets and low physical activity. An evidence review and proposed framework Health Policy Series, Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies. 2017;47. ISBN: 9789289050425.
9. Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2011;14(3):19-27. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. Профилактическая медицина. 2011;14(3):19-27.
10. Krysanova VS, Zhuravleva MV, Dralova OV, et al. The problem of obesity and overweight in the Russian Federation and its pharmacoeconomic assessment. Almanac of Clinical Medicine. 2015;1:36-41. (In Russ.) Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В. и др. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка. Альманах клинической медицины. 2015;1:36-41.
11. https://cyberleninka.ru/article/n/problema-ozhireniya-i-izbytochnoy-massy-tela-v-rossiyskoy-federatsii-i-ee-farmakoekonomicheskaya-otsenka (28 Сентября 2019).
12. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic damage associated with excess salt intake of Russian people in 2016. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):62-8. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-62-68.

13. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014;5:42-51. (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;5:42-51.
14. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. The nature of the nutrition of the adult population according to the epidemiological study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
15. Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YuA, 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. и др. Экономический ущерб 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
16. Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. Diabetes Mellit. 2016;19(6):518-27. (In Russ.) Дедов И. И., Концевая А. В., Шестакова М. В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2016;19(6):518-27.
17. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Balanova YuA, 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.
18. Brown K, Rumgay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. British Journal of Cancer. 2018;118:1130-41. doi:10.1038/s41416-018-0029-6.
19. Pirani N, Khiavi F. Population Attributable Fraction for Cardiovascular Diseases Risk Factors in Selected Countries: A comparative study. Mater Sociomed. 2017 Mar;29(1):35-9. doi:10.5455/msm.2017.29.35-39.
20. Woolf SH. A closer look at the economic argument for disease prevention. JAMA. 2009;301(5):536-8.
21. Meier T, Senftleben K, Deumelandt P, et al. Healthcare Costs Associated with an Adequate Intake of Sugars, Salt and Saturated Fat in Germany: A Health Econometrical Analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0135990. Published 2015 Sep 9. doi:10.1371/journal.pone.0135990.
22. Krueger H, Koot J, Andres E. The economic benefits of fruit and vegetable consumption in Canada. Can J Public Health. 2017 Jun 16;108(2):e152-e161. doi:10.17269/cjph.108.5721.
23. Cadilhac D, Magnus A, Cumming T, et al. The Health and Economic Benefits of Reducing Disease Risk Factors. Melbourne (AUST): Deakin University; 2009. https://www.vichealth.vic.gov.au/~/media/ResourceCentre/PublicationsandResources/Knowledge/Research%20Report_FINAL_July09.ashx (20 September 2019).
24. Cadilhac DA, Magnus A, Sheppard L, et al. The societal benefits of reducing six behavioural risk factors: An economic modelling study from Australia. BMC Public Health. 2011;(11):483. doi:10.1186/1471-2458-11-483.

Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью

Муратов А. А.[1], Кошукеева М. К.[2], Айтбаев К. А.[3], Майназарова Э. С.[3], Алымкулова А. Дж.[3], Исакова Ж. Т.[3]

[1]Международная высшая школа медицины. Бишкек; [2]Кыргызская государственная медицинская академия имени И. Ахунбаева. Бишкек; [3]НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызстан

Введение. Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) взрослых и клиническая значимость среди детей, особенно, имеющих наследственную отягощенность остаются недостаточно изученными.

Цель. Изучить частоту ФР ССЗ у школьников, имеющих наследственную отягощенность по ССЗ атеросклеротического генеза.

Материал и методы. Материалом исследования были 106 школьников в возрасте от 10 до 17 лет. Основную группу составили 55 школьников с наследственной отягощенностью по ССЗ и контрольную группу — 51 школьник без фактора наследственности. Исследование проводилось с помощью специально разработанной анкеты — опросника, включающей результаты анамнестических, клинических и лабораторных исследований. Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов определялись с помощью набора фирмы "Mindray" методом фотометрии на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E.

Результаты. Наследственная отягощенность по ССЗ имела место в 60% случаев по отцовской линии и 34,5% случаев — по материнской. Курение выявлено у 10,4%, гиподинамия — у 83,6% и тенденция к артериальной гипертензии — у 33% детей. Дислипидемия, как основной ФР развития ССЗ, выявлена у 63,6% детей с положительным семейным анамнезом.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ФР ССЗ взрослых широко распространены среди детей школьного возраста. Частота ФР у детей с наследственной отягощенностью выше, чем у школьников без положительного семейного анамнеза.

Ключевые слова: факторы риска, школьники, наследственность, дислипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/10-2019
Получена рецензия 06/11-2019
Принята к публикации 20/11-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Муратов А. А., Кошукеева М. К., Айтбаев К. А., Майназарова Э. С., Алымкулова А. Дж., Исакова Ж. Т. Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(1):2377. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2377

Cardiovascular risk factors in children with hereditary loading

Muratov A. A.[1], Koshukeyeva M. K.[2], Aitbaev K. A.[3], Mainazarova E. S.[3], Alymkulova A. J.[3], Isakova J. T.[3]

[1]International School of Medicine. Bishkek; [2]I. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek; [3]Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the M. Mirrahimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyzstan

Introduction. Cardiovascular risk factors (CVRF) in adults and their clinical significance among children, especially those with hereditary loading, remain poorly understood.

Aim. To study the prevalence of CVRF in schoolchildren with a family history of atherosclerosis-related cardiovascular disease.

Material and methods. The study included 106 schoolchildren aged 10 to 17 years. The main group consisted of children (n=55) with a family history of cardiovascular diseases (CVD) and the control group (n=51) — without hereditary loading. The study was conducted using a specially designed questionnaire, including medical history, clinical and laboratory data. Levels of total cholesterol, high density lipoproteins and triglycerides were determined with a Mindray kit using a photometric method on a BS-360E chemistry analyzer (Mindray).

Results. There was a 60% of paternal family history of CVD and 34,5% — of maternal. Smoking was detected in 10,4%, sedentary lifestyle — in 83,6%, and a tendency to hypertension — in 33% of children. Dyslipidemia, as the main CVRF, was observed in 63,6% of children with a positive family history.

Conclusion. The results of the study suggest that CVRF in adults is widespread among children. The prevalence of CVRF in children with family history of CVD is higher than in children with negative family history.

Key words: risk factors, schoolchildren, heredity, dyslipidemia.

Relationships and Activities: not.

Muratov A. A. ORCID: 0000-0003-1084-738X, Koshukeyeva M. K.* ORCID: 0000-0002-2385-7934, Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Mainazarova E. S. ORCID: 0000-0003-4397-8431, Alymkulova A. J. ORCID: 0000-0001-7355-1733, Isakova J. T. ORCID: 0000-0002-3681-6939.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: koshukeeva@gmail.com

Тел.: +9 (9655) 509-75-67, +9 (9677) 950-02-58

[Муратов А. А. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-1084-738X, Кошукеева М. К.* — аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-2385-7934, Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Майназарова Э. С. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4397-8431, Алымкулова А. Дж. — научный сотрудник, ORCID: 0000-0001-7355-1733, Исакова Ж. Т. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярной диагностики, ORCID: 0000-0002-3681-6939].

*Corresponding author: koshukeeva@gmail.com

Received: 13/10-2019
Revision Received: 06/11-2019
Accepted: 20/11-2019

For citation: Muratov A. A., Koshukeyeva M. K., Aitbaev K. A., Mainazarova E. S., Alymkulova A. J., Isakova J. T. Cardiovascular risk factors in children with hereditary loading. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2377. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2377. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДЛП — дислипопротеидемия/дислипидемия, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МТ — масса тела, ОН — отягощенная наследственность, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, NCEP — National Cholesterol Educational Program.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных причин смертности населения [1]. Ежегодно в мире вследствие ССЗ умирают >17 млн человек. При этом атеросклероз, который лежит в основе большинства ССЗ, начинает формироваться уже в детском и подростковом возрастах [2-5].

Известен целый ряд факторов риска (ФР) развития ССЗ среди взрослых, которые встречаются и в детском возрасте: пол, возраст, наследственная предрасположенность, гиподинамия, избыточная масса тела, психоэмоциональное напряжение, метаболические нарушения. Особое значение придается нарушениям в липопротеидном составе плазмы крови, получившим название дислипопротеидемий (ДЛП). Комбинация таких основных кардиоваскулярных ФР как отягощенная наследственность (ОН), гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), курение увеличивает частоту возникновения ССЗ в 3-10 раз [4].

С учетом вышеизложенного, важное научно-практическое значение приобретают вопросы, связанные с изучением различных аспектов основных ФР ССЗ среди детей и подростков и разработкой ранних и эффективных превентивных мер по противодействию развития ССЗ среди взрослых в будущем.

Целью представленного исследования было изучение частоты ФР ССЗ у школьников, имеющих ОН по ССЗ атеросклеротического генеза.

Материал и методы

Материалом для исследования являлись результаты анализа данных у 106 школьников в возрасте от 10 до 17 лет, отобранных по результатам одномоментного поперечного исследования 2905 школьников в 5 общеобразовательных организациях города Бишкек. Основную группу исследования составили 55 школьников с наследственной отягощенностью по ССЗ, которая была установлена в результате изучения семейного анамнеза по данным медицинской карты родителей. Для группы сравнения были отобраны 51 школьник аналогичного возраста из общего числа обследованных детей, у которых родители ССЗ не страдают. Среди них мальчиков было 51 (48%), девочек — 55 (51,8%). Средний возраст детей в основной группе был равен 14,73±0,27 лет и в контрольной группе — 13,20±0,35 лет.

Для изучения ФР ССЗ у детей использовали специально разработанную анкету — опросник, состоящий из 42 пунктов, включающих также результаты клинико-анамнестических и лабораторных исследований. Антропометрические исследования проводились общепринятым методом путем измерения основных показателей — массы тела (МТ), роста, окружности талии (ОТ). МТ оценивали при помощи стандартных таблиц соотношения линейного роста к МТ или индекса массы тела (ИМТ) для определенного возраста и пола. Избыточная МТ и ожирение определялись по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения при показателях +1-+2 SDS ИМТ и +2 и более SDS ИМТ, соответственно [6, 7].

Уровни общего холестерина (ХС) (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ) определялись с помощью набора фирмы “Mindray” методом фотометрии на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E.

ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) определяли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП). Оценка уровня ТГ проводилась согласно рекомендациям AHOY (the committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young) (2002) [4, 8].

Уровень ХС ЛВП считался как низкий при его концентрации <0,9 ммоль/л. Оценка содержания ОХС и ХС ЛНП проводилась в соответствии с критериями Национальной образовательной программы по холестерину NCEP (National Cholesterol Educational Program), основанных на процентильных распределениях ОХС и ХС ЛНП у детей и подростков, полученных в ходе широкомасштабных популяционных исследований для контроля ДЛП у детей и подростков [4, 8, 9] (таблица 1).

Индекс атерогенности, характеризующий атерогенную направленность липидного спектра крови, рассчитывали как отношение ХС ЛНП + ХС липопротеидов очень низкой плотности к ХС ЛВП, который в норме у детей не превышает 2,0 [10].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excell 2003 и SPSS 16.0. Статистическая обработка включала метод расчета первичных статистических показателей. Для определения уровня частот различных переменных был применен метод исследования частот. Достоверность различий показателей сравниваемых групп оценивалась при помощи параметрического критерия Стьюдента (t). Степень достоверности определялась на уровне значимости $p<0,05$.

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 все родители были ознакомлены с информацией об исследовании и получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

Критерии оценки липидного обмена у детей и подростков (NCEP, 2002)

Категория	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л
Желательная (<75-го перцентиля)	<4,40	<2,85
Погранично высокая (75-95-й перцентили)	4,40-5,15	2,85-3,35
Высокая (>95-го перцентиля	>5,20	>3,40

Таблица 2

Распределение времени школьников на компьютер, телевизор и смартфон

Показатели	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=51)	p
Количество часов в сут., проведенных за компьютером	1,742±0,52	2,200±0,45	>0,05
Количество часов в сут., проведенных за просмотром телевизора	1,962±0,31	1,750±0,26	>0,05
Количество часов в сут., затраченных на сотовый телефон	5,211±0,44	3,875±0,46	<0,05

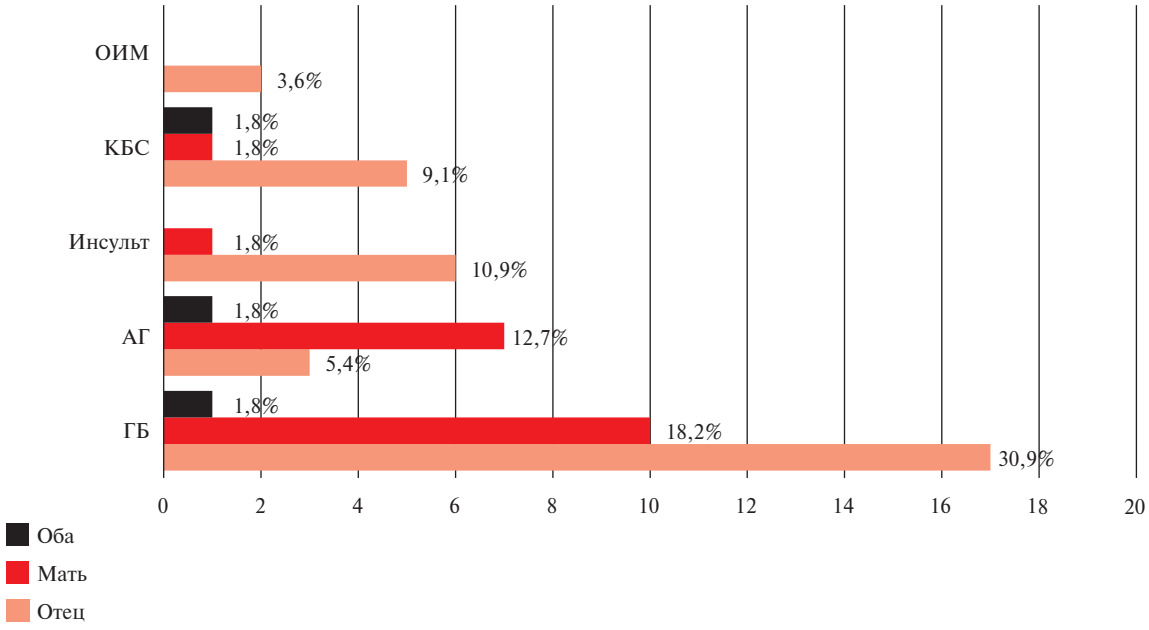


Рис. 1 ОН у школьников по ССЗ.
Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца.

Результаты и обсуждение

Основным ФР развития ССЗ атеросклеротического генеза является генетическая предрасположенность [11]. Фремингемское Исследование Сердца подтвердило факт, что ишемическая болезнь сердца — “семейное заболевание” и наличие ССЗ у родителей является независимым ФР для их детей. Наличие в анамнезе у близких родственников коронарогенных болезней сердца является предиктором субклинического атеросклероза, значительно увеличивает риск развития инфаркта миокарда [12, 13].

ОН по ССЗ в основной группе детей обнаружена по отцовской линии в 58,2% случаев и по материнской линии — 34,5% случаев (рисунок 1). Гипертоническая болезнь (ГБ) имела место у 50,1% родителей (17 отцов, 10 матерей и в 2 случаев — у обоих). У 16,3% родителей (5 отцов, 1 — мать, 3 — оба родителя) была диагностирована “коронарная болезнь сердца”.

19,9% родителей (3 отцов, 7 матерей, 1 — оба родителя) получают лечение по поводу симптоматической АГ, у которых диагноз “ГБ” еще не установлен. 2 (3,6%) отцов перенесли острый инфаркт миокарда. Инсульт был диагностирован у 12,7% родителей (6 отцов, 1 мать).

Как видно, среди родителей обследованных детей преобладают заболеваемости — ГБ и симптоматическая АГ, которые являются основным клиническим фактором, способствующим развитию коронарогенных патологий сердца. Следует отметить высокую частоту ССЗ среди отцов (59,9%), чем матерей (24,5%) и обоих (10,8%) родителей.

При изучении фактора наследственности по ССЗ у родственников II поколения (т.е. у прародителей), 60% родителей подтвердили наличие заболеваний сердца у их родителей, что также свидетельствует о важной роли семейного генетического фактора в развитии ССЗ.

Таблица 3

Показатели ИМТ у школьников

Категории ИМТ	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=51)	p
Пониженный	3 (5,5%)	0	<0,05
Нормальный	44 (80%)	46 (90,2%)	<0,05
Повышенный	8 (14,5%)	5 (9,8%)	<0,05

Таблица 4

Показатели АД у детей школьного возраста

Показатели	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=51)	p
Систолическое АД, правая рука	100,64±1,226	93,00±1,206	<0,01
Диастолическое АД, правая рука	61,60±1,056	59,41±0,985	<0,05
Систолическое АД, левая рука	99,51±1,165	93,51±1,119	<0,01
Диастолическое АД, левая рука	62,42±0,884	59,84±0,851	>0,05

Таблица 5

Показатели липидного обмена у детей школьного возраста

Показатели	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=51)	p
ОХС, ммоль/л	3,85±0,144	3,93±0,103	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,79±0,056	0,76±0,052	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	1,48±0,039	1,55±0,036	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,99±0,118	2,01±0,088	>0,05
Индекс атерогенности	1,59±0,075	1,56±0,068	>0,05

83,6% детей (46 из 55) основной группы были подвержены другому поведенческому ФР — малоподвижному образу жизни или гиподинамии, которая характеризовалась проведением значительного времени за компьютером, просмотром телевизора или смартфона (мессенджеры, социальные сети и т.д.) (таблица 2).

В среднем каждый школьник в основной группе являлся активным пользователем смартфона >5 ч в день, тогда как в контрольной группе ~3,5 ч.

Физическая активность детей оказывает существенное влияние на развитие ССЗ в последующем [14]. Недостаточная физическая активность является одним из основных ФР развития неинфекционных заболеваний, в т.ч. и ССЗ [7].

В настоящем исследовании выявлено, что 61,3% (65 из 106 детей) обследованных школьников не занимаются никакими видами спорта. Хотя по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, дети в возрасте 5-17 лет должны уделять физической активности (от умеренной до высокой интенсивности) не менее 60 мин/сут., 3 раза/нед. [15].

Лишь 41 ребенок (38,6%), включая 21 школьника из основной группы, регулярно и активно занимаются спортом. Самыми распространенными видами спорта были — футбол (12,3%), борьба (4,7%%) и бокс (3,8%). Продолжительность физической активности у этих детей составляла в среднем 6,75±0,87 ч/нед.

В результате крупномасштабных скрининговых исследований было установлено, что ИМТ на уровне 95-го перцентиля или выше является специфическим и чувствительным предиктором, когда присутствуют ⩾3 ФР ССЗ [16, 17]. Доказано, что каждое увеличение ИМТ на 5 кг/м^2 связано с 40% повышением смертности от ССЗ [18].

В представленном исследовании у 14,5% (n=8) детей основной группы и 9,8% (n=5) контрольной группы выявлен повышенный показатель ИМТ (таблица 3). Среднее значение ИМТ у подростков основной группы составило 20,38±0,40 кг/м^2, что было статистически значимо выше, чем у подростков контрольной группы — 19,15±0,38 кг/м^2 (p<0,05).

Средние величины ОТ в основной группе составили 69,53±0,98 см vs 67,08±1,19 см в контрольной группе (p>0,05). По мнению Е. В. Павловской и др. (2013), высокие значения ОТ свидетельствуют не только о наличии абдоминального ожирения, но и служат дополнительными маркерами риска ССЗ [19]. У детей и подростков абдоминальное ожирение может быть диагностировано при значениях ОТ >90-го перцентиля [6]. Абдоминальное ожирение было выявлено лишь у 1 подростка основной группы.

Курение, как поведенческий кардиоваскулярный ФР, выявлено у 11 (10,4%) школьников. При этом 7 (12,7%) детей основной группы имели факт курения хотя бы 1 раз, а 2 (3,6%) продолжают курить.

Таблица 6

Частота нарушений липидного обмена среди школьников

Уровни липидов		Основная (n=55)	Контрольная (n=51)	p
ОХС	Желательные, <75 перцентиля	43 (78,2%)	41 (80,4%)	>0,05
	Пограничо высокие, 75-95 перцентили	8 (14,5%)	8 (15,7%)	>0,05
	Высокие, >95 перцентиля	4 (7,3%)	2 (3,9%)	<0,05
ХС ТГ	Желательные, <75 перцентиля	42 (76,4%)	40 (78,4%)	>0,05
	Пограничо высокие, 75-95 перцентили	8 (14,5%)	9 (17,7%)	>0,05
	Высокие, >95 перцентиля	5 (9,1%)	2 (3,9%)	<0,05
ХС ЛНП	Желательные, <75 перцентиля	55 (100%)	51 (100%)	>0,05
	Пограничо высокие, 75-95 перцентили	-	-	
ХС ЛВП	Оптимальные, 50-75 перцентиля	45 (81,8%)	44 (86,3%)	>0,05
	Пограничо низкие, 25-50 перцентили	10 (18,2%)	7 (13,7%)	<0,05

В контрольной группе факт курения выявлен в 4 (7,8%) случаях. Курение у подростков как ФР ССЗ приводит к функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы, способствует развитию дисфункции миокарда и повышению артериального давления (АД) [20].

Тенденция к АГ у детей с ОН является фактором, увеличивающим риск развития ССЗ в последующем [21]. Повышенное АД было выявлено у 22 (20,7%) детей основной группы и у 13 (12,2%) в контрольной группе. У школьников с ОН по ССЗ были выявлены относительно высокие величины АД (таблица 4). Как видно, средние значения систолического и диастолического АД как на правой, так и левой руке, которые вычислялись на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 мин, у подростков основной группы были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Повышенный риск развития ССЗ и раннего атеросклеротического поражения сосудов в подростковом и молодом возрастах тесно связан с детским ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов, а также АГ [4, 12, 22, 23]. По данным Александрова А.А. и др. (2019), у мальчиков с ОН по ССЗ риск развития субклинического атеросклероза в 2,7 раза выше, чем у детей без фактора наследственности [21]. Тем не менее, по результатам настоящего исследования показатели липидного обмена у детей с наличием ОН по ССЗ не имели статистически достоверного различия от таковых у детей контрольной группы (таблица 5).

Однако анализ результатов лабораторных исследований по установленным критериям NCEP у детей и подростков [8, 14] показывает наличие некоторых нарушений липидного обмена (таблица 6).

Как видно, гиперхолестеринемия выявлена у 12 (21,8%) школьников основной группы и 10 (19,6%) из контрольной группы. Триглицеридемия обнаружена у 13 (23,6%) школьников основной группы и у 11 (21,6%) контрольной группы. Показатели ХС ЛВП были пограничо низкими у 10 (18,2%) школьников в основной и у 7 (13,7%) детей в контрольной группе.

Таким образом, ДЛП (отклонения показателей липидного обмена) выявлена у 59,4% обследованных детей. Следует отметить, что количество детей с показателями ОХС и ХС ТГ >95 перцентиля (высокие значения), а также пограничо низкими значениями ХС ЛВП в основной группе составило 63,6% случаев, что больше, чем в контрольной группе, где ДЛП были выявлены в 54,9% случаев. Результаты настоящего исследования близки с данными исследования [3] (2001).

Эти результаты свидетельствуют о необходимости проведения целенаправленных исследований липидного спектра у детей, особенно у тех, которые имеют ОН по развитию ССЗ [24, 25]. Тем не менее, единого мнения о необходимости проведения скрининговых исследований липидного обмена у детей не существует [2, 25].

Заключение

Результаты исследования показывают, что ФР развития ССЗ у взрослых достаточно широко распространены и среди детского контингента населения. При этом дети, имеющие ОН по коронарогенным заболеваниям сердца, имеют повышенный риск развития ССЗ. Об этом свидетельствуют факты преобладания курения, избыточной МТ, малоподвижного образа жизни, тенденции к АГ и ДЛП, частота которых выше среди детей с ОН по ССЗ. В связи с этим возникает необходимость разработки специальных профилактических программ для этого контингента детей, начиная со школьного возраста.

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

Литература/References

1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Edited by: Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization, Geneva, 2013. ISBN: 978-92-4-156437-3.
2. Bloetzer C, Bovet P, Suris J-C, et al. Screening for cardiovascular disease risk factors beginning in childhood. Public Health Rev. 2015;36:9. doi:10.1186/s40985-015-0011-2.
3. Muratova VN, Islam SS, Demerath EW, et al. Cholesterol screening among children and their parents. Prev Med. 2001 Jul;33(1):1-6. doi:10.1006/pmed.2001.0855.
4. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian Recommendations. Edited by: Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kisliak OA, et al. Scientific and practical J. 2012;9(1):99-140. (In Russ.) Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детстве и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Под редакцией: Александрова А. А., Бубновой М. Г., Кисляк О. А. и др. Научно-практический журнал. 2012;9(1):99-140.
5. Global recommendation on physical activity for health. World Health Organization, Geneva, 2010. ISBN: 978-92-4-159-997-9.
6. World Health Organization. BMI by age (5-19 years). 2007. https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ (2007).
7. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. Pediatr Diabetes. 2007;8(5):299-306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
8. Christine LW, Laura LH, Stephen RD, et al. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. July 2, 2002. doi:10.1161/01.CIR.0000019555.61092.9E.
9. Palmeira ÁC, Leal AA de F, Ramos DN de N, et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2013;31(4):531-7. doi:10.1590/S0103-05822013000400017.
10. Startseva AI, Scherbakova MYu, Pogoda TV. Risk factors of atherosclerosis. Pediatrics. 2005;3:93-5. (In Russ.) Старцева А. И., Щербакова М. Ю., Погода Т. В. Факторы риска атеросклероза. Педиатрия. 2005;3:93-5.
11. Had A, Aki SH, Oneil GB, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. Eur Heart J. 2016;37:3267-78. doi:10.1093/eurheartj/ehw450.
12. Kulikov VA. Fremingem Heart Research: 65 years of studying the causes of atherosclerosis. Vestnik VGMU. 2012;11(2):16-23. (In Russ.) Куликов В. А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012;11(2):16-23.
13. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373:1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
14. Andersen LB, Riddoch C, Kriemler S, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in children. British Journal of Sport Medicine. 2011;45(Issue 11). doi:10.1186/s12889-016-2708-7.
15. Physical activity and health in Europe: evidence for action. Edited by Nick C, Sonja K, Francesca R. World Health Organization Regional Office for Europe, Denmark, 2006. ISBN: 92-890-4387-3.
16. Ice CL, Cottrell L, Neal WA. Body mass index as a surrogate measure of cardiovascular risk factor clustering in fifth-grade children: results from the coronary artery risk detection in the Appalachian Communities Project. Int J Pediatr Obes. 2009;4(4):316-24. doi:10.3109/17477160802596197.
17. Ice CL, Murphy E, Cottrell LN, et al. Morbidly obese diagnosis as an indicator of cardiovascular disease risk in children: results from the CARDIAC Project. Int J Pediatr Obes. 2011;6(2):113-9. doi:10.2174/157340051466618011709365 2.
18. Qayum O, Alshami N, Ibezim CF, et al. Lipoprotein (a): Examination of Cardiovascular Risk in a Pediatric Referral Population. Pediatr Cardiol. 2018;39(8):1540-6. doi:10.1007/s00246-018-1927-3.
19. Pavlovskaya EV, Kaganov BS, Strokova TV. Obesity in children and adolescents — pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, principles of treatment. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. March/April 2013;3(2):67-79. (In Russ.) Павловская Е. В., Каганов Б. С., Строкова Т. В. Ожирение у детей и подростков — патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Март/Апрель 2013;3(2):67-79.
20. Yavnaya IK. Influence of tobacco smoking on vascular endothelium and microcirculation. Far Eastern Medical J. 2012;136-9. (In Russ.) Явная И. К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. Дальневосточный медицинский журнал. 2012;136-9.
21. Alexandrov AA, Leontieva IV, Rozanov VB, et al. Influence of burdened heredity on cardiovascular diseases on the levels and outcomes of risk factors in children: results of 32-year prospective observation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;3:37-43. (In Russ.) Александров А. А., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. и др. Влияние отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям на уровни и исходы факторов риска у детей: результаты 32-летнего проспективного наблюдения. Профилактическая медицина. 2019;3:37-43. doi:10.17116/profmed20192203137.
22. Al-Shorman A, Al-Domi H, Faqih A. Markers of subclinical atherosclerosis in school-children with obesity and metabolic syndrome. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14446. doi:10.4414/smw.2017.14446.
23. Flynn SE, Gurm R, DuRussel-Weston J, et al. High-density lipoprotein cholesterol levels in middle-school children: association with cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors. Pediatr Cardiol. 2014;35(3):507-13. doi:10.1007/s00246-013-0814-1.
24. Kelishadi R, Zadegan NS, Naderi GA, et al. Atherosclerosis risk factors in children and adolescents with or without family history of premature coronary artery disease. Med Sci Monit. 2002;8(6):CR425-9. PMID: 12070433.
25. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. Arch Dis Child. 2012 Mar;97(3):272-6. doi:10.1136/archdischild-2011-300081.

Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М)

Загребельный А. В.[1], Лукина Ю. В.[1], Кутишенко Н. П.[1], Лукьянов М. М.[1], Дмитриева Н. А.[1], Воронина В. П.[1], Окшина Е. Ю.[1], Лерман О. В.[1], Благодатских С. В.[1], Некошнова Е. С.[1], Будаева И. В.[1], Бойцов С. А.[2], Драпкина О. М.[1], Марцевич С. Ю.[1] от имени рабочей группы РЕГИОН-М#

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить основные факторы, согласно данным анамнеза, ассоциированные с госпитальной летальностью больных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы. В исследовании использованы результаты госпитальной ретроспективной части регистра РЕГИОН-М, в который включались все пациенты, госпитализированные в одну из городских клинических больниц г. Москвы в период с 1.01.2012г по 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт и транзиторная ишемическая атака. Проведен анализ наличия информации в историях болезни у больных, умерших на госпитальном этапе и выписанных из стационара, по оцениваемым показателям: факторам риска (ФР), социально-демографическим факторам, сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям в анамнезе. Были выбраны факторы, зарегистрированные на момент поступления пациентов в стационар, и изучена статистическая значимость их частоты от случаев смерти больных с последующим построением модели множественной логистической регрессии. Определена комбинация факторов, статистически значимо ассоциированных с госпитальной летальностью.

Результаты. В регистр РЕГИОН-М были включены 900 пациентов: 365 (40,6%) мужчин и 535 (59,4%) женщин. В стационаре умерли 216 (24,0%) больных. При оценке наличия информации по ФР, отмечено, что частота указания в истории болезни данных о курении составляла 54,3%, о наследственности — 1,1%, об уровне образования — 8,6%, об употреблении алкоголя — 7,4, об инвалидности — 79,1%, о гиперхолестеринемии — 6,4%. При этом отмечено, что видимая зависимость полноты сбора информации по перечисленным ФР у умерших и выписанных пациентов отсутствовала. Такие ФР, как пол, возраст, исход заболевания, обязательные к заполнению, у всех пациентов отмечены в истории болезни. При проведении одномерного анализа факторов, частота наличия которых статистически значимо ассоциирована со смертью больных, определены возраст и наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), тромбозы вен, и/или сопутствующих заболеваний: сахарный диабет (СД), анемии. При их включении в модель множественной логистической регрессии определены факторы, наличие которых ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности. Такими факторами оказались возраст, наличие в анамнезе ИБС, ФП, СД, тромбозов вен.

Заключение. Врачи стационаров уделяют недостаточное внимание регистрации ФР сердечно-сосудистых заболеваний и социально-демографических показателей у больных ОНМК, независимо от тяжести состояния пациента и исхода. Госпитальная летальность ассоциирована с возрастом, наличием в анамнезе ИБС, ФП, СД, тромбозов вен.

Ключевые слова: мозговой инсульт, регистр, факторы риска, госпитальная летальность.

Отношения и деятельность: о конфликте интересов не заявляется.

Финансирование. Для проведения исследования был выделен научный грант компанией "Пфайзер", которая никаким образом не влияла на проведение исследования, на анализ результатов и сделанные в исследовании выводы.

#Рабочая группа регистра РЕГИОН-М: Акимова А. В., Арутюнов Г. П., Белова Е. Н., Благодатских С. В., Бойцов С. А., Будаева И. В., Вернохаева А. Н., Висков Р. В, Воронина В. П., Гладилкина М. П., Деев А. Д., Дмитриева Н. А., Драпкина О. М., Загребельный А. В., Квитивадзе Г. К, Кудряшов Е. Н., Кокарева И. В., Кудряшов Е. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Матвеева А. Д., Мацкевич Л. А., Митичкин А. Е., Никитина Г. И., Некошнова Е. С., Овсепян М. А., Окшина Е. Ю., Паламарчук В. Н., Парсаданян Н. Э., Порезанова М. В., Стаховская Л. В., Столбоушкина Е. А., Хапаева М. А., Чернышова М. И., Шамалов Н. А.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azagrebelny@mail.ru, azagrebelny@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 608-38-39, +7 (499) 553-66-39

[Загребельный А. В.* — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Благодатских С. В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID:0000-0001-8445-0153, Никошнова Е. С. — лаборант-исследователь отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0294-9618, Будаева И. В. — лаборант-исследователь отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-4789-5863, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-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, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

Поступила 30/12-2019
Рецензия получена 20/01-2020
Принята к публикации 27/01-2020

BY 4.0

Для цитирования: Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Воронина В. П., Окшина Е. Ю., Лерман О. В., Благодатских С. В., Некошнова Е. С., Будаева И. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы РЕГИОН-М. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2443. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443

Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register)

Zagrebelny A. V.[1], Lukina Yu. V.[1], Kutishenko N. P.[1], Lukyanov M. M.[1], Dmitrieva N. A.[1], Voronina V. P.[1], Okshina E. Yu.[1], Lerman O. V.[1], Blagodatskikh S. V.[1], Nekoshnova E. S.[1], Budaeva I. V.[1], Boytsov S. A.[2], Drapkina O. M.[1], Martsevich S. Yu.[1] on behalf of the REGION-M[#] workgroup
[1]National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; [2]National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To determine the main factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident based on the medical history data.
Material and methods. The study used the data of retrospective hospital part of the REGION-M register, which included all patients hospitalized in one Moscow city clinical hospital from January 1, 2012 to March 30, 2017 with stroke and transient ischemic attack. We analyzed the presence of following parameters' information in case histories of patients who died in hospital and those who were discharged: risk factors (RF), socio-demographic factors, history of cardiovascular and concomitant diseases. The association of factors recorded at hospital admission with mortality rate was studied, and multivariate logistic regression was constructed**.** A combination of factors significantly associated with in-hospital mortality was determined.
Results. Of 900 patients (365 (40,6%) men and 535 (59,4%) women) included in the REGION-M register, 216 (24,0%) died in the hospital. Assessment of the RF information presence showed that the smoking data was disclosed in 54,3% of case histories, family history — 1,1%, education level — 8,6%, alcohol consumption — 7,4%, disability — 79,1%, hypercholesterolemia — 6,4%. However, there were no significant differences on the completeness of the data collection on the listed RF between deceased and discharged patients. Factors such as gender, age, and outcome were described in all case histories. Univariate analysis of factors significantly associated with patients' mortality marked out age and history of cardiovascular diseases (coronary artery disease (CAD), atrial fibrillation (AF), venous thrombosis) and/or concomitant diseases (diabetes, anemia). Multivariate logistic regression identified factors associated with increased in-hospital mortality as follows: CAD, AF, diabetes, venous thrombosis.
Conclusion. Hospital-based physicians pay little attention to the recording of cardiovascular RF and socio-demographic parameters in patients with stroke, regardless of the condition severity and outcome. In-hospital mortality is associated with age, CAD, AF, diabetes, and venous thrombosis.
Key words: stroke, register, risk factors, in-hospital mortality.

Relationships and activities: not.

Funding. The study was financially supported by a Pfizer grant, which did not affect the study management, analysis of the results and conclusions made.

[#]Region-M register workgroup: Akimova A. V., Arutyunov G. P., Belova E. N., Blagodatskikh S. V., Boytsov S. A., Budaeva I. V., Vernokhaeva A. N., Viskov R. V., Voronina V. P., Gladilkina M. P., Deev A. D., Dmitrieva N. A., Drapkina O. M., Zagrebelny A. V., Kvitivadze G. K., Kudryashov E. N.., Kokareva I. V., Kudryashov E. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Matveeva A. D., Matskevich L. A., Mitichkin A. E., Nikitina G. I., Nekoshnova E. S., Ovsepyan M. A., Okshina E. Yu., Palamarchuk V. N., Parsadanyan N. E., Porezanova M. V., Stakhovskaya L. V., Stolboushkina E. A., Hapaeva M. A., Chernyshova M. I., Shamalov N. A.

Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Blagodatskikh S. V. ORCID:0000-0001-8445-0153, Nekoshnova E. S. ORCID: 0000-0003-0294-9618, Budaeva I. V. ORCID:0000-0002-4789-5863, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Corresponding author:
azagrebelny@mail.ru, azagrebelny@gnicpm.ru

Received: 30/12-2019
Revision Received: 29/01-2020
Accepted: 27/01-2020

For citation: Zagrebelny A. V., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Lukyanov M. M., Dmitrieva N. A., Voronina V. P., Okshina E. Yu., Lerman O. V., Blagodatskikh S. V., Nekoshnova E. S., Budaeva I. V., Boytsov S. A., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. on behalf of the REGION-M workgroup. Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2443. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда, РЕГИОН-М — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в Московский стационар.

Введение

Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений уже несколько десятилетий мозговой инсульт (МИ) является одной из ведущих причин в структуре смерти взрослого населения многих стран [1].

Для исследования клинико-демографических характеристик пациентов, перенесших МИ, его

факторов риска (ФР) и факторов, влияющих на течение МИ, развитие осложнений, смерти, для оценки качества лечения на различных этапах ведения больных, в настоящее время широко используются регистры.

Регистр — вид наблюдательного исследования, выполняемого в соответствии с определенными правилами включения пациентов, сбора, хранения и обработки данных, помогающий в решении целого ряда научно-практических задач современного здравоохранения [2, 3]. Одним из наиболее крупных регистров МИ на сегодняшний день является, международная программа Get With The Guidelines-Stroke (GWTG-Stroke) организованная в 2003г при участии The American Heart Association/American Stroke Association, в которую уже к 2016г были включены >4 млн пациентов с МИ [4, 5]. В различных регионах Российской Федерации также ведутся регистры пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [6-9]. Однако далеко не во всех регистрах оценивалась прогностическая значимость разных факторов, а также редко проводилось длительное проспективное наблюдение. Чаще в регистрах проводили исследование значимости различных факторов на развитие ОНМК.

Следует подчеркнуть, что смертность при МИ крайне высока как в острый период заболевания, так и в отдаленном периоде наблюдении больных. По данным российских регистров госпитальная летальность при МИ составляет ⩾~20%, в зарубежных регистрах этот показатель варьирует от 5% до 16%, причем за последние годы отмечается снижение госпитальной летальности при МИ [10, 11]. В течение первого года после перенесенного ОНМК умирает почти каждый второй больной, а через 5-8 лет летальность по разным данным достигает 60-80% [12-14]. Несмотря на стабильно высокую летальность, значимость различных факторов, оказывающих влияние на риск смерти таких больных, может меняться на разных этапах течения заболевания и различаться в разных регионах.

Цель исследования — определение основных факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью пациентов с МИ, в рамках ретроспективной (госпитальной) части регистра МИ “РЕГИОН-М” (**РЕГИ**стр больных, перенесших **О**строе **Н**арушение мозгового кровообращения и госпитализированных в **М**осковский стационар), проведенного в московском регионе, и являющегося частью регистра РЕГИОН (**РЕГИ**стр больных, перенесших **О**строе **Н**арушение мозгового кровообращения) [15].

Материал и методы

Схема и протокол исследования РЕГИОН, проводившегося в городах Москва и Рязань, были подробно освещены в публикациях, представленных ранее [15, 16].

Регистр РЕГИОН-М, проводившийся в Москве, состоял из 2 этапов наблюдения пациентов: ретроспективного госпитального и проспективного поликлинического.

В этой статье анализируются результаты госпитальной ретроспективной части регистра РЕГИОН-М, в который включались все пациенты, госпитализированные в городскую клиническую больницу имени И. М. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 01.01.2012г по 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК — МИ и транзиторная ишемическая атака (ТИА), проживающие в г. Москва по адресу, соответствующему прикреплению к городской поликлинике № 64 и двум ее филиалам (городские поликлиники № 122 и № 18). Больные, выписанные из стационара, были включены во вторую — проспективную, поликлиническую часть регистра.

Протокол регистра был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” (НМИЦ ПМ) Минздрава России.

Показатели из историй болезни госпитализированных больных вносились в специально разработанную карту обученными и прошедшими инструктаж сотрудниками стационара и отдела профилактической фармакотерапии НМИЦ ПМ.

Главное внимание было уделено анализу анамнестических факторов: их наличию в истории болезни, оценке их связи с показателями летальности. Карта регистра содержала паспортные данные пациента, сведения о начале заболевания и особенностях госпитализации: путь госпитализации, диагноз при поступлении, временные показатели по обращению за медицинской помощью и поступлению в стационар, объем оказания медицинской помощи и проводимая во время госпитализации терапия; данные об объективных и лабораторно-инструментальных исследованиях. Большой раздел карты был посвящен сбору информации об имеющихся на момент госпитализации ССЗ, их факторах риска (ФР), осложнениях, перенесенных оперативных вмешательствах, сведениях о сопутствующих заболеваниях. Специальный раздел карты был посвящен информации о результатах диагностического обследования пациента, выполненного в стационаре. Собирали данные о лекарственной терапии, принимаемой больным на догоспитальном этапе, в стационаре и рекомендованной пациенту при выписке; сведения о выполненных во время госпитализации оперативных вмешательствах. Вся информация была получена из истории болезни.

Особенностью ретроспективного регистра является отсутствие возможности уточнения сведений. Однако авторы считали, что отсутствие информации о конкретном заболевании — это одно, а отсутствие данных о факторе риска (ФР) — это другое. Поэтому если в истории болезни не было сведений о ранее перенесенных ССЗ и сопутствующих заболеваниях (упоминание их в диагнозе или при описании анамнеза), эти заболевания считали отсутствующими. Если же в истории болезни не было сведений о каком-либо ФР, то считали, что информация о нем отсутствует (“Нет данных”).

Сведения из карт регистра вносились в специально разработанную электронную базу данных.

Был проведен анализ полученных показателей пациентов, умерших в больнице и выписанных из стационара.

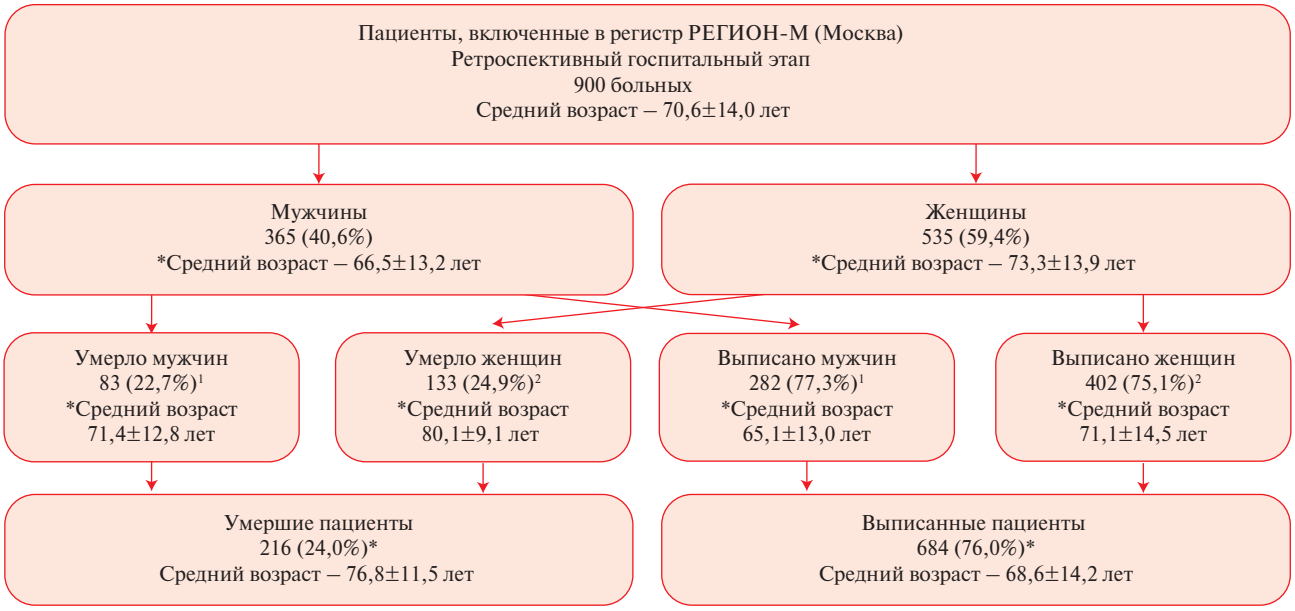


Рис. 1 Общая характеристика пациентов.
Примечание: * — p<0,001, [1] и [2] — указание групп % состава и сравнения достоверности различия среднего возраста по полу.

Таблица 1

Частота отражения в истории болезни гендерно-возрастной информации и анамнестических данных (n=900)

Показатель	Живые (n=684)	Умершие (n=216)	Всего (n=900)
Пол	684 (100%)	216 (100%)	900 (100%)
Возраст	684 (100%)	216 (100%)	900 (100%)
Наличие данных о курении	394 (57,6%)	95 (44,0%)	489 (54,3%)
Отягощенная наследственность по ССЗ	7 (1,0%)	3 (1,4%)	10 (1,1%)
Уровень образования	56 (8,2%)	21 (9,7%)	77 (8,6%)
Гиперхолестеринемия	53 (7,7%)	5 (2,3%)	58 (6,4%)
Информация об употреблении алкоголя	52 (7,6%)	15 (6,9%)	67 (7,4%)
Инвалидность	552 (80,7%)	160 (74,1%)	712 (79,1%)

Однако в представленной статье для анализа были выбраны факторы, зарегистрированные на догоспитальном этапе (на момент поступления пациентов в стационар) и изучена статистическая значимость их частоты от случаев смерти больных с последующим построением модели множественной логистической регрессии.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США) в несколько этапов.

На первом этапе с помощью методов описательной статистики были представлены основные характеристики пациентов, включенных в регистр, в т.ч., в изучаемых группах исследования: умерших на госпитальном этапе больных и выписанных из стационара пациентов. Были определены абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, проведен анализ количественных показателей на нормальность распределения, средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных количественных показателей, медианы и межквартильный размах — при отличном от нормального распределении количественных данных.

На втором этапе была выполнена оценка полноты сбора данных по оцениваемым показателям. В случае если частота регистрации изучаемого признака составляла <80%, он не включался в дальнейший анализ, т.к. это могло привести к ложным результатам.

На третьем этапе, с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности 2 • 2) были определены факторы, значимо ассоциированные с госпитальной летальностью.

На четвертом этапе статистической обработки результатов было выполнено построение модели логистической регрессии с определением комбинации факторов с коррекцией по полу и возрасту, оказывающих значимое влияние на госпитальную летальность. Данные представлены в виде отношения шансов с 95% достоверным интервалом.

Результаты

В РЕГИОН-М были включены 900 пациентов, перенесших ОНМК: 365 (40,6%) мужчин и 535 (59,4%) женщин. Средний возраст пациентов составлял 70,6±14,0 лет: возраст женщин был значимо больше, чем мужчин: 73,3±13,9 vs 66,5±13,2 лет (p<0,001) (рисунок 1). В стационаре умерли 216

Таблица 2

Информация о ССЗ

ССЗ	Всего (% от n=900)	Умершие n=216 (% **)	Выписанные n=684 (% ***)	p (χ^2 по Пирсону)
Мозговой инсульт	216 (25,7%)	59 (27,3%)	157 (23,0%)	0,191
ТИА	21 (2,5%)	3 (1,4%)	18 (2,6%)	0,292*
ИБС	517 (57,4%)	166 (76,9%)	351 (51,3%)	<0,0001
ИМ — однократно	177 (19,7%)	58 (26,9%)	119 (17,4%)	0,002
ИМ ⩾2 раза	20 (2,2%)	6 (2,8%)	14 (2,0%)	0,525*
ХСН	164 (18,2%)	39 (18,1%)	125 (18,3%)	0,942
АГ	856 (95,1%)	209 (96,8%)	647 (94,6%)	0,406
ФП	268 (29,8%)	94 (43,5%)	174 (25,4%)	<0,0001
Порок сердца	27 (3,0%)	11 (5,1%)	16 (2,3%)	0,075
Наличие тромбозов	31 (3,4%)	16 (7,4%)	15 (2,2%)	<0,0001

Примечание: * — использовался точный критерий Фишера, ** — % от умерших больных, *** — % от выписанных больных.

Таблица 3

Информация о сопутствующих заболеваниях в анамнезе

Сопутствующее заболевание	Всего (% от n=900)	Умершие n=216 (% **)	Выписанные n=684 (% ***)	p (χ^2 по Пирсону)
НТГ	81 (9,0%)	14 (6,5%)	67 (9,8%)	0,138
СД	181 (20,1%)	60 (27,8%)	121 (17,7%)	0,001
Анемия	74 (8,2%)	28 (13,0%)	46 (6,7%)	0,004
Ожирение	193 (21,4%)	43 (19,9%)	150 (21,9%)	0,528
Онкология	90 (10,0%)	26 (12,0%)	64 (9,4%)	0,252
Хронические болезни почек	80 (8,9%)	21 (9,7%)	59 (8,6%)	0,744
Массивные кровотечения	3 (0,3%)	1 (0,5%)	2 (0,3%)	0,705*
Хронические болезни легких	120 (13,3%)	30 (13,9%)	90 (13,2%)	0,783

Примечание: * — использовался точный критерий Фишера, ** — % от умерших больных, *** — % от выписанных больных.

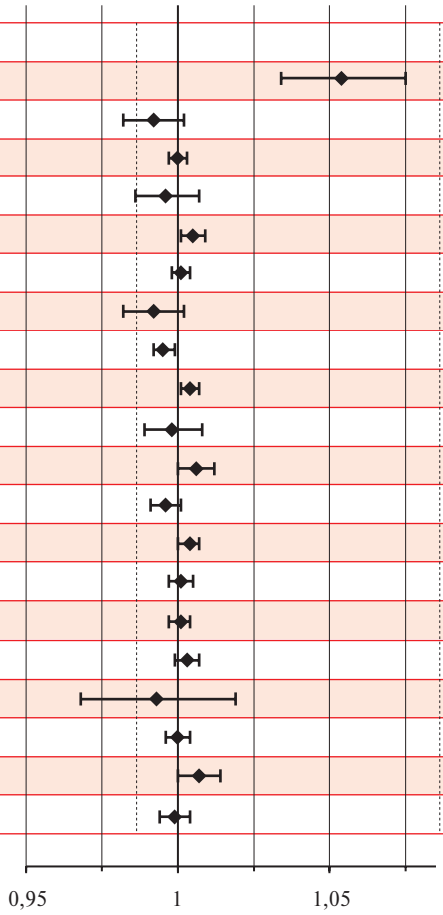
(24,0%) больных, а 684 (76,0%) пациента были выписаны.

Средний возраст умерших пациентов составил 76,8±11,5 лет, выписанных из стационара — 68,6±14,2 лет (p<0,001). Среди больных с летальным исходом было 133 (24,9%) женщины и 83 (22,7%) мужчины, средний возраст которых составлял 80,1±9,1 лет у женщин и 71,4±12,8 лет у мужчин (p<0,001). Среди выписавшихся пациентов из стационара были 402 (75,1%) женщины и 282 мужчины (77,3%) среднего возраста 71,1±14,5 лет и 65,1±13,0 лет, соответственно (p<0,001) (рисунок 1).

Показатели о полноте информации в историях болезней по наличию у пациентов ФР ССЗ и социально-демографических факторов представлены в таблице 1 — второй этап статистической обработки данных. Указание на пол и возраст были у всех больных, статус курения отмечен у 489 (54,3%) пациентов, из них курили только 104 больных (21,3% от группы с известным статусом по курению) и не курили — 385. Наличие информации в истории болезни об инвалидности было у 79,1% больных, о гиперхолестеринемии у 58 (6,4%) больных, об употреблении алкоголя — у 67 (7,4%) пациентов, о наследственности — у 10 (1,1%) пациентов. Важно отметить, что частота регистрации изучаемых факторов практически не отличалась у умерших и выживших пациентов (таблица 1).

В связи с тем, что частота изучаемых факторов была полной только по полу и возрасту, а указание на наличие остальных показателей не превышало 80%, в дальнейший анализ по изучению ассоциированного влияния их на летальность не включались из-за возможности получения недостоверных результатов.

В таблицах 2 и 3 представлены показатели о наличии информации о ССЗ и сопутствующих заболеваниях в анамнезе. Среди ССЗ наиболее часто отмечались гипертоническая болезнь у 856 (95,1%) пациентов и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 517 (57,4%) больных. Реже указаны фибрилляция предсердий (ФП) — у 29,8%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 18,2%, инфаркт миокарда (ИМ) однократно — 19,7%, МИ — 25,7% больных. Наличие тромбозов отмечено у 3,4%, порок сердца — 3,0%, ИМ ⩾2 раза — 2,2%, ТИА — 2,5% больных. Результаты исследования продемонстрировали более высокие показатели госпитальной летальности у больных ОНМК, имеющих в анамнезе ССЗ и/или сопутствующее заболевание. У пациентов с сочетанием ИБС, ИМ в анамнезе и ФП госпитальная летальность была на уровне



Фактор	ОШ (ДИ 95%)	p
Возраст	1,054 (1,034-1,075)	p<0,0001
Пол	0,992 (0,982-1,002)	p=0,117
МИ	1,000 (0,997-1,003)	p=0,953
ТИА	0,996 (0,986-1,007)	p=0,492
ИБС	1,005 (1,001-1,009)	p=0,006
Первичный ИМ	1,001 (0,998-1,004)	p=0,61
Повторный ИМ	0,992 (0,982-1,002)	p=0,127
ХСН	0,995 (0,992-0,999)	p=0,008
ФП	1,004 (1,001-1,007)	p=0,006
АГ	0,998 (0,989-1,008)	p=0,719
Порок сердца	1,006 (1,000-1,012)	p=0,069
НТГ	0,996 (0,991-1,001)	p=0,14
СД	1,004 (1,000-1,007)	p=0,031
Хр. болезни легких	1,001 (0,997-1,005)	p=0,654
Ожирение	1,001 (0,997-1,004)	p=0,687
Анемия	1,003 (0,999-1,007)	p=0,16
Массивн. кровотечен.	0,993 (0,968-1,019)	p=0,589
Онкозаболевания	1,000 (0,996-1,004)	p=0,993
Наличие тромбозов	1,008 (1,000-1,014)	p=0,038
Хр. болезни почек	0,999 (0,994-1,004)	p=0,675

Рис. 2 Показатели, ассоциированные с госпитальной летальностью, у больных ОНМК.
Примечание: пол скорректирован по возрасту, остальные факторы скорректированы по полу и возрасту.

30%. Смертность больных, имеющих в анамнезе перенесенный МИ, ХСН, артериальную гипертонию (АГ) была несколько ниже ~25%.

У каждого пятого больного в анамнезе имелся сахарный диабет (СД) — 181 (20,1%) больной, ожирение — у 193 (21,4%) пациентов. Причем ~ трети больных (33,1%) с СД и каждый пятый (22,3%) пациент с ожирением умерли в стационаре (таблица 3).

Хронические болезни легких указаны у 120 (13,3%) из 900 пациентов, онкологические заболевания — у 90 (10%) человек, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 81 (9,0%), хронические заболевания почек — у 80 (8,9%), анемия — у 74 (8,2%). У 3 (0,3%) больных имелись сведения о наличии массивных кровотечений в анамнезе. Смертность среди больных, имеющих перечисленные сопутствующие заболевания, также была высокой: от 17,3% (у пациентов с НТГ) до 37,8% — у больных с анемией в анамнезе.

На этапе статистического анализа с применением критериев Фишера или χ^2 было показано, что наличие ИБС, перенесенного ИМ в анамнезе, ФП, тромбозов вен, СД и анемии было ассоциировано с более высокой госпитальной летальностью ($p<0,05$) (таблицы 2 и 3).

На рисунке 2 представлены данные четвертого этапа статистической обработки результатов с построением модели многофакторной логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Такие факторы как возраст, наличие в анамнезе ИБС, ФП, СД, тромбозов вен ассоциированные с госпитальной летальностью, повышают ее. Наличие у пациентов ХСН ассоциировало со снижением смертности ($p<0,008$).

Обсуждение

По данным РЕГИОН-М, госпитальная летальность больных остается крайне высокой: практически каждый четвертый пациент, госпитализированный с таким диагнозом, умирает в стационаре (24,0%). Доли умерших в группах мужчин и женщин отличались незначительно — 22,7% vs 24,9%, однако средний возраст умерших на ~ 9 лет был выше ($p<0,001$) у женщин по сравнению с мужчинами. Средний возраст умерших мужчин и женщин был достоверно выше ($p<0,001$) по сравнению со средним возрастом выписавшихся пациентов (рисунок 1).

Полученные показатели совпадают с результатами другого госпитально-амбулаторного регистра пациентов с МИ — ЛИС-2, согласно которым госпи-

тальная летальность составила 21,6% [5]. Соотношения по гендерно-возрастным показателям умерших и выписанных из стационара пациентов были приблизительно такими же, как и в РЕГИОН-М [5]. Женщины составляли основную долю как среди умерших пациентов (65,7%), так и среди всех поступивших в стационар (61,6%).

Еще в одном Российском регистре, проведенном в Смоленском регионе, в который включены больные ОНМК, поступившие в региональный сосудистый центр и в первичные сосудистые отделения с 06.2015г по 06.2016г [6] были получены примерно такие же результаты: преобладание женщин как среди поступивших, так и среди выписанных их стационара (~60%) пациентов. При этом средний возраст умерших женщин был выше на >8 лет по сравнению со средним возрастом погибших мужчин.

При сравнении данных российских регистров МИ с результатами подобных зарубежных исследований, обнаруживается, что госпитальная летальность пациентов острой стадии ОНМК в России выше: 21-24% vs 5,2-5,6% [3, 12]. Авторы зарубежных регистров подчеркивают, что еще в середине первого десятилетия 21 века госпитальная летальность у больных ОНМК даже в развитых странах составляла 15-17%, а такого значительного снижения смертности удалось достичь только после запуска работы специальных инсультных отделений [6, 12]. Следует подчеркнуть, что в московском стационаре, на базе которого проводился РЕГИОН-М, также был создан специальный сосудистый центр, включенный в единую “инсультную сеть” оказания специализированной помощи пациентам ОНМК. Как показано в исследованиях, проводившихся в России, комплекс мероприятий, внедряемых в инсультных центрах, позволил значимо снизить показатели смертности при инсульте в структуре общей смертности населения с 19,2% в 2010г до 15,9% в 2016г [17].

Так как госпитальная часть РЕГИОН-М была ретроспективной, изучаемые показатели из истории болезни отражают реально отмеченные врачами показатели, и уточнить их в исследовании было невозможно, соответственно при количественно-качественном анализе этих показателей видно, что не все их можно было включать в анализ логистической регрессии для определения комбинации факторов, оказывающих значимое влияние на госпитальную летальность, в связи с недостаточным количеством имеющихся данных для получения достоверных результатов.

Примером недостаточной диагностики и/или недостаточного знания своего анамнеза больным может послужить проведенный анализ показателя на наличие у больного в анамнезе гиперхолестеринемии, который не был включен в модель логистической регрессии, т.к. указание на его наличие было только у 58 пациентов из 900 больных. При этом из 900 больных с ОНМК 216 пациентов уже перенесли МИ ранее, 177 больных — ИМ, 517 имели в анамнезе ИБС. Такие показатели предполагают наличие большего количества нарушений липидного обмена у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе.

Исследование показало, что только пол, возраст и исход заболевания был указан у всех больных, т.к. данная информация при заполнении истории болезни обязательна. Наличие остальных показателей значительно ниже, что может быть отчасти связано с невозможностью качественного сбора анамнеза врачами у больных ОНМК при поступлении в стационар и/или с недостаточным их вниманием к этим ФР. Наименьшее количество пациентов, включенных в РЕГИОН-М, имели показатели по наследственности, употреблению алкоголя, гиперхолестеринемии и уровню образования. Курение указано чуть больше, чем у половины больных, наличие данных об инвалидности не превышало 80%. При этом видно, что показатели о наличии ФР не всегда зависели от исхода заболевания (летальности), а значит и от состояния пациента при госпитализации. Например, при анализе разницы среди выживших и умерших больных наличие информации по статусу курения было у 394 (57,6%) и у 95 (44%) больных, соответственно, а наличие сведений о гиперхолестеринемии в анамнезе у выживших — 53 (7,7%) пациента, у умерших — 5 (2,3%) больных. По остальным ФР и другим факторам разница у умерших и выписанных пациентов была не >1% (таблица 1).

РЕГИОН-М при сравнении с другими регистрами по задачам и методам проведения был наиболее близок с ретроспективным регистром ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). При анализе информации в регистре ЛИС-2 также отмечалась значительная доля неизвестности в некоторых изучаемых факторах и заболеваниях. Так, например, наличие гиперхолестеринемии в анамнезе было неизвестным у 67,5% всех больных, статус ожирения не указан у 36,3% пациентов. Доли пациентов с СД в анамнезе в регистре ЛИС-2 и РЕГИОН-М отличались незначительно — 20,6% и 20,1%, ФП — 26,8% и 29,8%, АГ — 86,8% и 95,1%, МИ — 20,7% и 25,7%. Доли пациентов с ИБС (15,6%) и перенесенным ИМ (12,8%) в регистре ЛИС-2 были значительно меньше.

На основании полученных результатов в РЕГИОН-М при проведении однофакторного анализа взаимосвязи изучаемых факторов и наличия заболеваний в анамнезе с госпитальной летальностью определены возраст больных, наличие в анамнезе ИБС, ИМ, ФП, ХСН, тромбозов вен, СД и анемии. При включении выбранных факторов в многофакторный анализ получено, что ассоциациировали с повышением госпитальной летальности возраст пациентов, наличие в анамнезе ФП, СД,

ИБС и наличия тромбозов (рисунок 2). Наличие у больных ХСН ассоциировало со снижением смертности.

Факторы, ассоциированные с высоким уровнем госпитальной летальности в регистре РЕГИОН-М, в ряде случаев совпадали с таковыми в зарубежных регистрах (возраст, ФП, СД), однако выявленные отрицательные взаимосвязи летальности и ХСН, по данным зарубежных авторов подтверждены не были. Возможно, что врачами у больных регистра РЕГИОН-М не всегда правильно диагностировалась ХСН, а, также не исключено, что лечение пациентов с ХСН было более полным.

В регистре ЛИС-2 показателями, оказывающими влияние на госпитальную летальность, были возраст пациентов, тип референсного инсульта, уровень нарушения сознания при поступлении, наличие в анамнезе ХСН, ФП. При сравнении с РЕГИОН-М показатели несколько отличались. Вероятно, это связано с некоторым различием включенных в модель многофакторной логистической регрессии показателей ассоциированных с госпитальной летальностью. В РЕГИОН-М в анализ включались показатели только сопоставимые и имеющие в количественно-качественном объеме достоверной информации не <80%.

Заключение

Врачи стационаров уделяют недостаточное внимание указанию на ФР ССЗ и других факторов у больных ОНМК независимо от состояния пациента и исхода.

Госпитальная летальность ассоциирована в первую очередь с возрастом, наличием в анамнезе ИБС, ФП, СД, тромбозов вен.

Финансирование. Для проведения исследования был выделен научный грант компанией “Пфайзер”, которая никаким образом не влияла на проведение исследования, на анализ результатов и сделанные в исследовании выводы.

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

Литература/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
3. Ellrodt AG, Fonarow GC, Schwamm LH, et al. Synthesizing lessons learned from get with the guidelines: the value of disease-based registries in improving quality and outcomes. Circulation. 2013;128(22):2447-60. doi:10.1161/01.cir.0000435779.48007.5c.
4. Hong Y, LaBresh KA. Overview of the American Heart Association “Get With the Guidelines” Programs: Coronary Heart Disease, Stroke, and Heart Failure. Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine. 2006; 5(4):179-86. doi:10.1097/01.hpc.0000243588.00012.79.
5. Ormseth CH, Sheth KN, Saver JL, et al. The American Heart Association’s Get the Guidelines (GWTG) — Stroke development and impact on stroke care. Stroke Vasc Neurol. 2017 May 29;2(2):94-105. doi:10.1136/svn-2017-000092.
6. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patients underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data from LIS-2 REGISTRY. Russ J Cardiol. 2015;6:14-9. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал. 2015;6(122):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-06-14-19.
7. Agafonov KI, Tryasunova MA, Maslova NN. Mortality Analysis in patients with stroke in Smolensk region in 2015-2016. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2016;15(4):33-7. (In Russ.) Агафонов К. И., Трясунова М. А., Маслова Н. Н. Анализ летальности больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Смоленской области за 2015-2016 гг. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016;15(4):33-7.
8. Stakhovskaya LV, Shprakh VV, Klochihina OA, et al. Stroke in Yuzhno-Sakhalinsk. Pacific Medical Journal. 2018;2:87-90. (In Russ.) Стаховская Л. В., Шпрах В. В., Клочихина О. А. и др. Инсульт в Южно-Сахалинске. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018;2:87-90. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.87-90.
9. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Stroke epidemiology indicators in Stavropol (according to population-based register data in 2009–2014). Medical news of north Caucasus. 2017;12(2):164-8. (In Russ.) Стаховская Л. В., Клочихина О. А., Богатырева М. Д. и др. Эпидемиологические показатели инсульта в Ставрополе (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2014). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(2):164-8. doi:10.14300/mnnc.2017.12046.
10. Lekander I, Willers C, Ekstrand E, et al. Hospital comparison of stroke care in Sweden: a register-based study. BMJ Open. 2017;7:e015244. doi:10.1136/bmjopen-2016-015244.4.
11. Gebreyohhannes EA, Bhagavathula AS, Abebe TB. In-Hospital Mortality among Ischemic Stroke Patients in Gondar University Hospital: A Retrospective Cohort Study. Stroke Res Treat. 2019;7275063. doi:10.1155/2019/7275063.
12. Sarfo FS, Akassi J, Kyem G, et al. Long-Term Outcomes of Stroke in a Ghanaian Outpatient Clinic. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(4):1090-9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2017.11.017.
13. Pross C, Berger E, Siegel M, et al. Stroke units, certification, and outcomes in German hospitals: a longitudinal study of patient-based 30-day mortality for 2006-2014. BMC Health Services Research. 2018;22;18(1):880. doi:10.1186/s12913-018-3664-y.
14. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Zagrebelnyy AV, et al. Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):260-5. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В. и др. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):260-5. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265.
15. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study “Register of Patients after Acute Stroke (REGION)”. Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Исследование “Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)”. Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
16. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital traeatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
17. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. Preventive Medicine. 2018;21(1):4-10. (In Russ.) Скворцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(1):4-10. doi:10.17116/profmed20182114-10.

Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии

Рафальский В. В., Зюбин А. Ю., Моисеева Е. М., Самусев И. Г.
ФГАОУ ВО "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта". Калининград, Россия

Спектроскопия комбинационного рассеяния света (КР-спектроскопия; спектроскопия КР) является перспективным методом диагностики, обладающим информативностью и чувствительностью. Кроме того, КР-спектроскопия является неразрушающим и минимально-инвазивным методом, а также требующим минимальной пробоподготовки, что открывает широкие перспективы применения *in vitro* и *in vivo*. У данного метода существует ряд возможностей будущего применения в кардиологии. С помощью КР-спектроскопии возможно идентифицировать ранее изученные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, а также производить поиск новых. Спектроскопия КР является чувствительным методом выявления и биохимической оценки атеросклеротических поражений сосудов на ранних этапах и может использоваться *in vivo*. Большой интерес представляет возможность использования спектроскопии КР с целью контроля количества элюируемого вещества из внутрисосудистых стентов для оценки клинической эффективности. При исследовании мембран тромбоцитов с помощью метода КР-спектроскопии выявлены структурные изменения у пациентов с артериальной гипертензией. С помощью данного метода возможна оценка жизнеспособности миокарда в пограничной зоне после инфаркта миокарда, причем полученные данные коррелируют с интраоперационной картиной. Подробнее о перспективах применения метода будет раскрыто в тексте обзора.

Ключевые слова: спектроскопия, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, детектирование, диагностика.

Отношения и деятельность. Выполнено при поддержке РНФ 19-15-00132.

Поступила 18/11-2019
Рецензия получена 06/12-2019
Принята к публикации 09/12-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Рафальский В. В., Зюбин А. Ю., Моисеева Е. М., Самусев И. Г. Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2394. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2394

Prospects for Raman spectroscopy in cardiology

Rafalsky V. V., Zyubin A. Yu., Moiseeva E. M., Samusev I. G.
Immanuel Kant Baltic Federal University. Kaliningrad, Russia

Raman spectroscopy (RS) is a promising diagnostic method with high informative value and sensitivity. In addition, it is non-destructive and minimally invasive, and also requires minimal sample preparation, which opens up wide prospects for *in vitro* and *in vivo* use. There are some perspectives for this method in future cardiology practice. RS may allow to identify previously studied markers of cardiovascular disease, as well as to search for new ones. It is a sensitive method for the detection and biochemical assessment of early-stage atherosclerotic lesions and can be used *in vivo*. Of great interest is the possibility of using the RS to control the amount of eluted substance from drug-eluting stents to assess clinical efficacy. Study of platelet membranes using the RS technique revealed structural changes in patients with hypertension. This method makes it possible to assess myocardial viability in the border zone after myocardial infarction, and the obtained results correlate with the intraoperative data. More details about the prospects of using the RS will be described in the review.

Key words: spectroscopy, cardiovascular diseases, biomarkers, detection, diagnostics.

Relationships and Activities. This study was supported by Russian Science Foundation 19-15-00132.

Rafalsky V. V.* ORCID: 0000-0002-2503-9580, Zyubin A. Yu. ORCID: 0000-0002-9766-1408, Moiseeva E. M. ORCID: 0000-0003-4052-1604, Samusev I. G. ORCID: 0000-0001-5026-7510.

*Corresponding author: v.rafalskiy@mail.ru

Received: 18/11-2019
Revision Received: 06/12-2019
Accepted: 09/12-2019

For citation: Rafalsky V. V., Zyubin A. Yu., Moiseeva E. M., Samusev I. G. Prospects for Raman spectroscopy in cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2394. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2394. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, БИК-спектроскопия — ближняя инфракрасная спектроскопия, ГКР — гигантское комбинационное рассеяние, ИК-спектроскопия — инфракрасная спектроскопия, ИМ — инфаркт миокарда, КР — комбинационное рассеяние, НЧ — наночастица, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТР — тромбоциты, СК-МВ — изофермент креатинкиназа МВ, cTnI — тропонин I, NT-proBNP — мозговой натрийуретический гормон, PDGF — фактор роста тромбоцитов, VCAM-1 — васкулярная молекула клеточной адгезии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: v.rafalskiy@mail.ru
Тел.: +7 (910) 787-18-11

[Рафальский В. В.* — директор центра клинических исследований, профессор кафедры терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2503-9580, Зюбин А. Ю. — с.н.с., ORCID: 0000-0002-9766-1408, Моисеева Е. М. — аспирант, ORCID: 0000-0003-4052-1604, Самусев И. Г. — заместитель проректора по научной работе, руководитель службы организации НИД, ORCID: 0000-0001-5026-7510].

По данным Европейского общества кардиологов в 2017г на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) пришлось >50% смертей в странах Евросоюза со средним уровнем дохода. В странах Западной Европы с высоким уровнем дохода этот показатель составил только 30% [1]. Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются ведущими причинами смертности в России на протяжении 1990-2016гг [2]. В последние годы в России наметилась тенденция к снижению смертности от ССЗ, тем не менее, и в 2017г, и в 2018г ССЗ стали основной причиной смерти [3]. Перспективным подходом для снижения смертности от ССЗ является разработка новых более информативных и чувствительных методов диагностики, позволяющих прогнозировать развитие осложнений на более ранних этапах заболевания.

В последнее время тенденции в диагностике заболеваний сфокусированы на разработке методов детектирования без использования меток, а также чувствительных к низким концентрациям [4]. В данной публикации пойдет речь о возможностях использования метода спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) света (КР-спектроскопия = спектроскопия КР) и гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) света для изучения функционального состояния тканей и клеток организма, а также перспективах применения этого подхода в современной кардиологии и смежных областях медицины.

Рамановская спектроскопия — это метод вибрационной спектроскопии, используемый для сбора уникального химического отпечатка молекулы от живых или неживых образцов [5].

В отечественной литературе для обозначения данного явления чаще используется термин “спектроскопия комбинационного рассеяния”. Излучение, рассеиваемое молекулами, содержит фотоны той же частоты, что и падающее излучение, а также некоторое количество фотонов с измененной (смещенной) частотой (рисунок 1).

Обычно КР-спектры представляют как спектры частот (график зависимости интенсивности при каждой индивидуальной частоте). Индивидуальные частоты декодируются из интерферограммы с использованием хорошо известного математического алгоритма Фурье преобразования (рисунок 2). Не существует двух молекул, которые имеют одинаковые КР-спектры, а интенсивность рассеянного света связана с количеством вещества. Данный факт позволяет получать как количественную, так и каче-

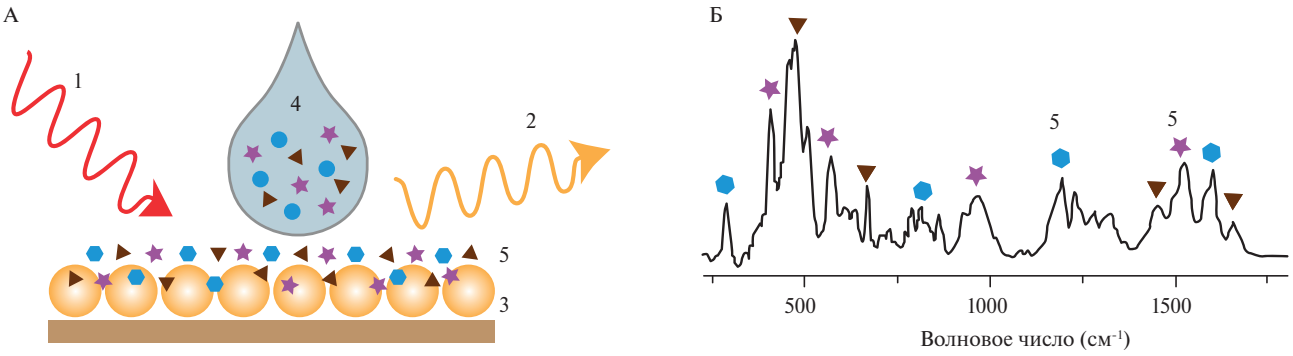


Рис. 1 Выявление различных веществ по ключевым пикам на КР-спектре сложной смеси, адаптировано по [48]. *А.* КР (2) после облучения лазером (1) сложной смеси (4) биологических молекул (5) на подложке (3). *Б.* Спектр КР, отдельные пики позволяют идентифицировать наличие в сложной смеси определенные молекулы (5).

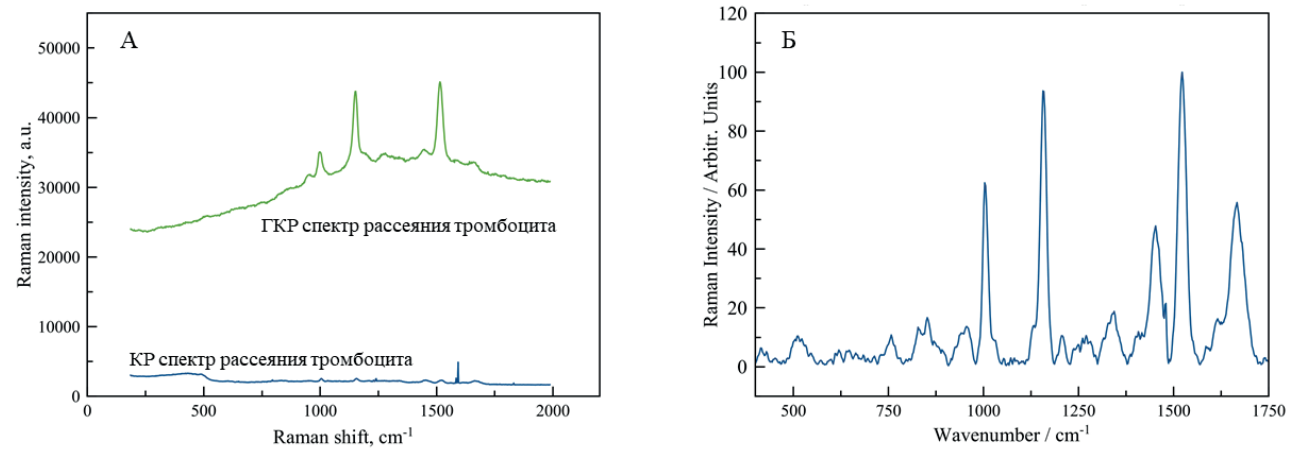


Рис. 2 Спектры рассеяния ТР периферической крови. *А.* Сравнение КР и ГКР спектров рассеяния ТР человека. *Б.* ГКР спектр рассеяния ТР здорового добровольца. Собственные неопубликованные результаты авторов.

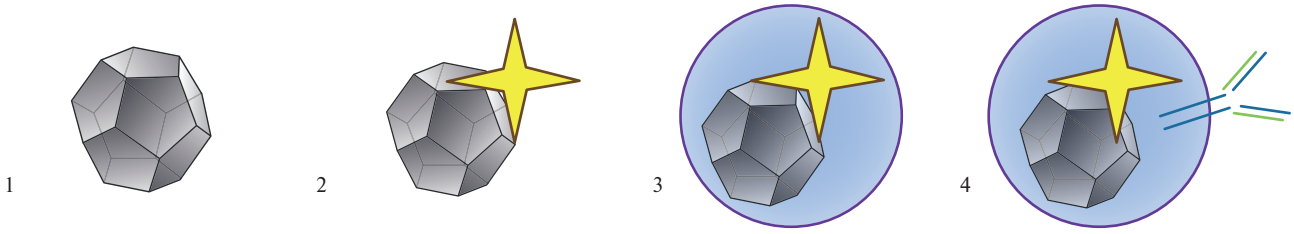


Рис. 3 Типы используемых ГКР-наносенсоров. *1* — Простые НЧ разного размера (10-80 нм); *2* — Комплексы [НЧ + молекула-репортер]; *3* — Простые НЧ или комплексы, покрытые оболочкой (полимером, белком, кремнием или др.); *4* — Простые НЧ или комплексы, функционализированные лигандами к определённым клеточным рецепторам, антителами к белкам. Адаптировано по [49], публикуется с разрешения автора.

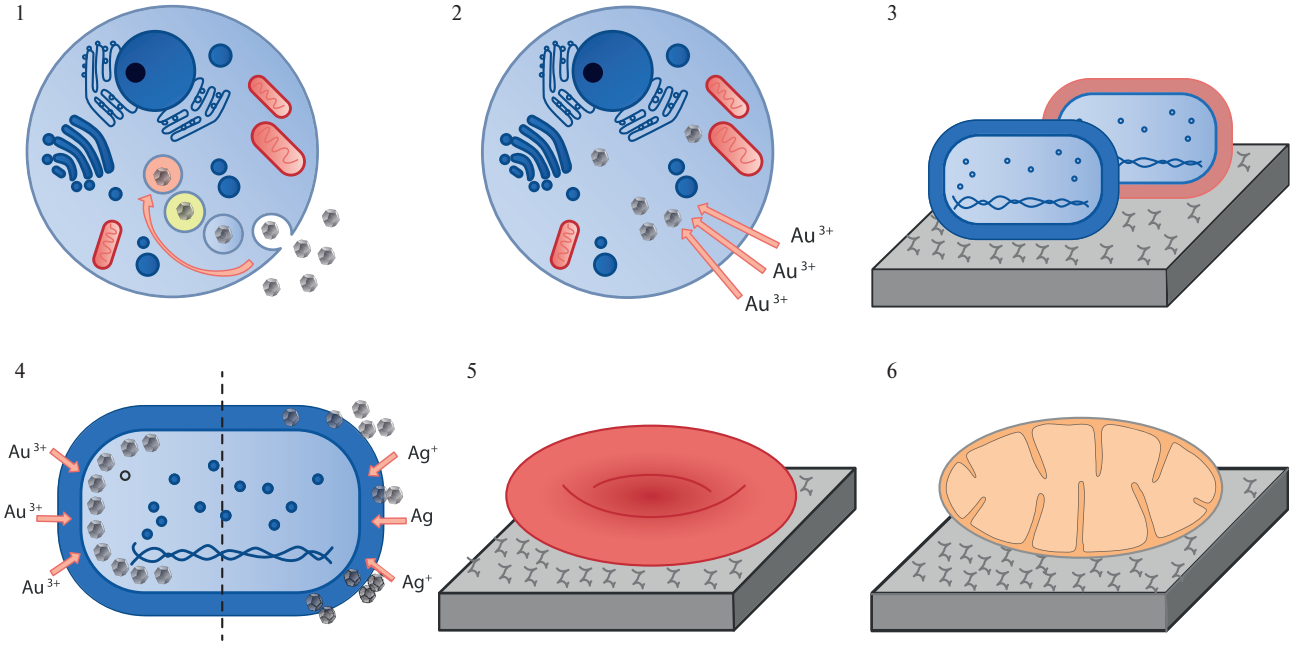


Рис. 4 Варианты проведения ГКР спектроскопии с использованием нанозондов: *1* — Введение НЧ в клетку путем эндоцитоза. *2* — Поглощение катионов Au^{3+} или Ag^{+} эукариотическими клетками с последующим формированием НЧ разного диаметра *in vivo*. *3* — Специальные чипы на основе НЧ серебра, функционализированные лекарственными веществами. *4* — Катионы Au^{3+} проникают в клетку Г−-бактерий, формируют внутриклеточные НЧ и позволяют регистрировать ГКР примембранной области (2008г), тогда как из Ag^{+} формируются ГКР-активные экстраклеточные НЧ (2004г) [34]. *5* — Регистрация ГКР клеток крови в смеси с коллоидным раствором на серебряной наноструктурированной поверхности. *6* — Изучение изолированных органелл клеток (митохондрий) с использованием серебряной наноструктурированной поверхности. Адаптировано по [49], публикуется с разрешения автора.

ственную информацию об образце. Положение, интенсивность и ширина пиков в спектрах могут быть использованы для идентификации молекул или функциональных групп [6].

Гигантское комбинационное рассеяние (ГКР) представляет собой явление, возникающее вследствие усиления сигнала на поверхности подложки за счет возбуждения плазмонных резонансов. Данный эффект позволяет в млрд раз увеличить чувствительность определения химических соединений и биологических молекул [7], что приводит к усилению КР сигнала от биологического объекта и позволяет обнаруживать анализируемые вещества в диапазоне очень низких концентраций [4]. Также существует технология совмещения КР-спектрометра с конфокальным микроскопом, что, в свою очередь, позволяет регистрировать КР целых клеток или отдельных участков клетки [8].

Для реализации ГКР-эффекта используют широкий инструментарий в виде частиц и структур металлов (золота, серебра, меди), обладающих способностью генерировать колебания свободных электронов, усиливающих многократно (до 10^{10} раз) КР-сигнал [9]. Подобные частицы называют ГКР-зондами или ГКР-наносенсорами. Зонды могут иметь разнообразную структуру, но обязательно имеют в своем составе металлическое ядро (поверхность) или ГКР-репортер (рассеивающее химическое вещество). Очень часто ГКР-зонды имеют сложное строение, и могут включать, кроме наночастиц (НЧ), антитела, лекарственные вещества, магнитные частицы, ферменты (рисунок 3). При прикреплении зонда к молекуле, возможно осуществлять детектирование сигнала зонда и молекулы, а также получать спектральную информацию [10] (рисунок 4).

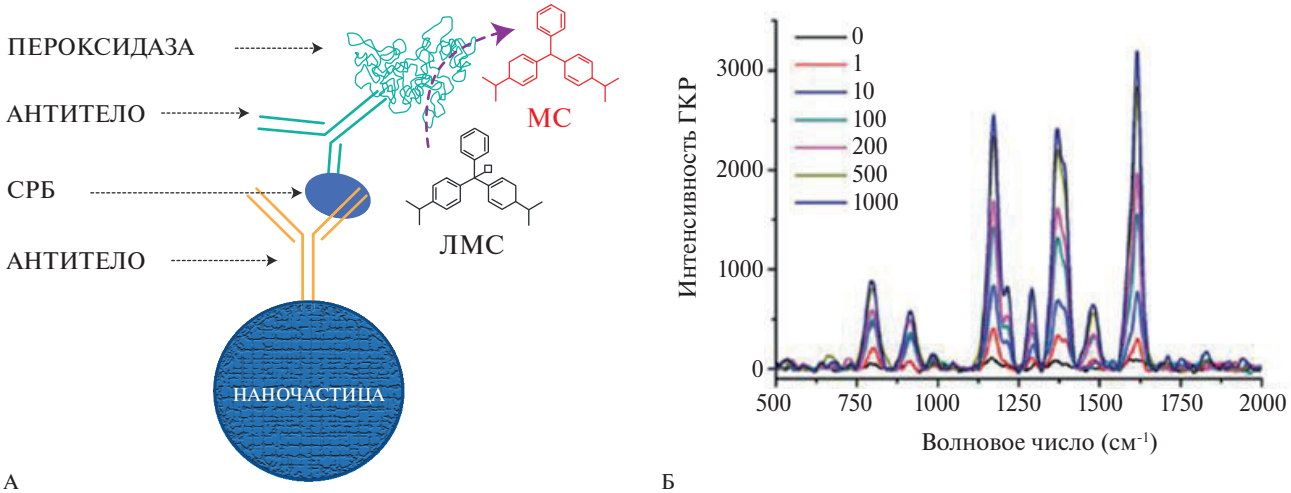


Рис. 5 Определения СРБ с использованием НЧ золота и метода ГКР. (*А*) — схема строения нанозонда, выполненного по сэндвич-технологии. (*В*) — спектры рассеяния, фиксируемые при разных концентрациях СРБ. Адаптировано по [17].
Примечание: МС — метициленовый синий, ЛМС — лейкометициленовый синий.

Метод спектроскопии КР обладает рядом достоинств, в частности, возможностью быстрого и точного получения информации о биологической структуре объекта [11]. Чувствительность метода спектроскопии КР заключена в способности к определению низких концентраций вещества, метод является неразрушающим и минимально-инвазивным, а также требующим минимальной пробоподготовки что открывает широкие перспективы применения *in vitro* и *in vivo* [4, 12, 13]. Однако существует и определенные проблемы применения этого метода. При анализе методом спектроскопии КР некоторых биологических компонентов возможно перекрытие сигнала. Помимо этого, сигнал очень чувствителен к наличию собственной флуоресценции образца. Например, сигнал от гемоглобина в значительной степени перекрывает сигнал от других компонентов крови [14, 15]. Также при анализе сыворотки крови сигнал от макропротеинов может перекрывать более слабый сигнал [14]. Во многих случаях слабый сигнал от биологических структур не может быть усилен путем увеличения мощности лазера, поскольку в этом случае возрастает риск фотодеградации и термического повреждения хрупких биологических структур [14].

Идентификация биомаркеров ССЗ с помощью спектроскопии КР

Наиболее простым и очевидным направлением использования метода КР-спектроскопии в кардиологии является идентификация биологических маркеров, значение которых при ССЗ ранее было хорошо изучено: С-реактивного белка (СРБ), миоглобина, мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP).

СРБ является одним из самых изученных биомаркеров для мониторинга ССЗ и системного воспаления, в связи с чем предпринимаются попытки разработать методики его мониторинга с использованием спектроскопии КР [16]. Для этого было предложено использовать эффект ГКР с использованием НЧ золота. Авторы использовали формат сэндвич-анализа, при котором СРБ захватывали с помощью антител, иммобилизованных на агарозных гранулах [17] (рисунок 5).

Еще одной перспективной мишенью для использования КР-детектирования является NT-proBNP, представляющий собой чувствительный и специфический биомаркер сердечной недостаточности [18, 19]. В работе [19] (2016) использован иммуносенсор на основе биметаллических НЧ феррита кобальта и золота, на которые были адсорбированы антитела к NT-proBNP. Использование подобных сэндвичей из антител и НЧ дало возможность зарегистрировать специфические спектры ГКР, которые, в свою очередь, позволили определить концентрацию NT-proBNP. Диапазон обнаружения составляет от 1 фг/мл (-1) до 1 нг/мл (-1) с пределом обнаружения 0,75 фг/мл (-1) [20]. Таким образом, КР-спектроскопия с применением иммуносенсоров, построенных с использованием НЧ кобальта и золота, может быть использована для обнаружения низких концентраций NT-proBNP и может стать незаменимым методом быстрой диагностики сердечной недостаточности на ранних стадиях заболевания.

Известно, что содержание миоглобина при инфаркте миокарда (ИМ) повышается в сыворотке крови наиболее рано — в пределах 2 ч после возникновения симптомов, впоследствии белок в неизменном виде выводится с мочой, и к 24 ч с момента появления симптомов исчезает из кровотока [20]. В 2016г предложен метод идентификации миоглобина с помощью КР-спектроскопии [21]. Для этого авторы разработали сложный ГКР-датчик на основе золя, содержащего серебряные анизотропные нано-

иглы, с последующей модификацией подложки из оксида индия-олова (AgNPT/ITO), что позволило получить спектры миоглобина для концентраций от 10 нг/мл до 5 мкг/мл. Авторы также предложили, что данный метод может быть использован для выявления миоглобина в моче пациентов с ИМ или острой почечной недостаточностью [21].

Фактор роста тромбоцитов — Platelet-derived growth factor (PDGF) — это белок, способствующий пролиферации и миграции мезенхимальных клеток [22]. С чрезмерной экспрессией гена PDGF связывают развитие многих ССЗ, таких как атеросклероз, аневризма аорты и ИБС [23]. Молекула PDGF существует в виде нескольких димеров, ранее было выявлено, что димер PDGF-BB может быть использован в качестве биомаркера для диагностики ИБС [24]. Был (2018) использован метод КР-спектроскопии для сравнения образцов мочи пациентов с ИБС с образцами мочи здоровых добровольцев [24]. Авторам удалось идентифицировать в моче у ряда пациентов с ИБС характерный пик (1509 $см^{-1}$), соответствующий присутствию PDGF-BB. При сопоставлении этих данных с клинической информацией, выявлено, что пик 1509 $см^{-1}$ был наиболее характерен для пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, т.е. для категории пациентов со стенозом коронарных сосудов >70%.

ГКР-спектроскопия может быть использована для ранней диагностики ИМ путем обнаружения изофермента креатинкиназы МВ (СК-МВ) и тропонина I (cTnI) [25]. Одновременное определение СК-МВ и cTnI в крови значительно увеличивает вероятность ранней диагностики ИМ [25]. В последнее время метод спектроскопии ГКР с использованием НЧ, нагруженных антителами к маркерам ИМ привлек значительное внимание благодаря высокой чувствительности и способности к одновременному детектированию нескольких веществ [25]. В работе было установлено, что пределы обнаружения для СК-МВ и cTnI составляют 42,5 пг $мл^{-1}$ и 33,7 пг $мл^{-1}$, соответственно. Таким образом, описанный выше метод ГКР-спектроскопии приблизительно в 100-1000 раз более чувствителен, чем метод электрохемилюминесцентного анализа [25].

Менее очевидным, но достаточно перспективными направлением использования спектроскопии ГКР, является обнаружение новых, ранее не известных биомаркеров ССЗ, на основе сопоставления спектров биологических жидкостей или тканей пациентов с разными формами ССЗ и здоровых добровольцев. В исследовании [26] (2016) была изучена возможность реализации метода спектроскопии ГКР образцов плазмы с использованием НЧ серебра для быстрой диагностики ИМ. Авторы поставили задачу найти различия в ГКР-спектрах плазмы здоровых людей и пациентов, перенесших ИМ. При сравнении выявлены специфические изменения, характерные только для ИМ, в частности, детектированы различия в областях спектров мочевой кислоты, аденозина и аденина. Использованная в исследовании методика показала чувствительность 87,5% и специфичность 93,8%, что делает этот метод перспективным для диагностики ИМ.

Применение метода спектроскопии КР для диагностики атеросклероза

В последнее десятилетие отмечается прогресс в разработке методов внутрисосудистой визуализации атеросклеротических бляшек. В то же время, не существует доступных методов оценки биохимического состава бляшек *in vivo* [27]. Тогда как именно биохимический состав может быть связан с таким важным клиническими аспектами, как риск разрыва бляшки, тромбообразование и другими осложнениями [28]. В настоящее время активно развиваются две основные спектроскопические технологии, позволяющие извлекать интраваскулярную биохимическую информацию: КР-спектроскопия и ближняя инфракрасная спектроскопия (БИК-спектроскопия). По сравнению с методом КР-спектроскопии, с помощью БИК-спектроскопии детектируется более интенсивный сигнал, однако с его помощью можно обнаружить лишь общую массу липидов [29]. При этом КР-спектроскопия дает возможность дифференцировать липидные образования по категориям, таким как триглицериды, холестерин и другие соединения [30].

Способность метода КР-спектроскопии к количественному определению типов липидов в артериальной стенке может стать очередным шагом в персонализации терапии атеросклероза [31]. Данные методики в настоящее время объединяются с технологией внутрисосудистых ультразвуковых исследований, что дает возможность выполнять визуализацию с одновременным определением химического состава атеросклеротических бляшек. В США уже внедряется в продажу катетер для внутрисосудистой коронарной визуализации Lipiscan®, объединивший внутрисосудистые ультразвуковые исследования и БИК-спектроскопию [32]. Применение устройств с объединением двух технологий не только расширяет знания об атеросклерозе, но и позволяет определить у каких пациентов увеличивается риск развития ИМ во время проведения этой процедуры, а также выбрать оптимальную длину устанавливаемого стента, чтобы предотвратить установку его краев в нестабильные липидные ядра [27, 32].

В экспериментальной работе [28] (2018) на модели атеросклеротического поражения сосудов кроликов показана возможность использования внутрисосудистого КР-катетера. Эксперимент проводился на новозеландских белых кроликах, получавших пищу, обогащенную жирами и холестерином, с использованием внутрисосудистого КР-катетера. КР-спектры регистрировали в интактных областях сосу-

дов, а также в областях с ранними атеросклеротическими образованиями. Контроль положения катетера производился с помощью рентгеновской ангиографии. Оказалось, что КР-спектры, полученные от интактного эндотелия сосуда, значительно отличаются от аналогичных спектров, полученных от атеросклеротической бляшки. В последних присутствуют пики, типичные для холестерина, сложных эфиров холестерина и триглицеридов, в то время как стенка непораженных сосудов характеризуется большим содержанием коллагена [28].

При сопоставлении данных, полученных с одних и тех же сосудистых локусов с использованием КР-спектроскопии и оптической когерентной томографии, оказалось, что спектральная информация хорошо коррелирует с наблюдаемой внутрисосудистой морфологией и согласуется с гистологией. Авторы предполагают, что метод спектроскопии КР является чувствительным методом выявления атеросклеротических поражений сосудов на ранних этапах, позволяющим также собирать информацию о биохимическом составе атеросклеротической бляшки [28].

Кроме попыток неспецифической оценки состояния сосудистой стенки методом КР-спектроскопии, разрабатываются подходы, направленные на оценку отдельных молекул. Васкулярная молекула клеточной адгезии 1 — vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) представляет собой белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, участвующий в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток [33]. Предполагается, что обнаружение VCAM-1 может быть использовано для ранней диагностики атеросклероза [33]. Для исследования VCAM-1 в работе [34] (2014) предложили использовать метод КР-спектроскопии [34]. Авторы сконструировали нанозонды, представляющие собой НЧ золота, функционализированные антителами 4-меркаптобензойной кислоты. С помощью нанозондов, была продемонстрирована возможность картирования экспрессии VCAM-1 в эндотелиальных клетках коронарных артерий. Использование такой методики может улучшить стратификацию рисков ССЗ.

Использование метода спектроскопии КР для исследования сосудистых препарат-элюирующих стентов

Стенты с контролируемым высвобождением антипролиферативных молекул, например, сирулимуса, предотвращают рестеноз сосудов, в которых они установлены [35]. Клиническая эффективность подобных стентов зависит от количества лекарственного вещества и кинетики его высвобождения *in vivo*, в связи с чем, большой интерес представляют методы, позволяющие контролировать количество элюируемого из стента антипролиферативного средства. Последние обладают специфическими спектрами КР, что позволяет проводить качественную и количественную оценки подобных веществ в стенке катетеров *in vivo* [35, 36].

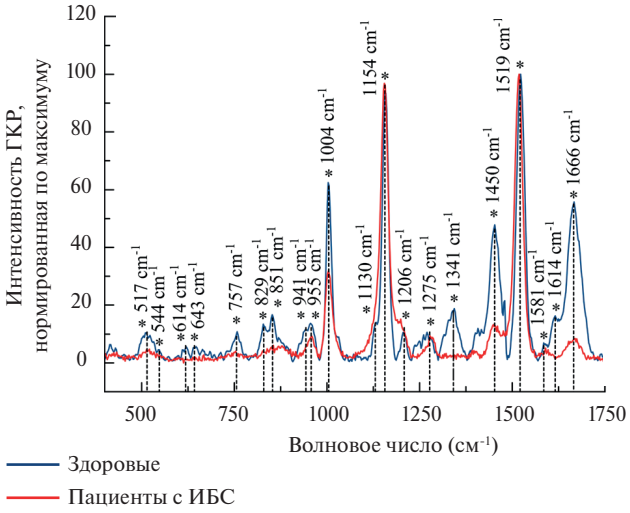


Рис. 6 Использование ГКР для диагностики ССЗ: сопоставление спектров ГКР ТР здоровых лиц и пациентов с ИБС. Собственные неопубликованные данные авторов.

Впервые метод КР-спектроскопии был применен для исследования сосудистых стентов, покрытых полимерами и серолимусом [36] (2008г). В процессе исследования были определены уникальные спектральные сигнатуры для каждой составляющей стента. Важным показателем является триеновая полоса при 1634 $см^{-1}$, качественно характеризующая наличие серолимуса. Позднее на основе полученных спектров были построены модели регрессионной калибровки (PLS). Данные модели оказались подходящими для стратегии количественной оценки пространственного распределения лекарственного покрытия на стентах [36].

Исследование тромбоцитов (ТР) у пациентов с ССЗ

Особый интерес исследователей представляет оценка состояния ТР при ССЗ [37]. В 2019г опубликована статья (2019), в которой впервые описано сравнительное исследование методом КР-спектроскопии и инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) тромбоцитов пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и здоровых добровольцев [37]. Авторами выявлены значимые различия в сигналах, характерных для липидов и белков мембран.

Авторы предположили, что при развитии АГ, возникают структурные конформации в клеточной мембране ТР. При анализе спектров были выявлены различия в регионах AmideI и AmideII, фосфатных группах, фосфолипидах мембран. Таким образом, была показана возможность использования КР-спектроскопии для диагностики АГ (рисунок 6).

Ранее уже были получены данные об определенных трансформациях в мембранах ТР при АГ, что способствует увеличению частоты тромботических

осложнений [38]. Метод КР-спектроскопии и ИК-спектроскопии являются достаточно чувствительными для анализа биохимических изменений в клетке и не требуют сложной пробоподготовки [39].

Применение метода КР-спектроскопии для оценки жизнеспособности миокарда в пограничной зоне ИМ

Оценка жизнеспособности миокарда является важной проблемой в определении объема хирургического вмешательства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после ИМ [40]. Непосредственно до операции для оценки состояния миокарда могут проводиться: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радиоизотопная визуализация и эхокардиография [41, 42]. Цель данных исследований определить, имеет ли ишемизированный миокард потенциал для восстановления сократительных функций после возобновления коронарного кровообращения [41, 42]. Однако перечисленные диагностические методы не являются достаточно информативными ввиду относительно слабой регионарной корреляции с интраоперационными данными, полученными под непосредственным контролем зрения. В работе [43] (2018) были определены ключевые признаки спектров КС для оценки жизнеспособности миокарда. Оценка производилась у пяти пациентов, перенесших операцию восстановления желудочков после ИМ. В процессе исследования была разработана модель прогнозирования, позволяющая идентифицировать пораженные инфарктом ткани и непораженные с чувствительностью 99,9% [43]. В перспективе этот метод может стать полезным инструментом в практике кардиохирургов.

Применение методов спектроскопии КР у пациентов с сахарным диабетом

Предпосылкой для использования метода КР-спектроскопии при сахарном диабете 2 типа (СД-2) являются типичные для данного заболевания биохимические изменения, при этом основным объектом для изучения являются кровь. В исследовании [44] (2017) был изучен потенциал лейциновых и изолейциновых аминокислот в качестве биомаркеров СД-2 с использованием их КР-спектров. Результаты исследований показали перспективность использования КР-спектроскопии при быстром (10 сек) скрининге СД и преддиабета.

Перспективным маркером гликемии при СД-2 является гликированный альбумин, который может стать потенциальной альтернативой гликированному гемоглобину [45]. Впервые обнаружение и количественное определение гликированного альбумина с использованием КР-спектроскопии описаны в работе (2012) [46]. Калибровочная модель на основе анализа КР-спектров гликированного альбумина, оказалась высокочувствительной и позволила определять концентрации данного маркера в ~4 раза ниже его минимальной физиологической концентрации. Кроме того, важно отметить, что по сравнению с существующими методами обнаружения гликированного альбумина метод спектроскопии КР, не требует сложной пробоподготовки и использования реагентов [46].

Еще одним направлением в использовании КР-спектроскопии при СД-2 является эмпирический поиск КР-сигнатур заболевания и (или) его осложнений. Для этого сравнивают КР-спектры здоровых лиц и пациентов с СД-2 с последующим выделением характерных особенностей спектров, регистрируемых только у пациентов с СД-2. В частности, в работе [47] (2018) описано исследование сыворотки 15 пациентов, страдающих СД-2 и 20 здоровых добровольцев с помощью метода КР-спетроскопии. Основными молекулярными метками, характерными для СД-2 были пики, характерные для глутатиона, триптофана, тирозина, β-каротина и АмидаIII (1230-1282 $см^{-1}$). Полученные результаты позволили исследователям предположить, что КР-спектроскопия сыворотки может стать новым методом диагностики СД-2 [47].

Заключение

Метод спектроскопии КР обладает преимуществами, делающими его перспективным диагностическим подходом в кардиологии. В частности, КР-спектроскопия позволяет быстро и точно получать информацию о биологической структуре объекта в режиме реального времени, определять низкие концентрации вещества с использованием минимальной пробоподготовки. Кроме того, метод может быть использован для быстрого и точного обнаружения и количественной оценки биомаркеров ССЗ и сопутствующих паталогических состояний, в частности, СРБ, миоглобина, NT-proBNP, креатинкиназы МВ, cTnI и др. Большой потенциал применения КР-спектроскопии заложен в возможности использования этого метода для скрининга патологических изменений в биологических жидкостях, тканях и клетках пациентов с ССЗ. Многообещающими выглядят результаты исследования КР-спектров ТР периферической крови. Вышесказанное делает метод КР-спектроскопии перспективным инструментом для диагностики и лечения многих заболеваний, являющихся причинами глобальных проблем общественного здравоохранения. Вероятнее всего будущее развитие спектроскопии в медицине будет представлять собой сочетание различных оптических методов с целью оптимизации чувствительности, специфичности, скорости и затрат.

Отношения и деятельность. Выполнено при поддержке РНФ 19-15-00132.

Литература/References

1. Timmis A, Gale CP, Flather M, et al. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high- and middle-income member countries of the ESC. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(1):1-3. doi:10.1093/ehjqcco/qcx045.
2. Collaborators GBDR. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018;392(10153):1138-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31485-5.
3. Росстат. Число умерших по основным классам причин смерти 2019. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
4. Moore TJ, Moody AS, Payne TD, et al. *In Vitro* and In Vivo SERS Biosensing for Disease Diagnosis. Biosensors (Basel). 2018;8(2). doi:10.3390/bios8020046.
5. Germond A, Kumar V, Ichimura T, et al. Raman spectroscopy as a tool for ecology and evolution. J R Soc Interface. 2017; 14(131): 20170174. doi:10.1098/rsif.2017.0174.
6. Brozek-Pluska B, Kopec M, Surmacki J, et al. Raman microspectroscopy of noncancerous and cancerous human breast tissues. Identification and phase transitions of linoleic and oleic acids by Raman low-temperature studies. Analyst. 2015;140(7):2134-43. doi:10.1039/c4an01877j.
7. Langer J, Jimenez de Aberasturi D, et al. Present and Future of Surface Enhanced Raman Scattering. ACS Nano. 2019. doi:10.1021/acsnano.9b04224.
8. da Costa SG, Richter A, Schmidt U, et al. Confocal Raman microscopy in life sciences. Morphologie. 103(341):11-6. doi:10.1016/j.morpho.2018.12.003.
9. Jia M, Li S, Zang L, et al. Analysis of Biomolecules Based on the Surface Enhanced Raman Spectroscopy. Nanomaterials (Basel). 2018; 15;8(9). pii: E730. doi:10.3390/nano8090730.
10. Li M, Cushing SK, Wu N. Plasmon-enhanced optical sensors: a review. Analyst. 2015;140(2):386-406. doi:10.1039/c4an01079e.
11. Brozek-Pluska B, Musial J, Kordek R, et al. Analysis of Human Colon by Raman Spectroscopy and Imaging-Elucidation of Biochemical Changes in Carcinogenesis. Int J Mol Sci. 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143398.
12. Radziuk D, Moehwald H. Prospects for plasmonic hot spots in single molecule SERS towards the chemical imaging of live cells. Phys Chem Chem Phys. 2015;17(33):21072-93. doi:10.1039/c4cp04946b.
13. Beleites C1, Bonifacio A, Codrich D, et al. Raman spectroscopy and imaging: promising optical diagnostic tools in pediatrics. Curr Med Chem. 2013;20(17):2176-87. doi:10.2174/0929867311320170003.
14. Atkins CG, Buckley K, Blades MW, et al. Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components. Appl Spectrosc. 2017;71(5):767-93. doi:10.1177/0003702816686593.
15. Krafft C, Popp J. The many facets of Raman spectroscopy for biomedical analysis. Anal Bioanal Chem. 2015;407(3):699-717. doi:10.1007/s00216-014-8311-9.
16. Windgassen EB1, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians Postgrad Med. 2011; 123(1):114-9. doi:10.3810/pgm.2011.01.2252.
17. Guo W, Hu Y, Wei H. Enzymatically activated reduction-caged SERS reporters for versatile bioassays. Analyst. 2017;142(13):2322-6. doi:10.1039/c7an00552k.
18. McKie PM, Burnett JC, Jr. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2437-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.001.
19. He Y, Wang Y, Yang X, et al. Metal Organic Frameworks Combining CoFe2O4 Magnetic Nanoparticles as Highly Efficient SERS Sensing Platform for Ultrasensitive Detection of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. ACS Appl Mater Interfaces. 2016;8(12):7683-90. doi:10.1021/acsami.6b01112.
20. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome.Ann Transl Med. 2016; 4(10):194. doi:10.21037/atm.2016.05.19.
21. El-Said WA, Fouad DM, El-Safty SA. Ultrasensitive label-free detection of cardiac biomarker myoglobin based on surface-enhanced Raman spectroscopy. Sensor Actuat B-Chem. 2016;228:401-9. doi:10.1016/j.snb.2016.01.041.
22. Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. Mol Aspects Med. 2018;62:75-88. doi:10.1016/j.mam.2017.11.007.
23. Folestad E, Kunath A, Wagsater D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models. Mol Aspects Med. 2018;62:1-11. doi:10.1016/j.mam.2018.01.005.
24. Yang H, Zhao C, Li R, et al. Noninvasive and prospective diagnosis of coronary heart disease with urine using surface-enhanced Raman spectroscopy. Analyst. 2018;143(10):2235-42. doi:10.1039/c7an02022h.
25. Chon H, Lee S, Yoon SY,et al. SERS-based competitive immunoassay of troponin I and CK-MB markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. Chem Commun (Camb). 2014;50(9):1058-60. doi:10.1039/c3cc47850e.
26. Chen YX, Chen MW, Lin JY, et al. Label-Free Optical Detection of Acute Myocardial Infarction Based on Blood Plasma Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. J Appl Spectrosc+. 2016;83(5):798-804. doi:10.1007/s10812-016-0366-2.
27. Saeed B, Banerjee S, Brilakis ES. Slow flow after stenting of a coronary lesion with a large lipid core plaque detected by near-infrared spectroscopy. EuroIntervention. 2010;6(4):545. doi:10.4244/EIJ30V6I4A90.
28. Matthaus C, Dochow S, Egodage KD, et al. Detection and characterization of early plaque formations by Raman probe spectroscopy and optical coherence tomography: an in vivo study on a rabbit model. J Biomed Opt. 2018;23(1):1-6. doi:10.1117/1.JBO.23.1.015004.
29. Suter MJ1, Nadkarni SK, Weisz G, et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(9):1022-39. doi:10.1016/j.jcmg.2011.03.020.
30. MacRitchie N, Grassia G, Noonan J, et al. Molecular imaging of atherosclerosis: spotlight on Raman spectroscopy and surface-enhanced Raman scattering. Heart. 2018;104(6):460-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-311447
31. You AF, Bergholt MS, St-Pierre JP, et al. Raman spectroscopy imaging reveals interplay between atherosclerosis and medial calcification in the human aorta. Sci Adv. 2017;3(12):e1701156. doi:10.1126/sciadv.1701156.
32. Dixon SR, Grines CL, Munir A, et al. Analysis of target lesion length before coronary artery stenting using angiography and near-infrared spectroscopy versus angiography alone. Am J Cardiol. 2012;109(1):60-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.068.
33. Noonan J, Asiala SM, Grassia G, et al. In vivo multiplex molecular imaging of vascular inflammation using surface-enhanced Raman spectroscopy. Theranostics. 2018;8(22):6195-209. doi:10.7150/thno.28665.
34. Bowey K, Tanguay JF, Sandros MG, et al. Microwave-assisted synthesis of surface-enhanced Raman scattering nanoprobes for cellular sensing. Colloids Surf B Biointerfaces. 2014;122:617-22. doi:10.1016/j.colsurfb.2014.07.040.
35. Chandra P, Mahajan AU, Bulani VD, et al. Pharmacokinetic Study of Sirolimus-Eluting BioResorbable Vascular Scaffold System for Treatment of De Novo Native Coronary Lesions: A Sub-Study of MeRes-1 Trial. Cardiol Res. 2018;9(6):364-9. doi:10.14740/cr799.
36. Balss KM, Long FH, Veselov V, et al. Multivariate analysis applied to the study of spatial distributions found in drug-eluting stent coatings by confocal Raman microscopy. Annal Chem. 2008;80(13):4853-9. doi:10.1021/ac7025767.
37. Garcia-Rubio DL, de la Mora MB, Badillo-Ramirez I, et al. Analysis of platelets in hypertensive and normotensive individuals using Raman and Fourier transform infrared-attenuated total reflectance spectroscopies. J Raman Spectrosc. 2019;50(4):509-21. doi:10.1002/jrs.5540.
38. Cerecedo D, Martinez-Vieyra I, Sosa-Peinado A, et al. Alterations in plasma membrane promote overexpression and increase of sodium influx through epithelial sodium channel in hypertensive platelets. Bba-Biomembranes. 2016;1858(8):1891-903. doi:10.1016/j.bbamem.2016.04.015.
39. Rubina S, Krishna CM. Raman spectroscopy in cervical cancers: an update. J Cancer Res Ther. 2015;11(1):10-7. doi:10.4103/0973-1482.154065.
40. Patel P, Ivanov A, Ramasubbu K. Myocardial Viability and Revascularization: Current Understanding and Future Directions. Current atherosclerosis reports. 2016;18(6):32. doi:10.1007/s11883-016-0582-5
41. Ker WDS, Nunes THP, Nacif MS, et al. Practical Implications of Myocardial Viability Studies. Arq Bras Cardiol. 2018;110(3):278-88. doi:10.5935/abc.20180051.
42. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;28;364(17):1617-25. doi:10.1056/NEJMoa1100358.
43. Yamamoto T, Minamikawa T, Harada Y, et al. Label-free Evaluation of Myocardial Infarct in Surgically Excised Ventricular Myocardium by Raman Spectroscopy. Sci Rep. 2018;8(1):14671. doi:10.1038/s41598-018-33025-6.
44. Birech Z, Mwangi PW, Bukachi F, et al. Application of Raman spectroscopy in type 2 diabetes screening in blood using leucine and isoleucine amino-acids as biomarkers and in comparative anti-diabetic drugs efficacy studies. PLoS One. 2017;12(9):e0185130. doi:10.1371/journal.pone.0185130.
45. Loomis SJ, Li M, Maruthur NM, et al. Genome-Wide Association Study of Serum Fructosamine and Glycated Albumin in Adults Without Diagnosed Diabetes: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes. 2018;67(8):1684-96. doi:10.2337/db17-1362.
46. Dingari NC, Horowitz GL, Kang JW, et al. Raman spectroscopy provides a powerful diagnostic tool for accurate determination of albumin glycation. PLoS One. 2012;7(2):e32406. doi:10.1371/journal.pone.0032406.
47. Gonzalez-Solis JL, Villafan-Bernal JR, Martinez-Zerega BE, et al. Type 2 diabetes detection based on serum sample Raman spectroscopy. Lasers Med Sci. 2018;33(8):1791-7. doi:10.1007/s10103-018-2543-4.
48. Li D-W, Zhai W-L, Li Y-T, et al. Recent progress in surface enhanced Raman spectroscopy for the detection of environmental pollutants. Microchimica Acta. 2013;181(1-2):23-43. doi:10.1007/s00604-013-1115-3.
49. Nickelsparg EI. Study of cytochrome c in living mitochondria. Nature. 2016;(3):17-25. (In Russ.) Никельшпарг Э.И. SERS — изучение цитохрома в живых митохондриях. Природа. 2016(3):17-25.

Реклама лекарственных препаратов на телеканалах, ориентированных на детей и подростков в Российской Федерации: так ли все безобидно или надо что-то менять?

Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Концевая А. В., Капустина А. В.
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценка распространенности рекламы лекарственных препаратов (ЛП) на национальных телеканалах с преимущественно детской и подростковой аудиторией в РФ.
Материал и методы. Представленная работа является частью исследования, посвященного изучению маркетинга продуктов питания и напитков детям на телевидении (ТВ) и в Интернете. В период с марта по май 2017г в течение 20 дней проведена запись телевизионных трансляций 5 наиболее популярных у детей и подростков до 16 лет ТВ каналов (Карусель, Disney, СТС, ТНТ, Пятница). Реклама была закодирована и внесена в базу данных, предоставленную Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения в рамках протокола исследования. ЛП классифицировались на "запрещенные к употреблению детьми и подростками", "разрешенные с ограничениями по возрасту" и "разрешенные". Статистический анализ результатов проводили с помощью статистического пакета STATA.
Результаты. На ТВ каналах реклама фармацевтических продуктов вышла на второе место по частоте показов (17%), на каналах Disney и Пятница даже превышает наиболее популярную категорию — рекламу продуктов питания. Во время рекламного показа присутствовала информация о необходимости консультации у врача. Распространенность рекламы ЛП в несколько раз была выше по сравнению с биологически активными добавками и витаминами. При анализе ЛП с точки зрения возможности их назначения детям было обнаружено, что 9% всех рекламируемых препаратов запрещены к приему лицами <18 лет. Тем не менее, следует отметить, что некоторые из этих ЛП представлены также в виде специальных детских форм. Ограничения по возрасту в приеме имеют ~50% всех продемонстрированных лекарственных веществ и меньше половины — разрешены к приему лицами <18 лет.
Заключение. В настоящее время на российских ТВ каналах разрешена реклама безрецептурных ЛП. Однако на каналах с преимущественно детской и подростковой аудиторией реклама ЛП является одной из самых наиболее часто демонстрируемых типов рекламы, уступая лишь продуктам питания. При этом лишь 40% из всех рекламируемых препаратов не имеют ограничения по возрасту, а ~10% запрещены к приему лицами <18 лет.
Ключевые слова: реклама, лекарственные препараты, телеканалы, дети и подростки, реклама лекарственных средств на телевидении.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними докторов Jo Martin Jewell и Joao Breda за помощь и участие в проведении исследования "Маркетинг продуктов питания и напитков на телевизионных каналах с преимущественно детской аудиторией в РФ".

Поступила 08/11-2019
Рецензия получена 14/11-2019
Принята к публикации 06/12-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Концевая А. В., Капустина А. В. Реклама лекарственных препаратов на телеканалах, ориентированных на детей и подростков в Российской Федерации: так ли все безобидно или надо что-то менять? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2406. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2406

Pharmaceutical advertising on child-focused television networks in Russia: is there a need for change?

Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Kapustina A. V.
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the prevalence of pharmaceutical advertising on the Russian federal television channels dedicated to children and youth.
Material and methods. This paper is part of a study on the marketing of food and drink to children on television (TV) and the Internet. In the period from March to May 2017, television broadcasts of the 5 most popular TV channels dedicated to children and youth under the age of 16 (Carousel, Disney, STS, TNT, Friday!) were recorded for 20 days. The advertisement was encoded and entered into a database provided by the Regional Office for Europe of the World Health Organization as part of the study protocol. Drugs were classified as "prohibited for use by children and youth", "allowed with minimum age requirements" and "allowed". Statistical processing was performed using the STATA statistical software.
Results. On TV channels, pharmaceutical advertising takes the second place in terms of demonstration frequency (17%); on Disney and Friday! channels it even exceeded the most popular category — food advertising. During the advertising there was information about the need for a medical consultation. The prevalence of drug advertising was several times higher compared to dietary supplements and vitamins. We also revealed that 9% of all advertised drugs are not allowed for use by persons <18 years of age. However, it should be noted that some of these

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: Almaeva@gnicpm.ru
Тел.: +7 (499) 553-68-66

[Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научно-аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374].

drugs are specifically designed for children. Approximately 50% of all demonstrated medications have age restrictions and less than half are allowed for administration by persons <18 years of age.
Conclusion. Currently, advertising of over-the-counter drugs is allowed on Russian TV channels. However, on channels dedicated to children and youth, drug advertising is one of the most frequently demonstrated types of advertising, second only to food. At the same time, only 40% of all advertised pharmaceuticals do not have age restrictions, and approximately 10% are not allowed for persons <18 years of age.
Key words: advertising, pharmaceuticals, television channels, children and youth, pharmaceutical advertising on television.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, Dr. Jo Martin Jewell and Dr. Joao Breda, for their help and participation in the study "Marketing of food and drink on television channels with a predominantly child audience in the Russian Federation".

Relationships and Activities: not.

Imaeva A. E.* ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374.

*Corresponding author: Almaeva@gnicpm.ru

Received: 08/11-2019
Revision Received: 14/11-2019
Accepted: 06/12-2019

For citation: Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Kapustina A. V. Pharmaceutical advertising on child-focused television networks in Russia: is there a need for change? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2406. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2406. (In Russ.)

БАД — биологически активная добавка, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЛП — лекарственные препараты, ЛС — лекарственные средства, СМИ — средства массовой информации, ТВ — телевидение.

Введение

Дискуссия о допустимости рекламы лекарств в средствах массовой информации и ее влиянии на потребителя давно идет в обществе. Американский зритель в течение года тратит больше времени на просмотр рекламы лекарственных средств (ЛС) по телевизору, чем проводит у врача [1]. Как отмечают в литературном обзоре [2] в Европе в продвижении лекарственных препаратов (ЛП) фармацевтические компании делают больший упор на медицину и науку, в России — на маркетинговую активность и продвижение препаратов. В Российской Федерации (РФ) после некоторого спада фармацевтического сегмента рекламного рынка во время валютного кризиза-2015, к настоящему моменту рынок вернулся к докризисному уровню и растет. При общем увеличении бюджета интернет-рекламы фармацевтическими компаниями, до 90% бюджета приходится на телевидение (ТВ) [3]. Реклама ЛС, медицинских изделий и биологически активных добавок на территории РФ регулируется статьями 24 и 25 Федерального закона "О рекламе" от 13.03.2006 № 38-ФЗ [4]. Эти статьи детально прописывают ряд ограничений такой рекламы, например, запрет обращения к несовершеннолетним в ней, ненужности обращения к врачу и ряд других. Однако количество в средствах массовой информации (СМИ) такой рекламы вызывает необходимость рассмотрения необходимости ее более жесткого регулирования. Попытки внести изменения и дополнения в закон "О рекламе" предпринимались в 2013г, в 2015, 2017, но были отклонены. В январе 2018г в Государственную думу был внесен законопроект о запрете рекламы ЛС (в целом, а не только рецептурных, как в настоящее время) на ТВ и радио [5], в котором разработчики подчеркнули, что подобная реклама способствует бесконтрольному приему рекламируемых препаратов. Но законопроект также был отклонен по рекомендации Комитета Госдумы по экономической политике, промышленности, инновационному развитию и предпринимательству ввиду его соответствия действующего законодательства международной практике и практическому опыту, накопленному в РФ.

Ранее в обзорной статье [6] было показано, что ограничительные меры в отношении рекламы ЛС приняты во многих странах — в Германии запрещена реклама во всех СМИ, действуют ограничения в странах Евросоюза.

Настоящее исследование является продолжением исследования по изучению маркетинга продуктов питания "Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на телевидении и в Интернете", выполненного специалистами НМИЦ ПМ по методологии ВОЗ. Исследование показало, что на популярных у детей и подростков федеральных каналах реклама фармацевтических продуктов выходит на второе место по частоте показов, уступая лишь продуктам питания и напиткам [7]Disney, STS, TNT, and Pyatnitsa (Friday.

Целью настоящего исследования стала оценка распространенности рекламы лекарственных веществ на национальных телеканалах с преимущественно детской и подростковой аудиторией, в РФ.

Материал и методы

Эта работа является частью (вторым этапом) исследования, посвященного изучению маркетинга продуктов питания с использованием адаптированной версии протокола Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на телевидении и в Интернете" [8]. Адаптация протокола заключалась во включении рекламы ЛП в ка-

честве типа рекламы. Сотрудники НМИЦ ПМ перед началом исследования прошли очный курс обучения авторами протокола исследования, в т.ч. экспертами ВОЗ для стандартизации записи, кодирования и внесения данных в единую базу для анализа.

На основании опубликованных рейтингов и общедоступных данных были выбраны пять телеканалов, наиболее популярных у детей в возрасте до 16 лет [9]. Одним из требований протокола был анализ содержания федеральных каналов, транслируемых по всей стране, а не региональных или кабельных с более ограниченной аудиторией. Были отобраны следующие каналы: “Карусель”, “Disney” (основная аудитория которых — дети), “СТС”, “ТНТ” и “Пятница” (каналы, ориентированные на подростков). В период с марта по май 2017г в течение двух рабочих дней и двух выходных, с 06:00 ч до 22:00 ч проведена запись ТВ трансляций каждого канала. Дни записи были выбраны случайным образом. Критерием исключения были дни национальных праздников. Всего было записано 320 ч эфирного времени в течение 20 дней (10 рабочих и 10 выходных дней).

Все записи были проанализированы с точки зрения представленной в них рекламы. Рекламные объявления были закодированы двумя исследователями. Для унификации подхода, а также обеспечения правильности кодирования, каждый исследователь первоначально должен был просмотреть и закодировать данные за 1 день любого телеканала. Затем полученные результаты сравнивались, расхождения были рассмотрены совместно с автором протокола для достижения соглашения по всем случаям разногласий. Методология сбора информации в исследовании была детально описана ранее [7.

Реклама лекарственных веществ была закодирована в соответствии с данными “Государственного реестра лекарственных средств” [10], а также “Регистра лекарственных средств России” [11]. ЛП считался “запрещенным к употреблению детьми и подростками” в случае, если в инструкции к его применению имелось противопоказание к употреблению лицами <18 лет, “разрешенный с ограничениями по возрасту” — при наличии соответствующей рекомендации (для лиц старше определенного возраста), под “разрешенным” препаратом подразумевалось отсутствие каких-либо возрастных ограничений по приему данного вещества. Все данные, полученные в ходе просмотра телеэфира, были внесены в предварительно разработанную базу данных Microsoft Excel, предоставленную Европейским региональным бюро ВОЗ в рамках протокола исследования.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистического анализа и доставки информации — STATA (Data Analysis and Statistical Software) 14 версии с использованием методов стандартной описательной статистики.

Результаты

В первой части исследования “Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на телевидении и в Интернете”, было показано, что на популярных у детей и подростков федеральных каналах реклама фармацевтических продуктов выходит на второе место по частоте показов (рисунок 1) [7].

В общей сложности было отсмотрено и закодировано 11 678 рекламных роликов. По результатам исследования обнаружено, что реклама ЛС составляет ~1/5 всей рекламы, демонстрируемой на изучаемых ТВ каналах. Такой тип в целом выходит на 2 место по частоте среди всех типов рекламы, а на некоторых каналах, таких как Disney и Пятница, даже превышает рекламу продуктов питания как наиболее популярный тип (рисунок 2). Во время показа рекламного ролика информация о необходимости консультации у врача присутствовала на экране.

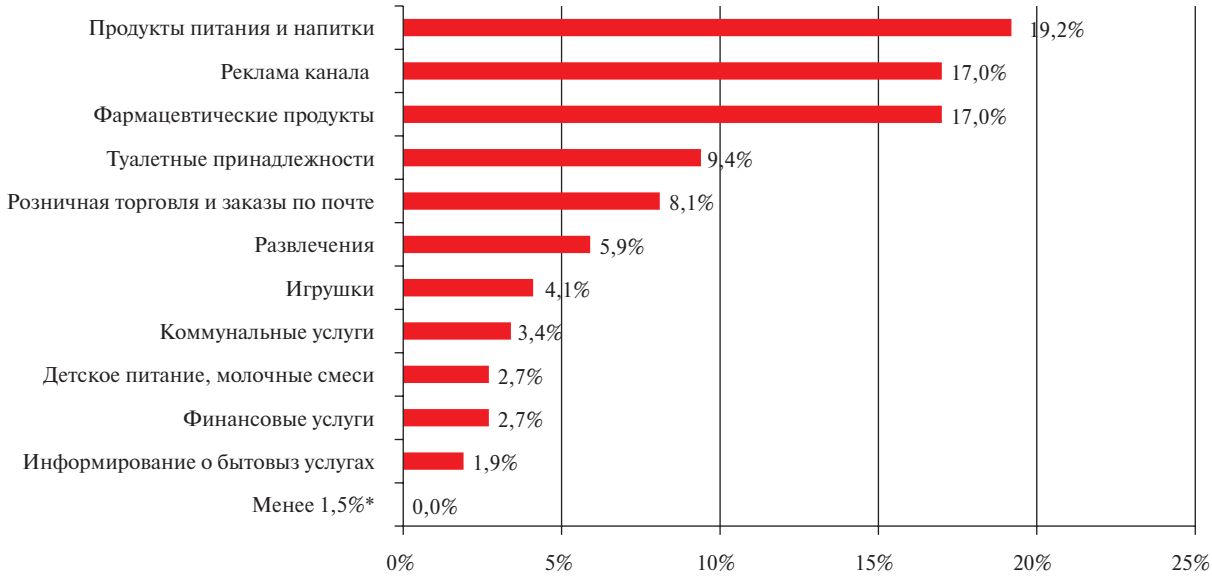


Рис. 1 Распределение всех рекламных роликов по типу рекламируемого продукта (%) исследования “Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на ТВ и в Интернете” [7] Disney, STS, TNT, and Pyatnitsa (Friday.

Примечание: * — <1,5% составила реклама чистящих/моющих средств, одежды, бытовой техники, мясопроизводства, автомобилизма, издательской деятельности, путешествий, спонсорских мероприятий, образования.

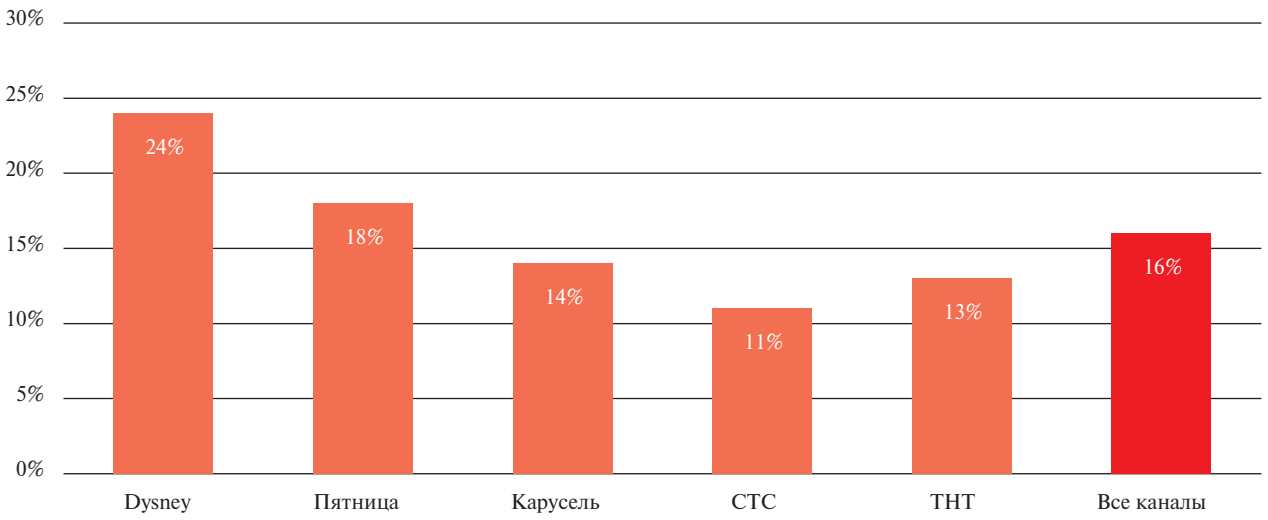


Рис. 2 Распространенность рекламы препаратов на телеканалах.

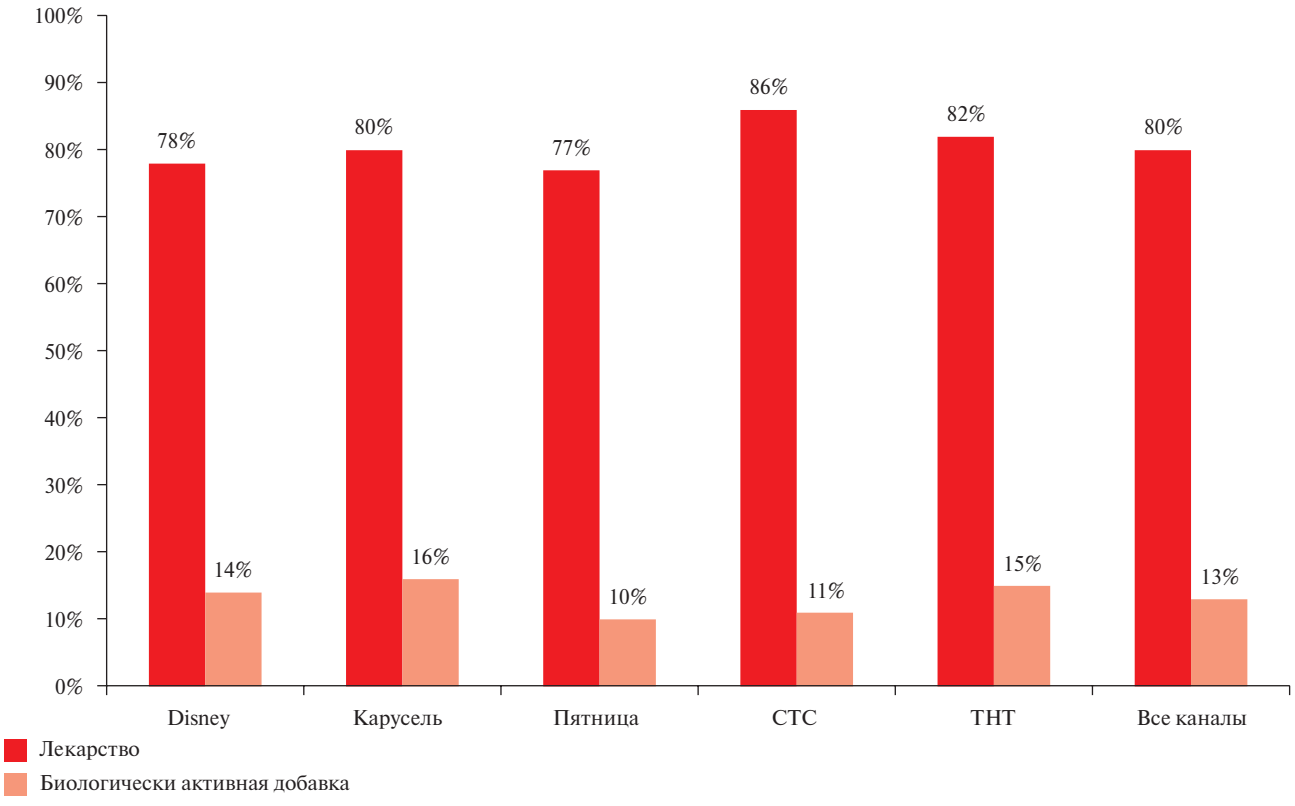


Рис. 3 Типы рекламируемых лекарственных веществ в зависимости от канала.

Реклама лекарственных веществ может быть разделена по типу рекламируемых товаров на рекламу собственно лекарств, биологически активных добавок (БАД) и витаминов, а также рекламу ассортимента ЛП в ассортименте. Следует отметить, что презентация ассортимента препаратов занимала ~10% всей рекламы лекарств. Тем не менее, распространенность рекламы ЛП в несколько раз была выше по сравнению с БАДами и витаминами, независимо от телеканала (рисунок 3).

Чаще всего по фармакологическому действию в телеэфире на изучаемых каналах демонстрировались антисептические средства. На втором месте были противокашлевые, далее — противодиарейные и противоаллергические лекарственные препараты. На пятом месте наиболее рекламируемых ЛС были нестероидные противовоспалительные препараты (рисунок 4).

При анализе ЛП с точки зрения возможности их назначения детям было обнаружено, что 9% всех рекламируемых препаратов запрещены к приему

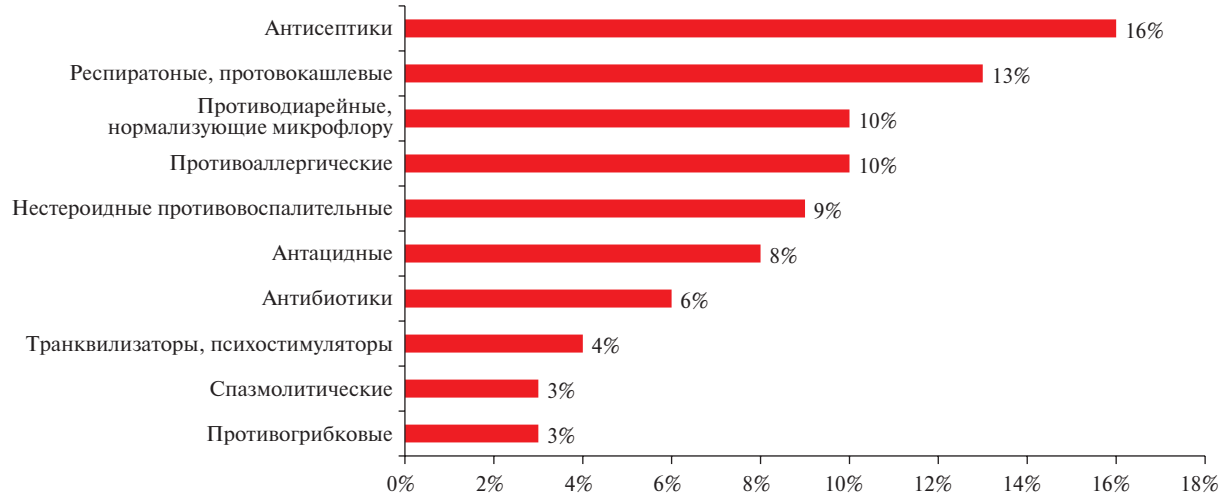


Рис. 4 Десять наиболее рекламируемых групп препаратов.

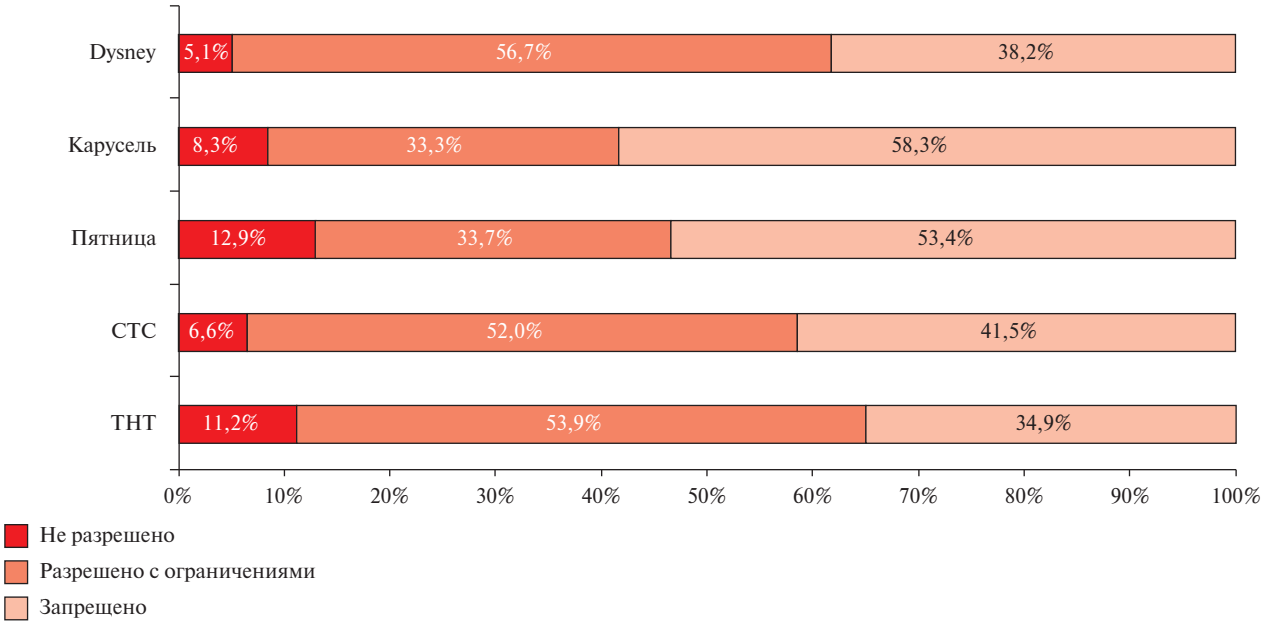


Рис. 5 Рекламируемые препараты, которые разрешено или запрещено принимать детям.

лицами <18 лет (рисунок 5). Тем не менее, следует отметить, что некоторые из этих препаратов представлены также в виде специальных детских форм. Ограничения по возрасту в приеме имеют ~50% всех продемонстрированных лекарственных веществ и <половины — разрешены к приему лицами <18 лет.

Обсуждение

С момента появления рекламы на российском телевидении и в прессе появилась и реклама ЛС. С середины 90-х годов прошлого века реклама лекарств на ТВ вышла на третье место по эфирному времени и затратам на нее [12]. С 2006г реклама ЛП регулируется на законодательном уровне [4], а реклама рецептурных ЛП вне профессионального сообщества в РФ запрещена. Исследователи отмечают рост рекламы категории “Медицина и фармацевтика” на ТВ и радио и во втором десятилетии XXI века, но не в прессе. Есть опыт ограничения рекламы ЛС и в зарубежных странах [1, 13].

Однако введение ограничений на продвижение лекарств на телевидении заставляет представителей фармацевтического бизнеса искать новые способы донесения информации до потребителя. Возрастает роль Интернета как площадки для продвижения лекарств. Показано [14], что лица, не имеющие медицинского образования, при выборе препарата изучают вопрос на Интернет-форумах (64%), а ~ половины — обращают внимание на особо рекламируемые на ТВ препараты. Помимо рекламы на ТВ, продвижение лекарств в настоящее время расширяется путем вовлечения социальных платформ (Social media marketing) и других цифровых

технологий, например, виртуальных презентаций препаратов, создания сайтам определенных нозологий и т.д.

Дискуссия об ограничении или запрете рекламы ЛС на ТВ идет давно, инициаторами выступают общественность, Министерство здравоохранения, депутаты Государственной думы, в т.ч. на законодательном уровне. Инициаторы ужесточения контроля рекламы ссылаются на опасность и даже угрозу для здоровья человека вследствие бесконтрольного приема рекламируемых ЛС. Влияние рекламы ЛС на человека убедительно продемонстрировали американские авторы на людях с ожирением, которым был показан ролик о фиктивном, специально придуманном исследователями препарате для снижения веса. На выбор пациентов-участников в большей степени влиял ролик о препарате, где положительный эффект ЛС был преувеличен, а сведения о побочных эффектах указаны не полностью [15].

Однако существуют мнения против запрета рекламы ЛС на российском ТВ — их высказывают Комитет Госдумы по экономической политике, промышленности, инновационному развитию и предпринимательству, представители рекламного рынка и медийного сообщества. Комитет Госдумы утверждает, что продвижение ЛС на ТВ проходит без нарушения Закона “О рекламе”. И, например, Ассоциация Коммуникационных Агентств России (АКАР) считает, что запрет рекламы ЛС существенно снизит поступления в бюджет от рекламы, вызовет падение выручки ТВ и радиоканалов, что скажется и на качестве их контента. Это связано с тем, что фармацевтические компании — в ТОП-10 рекламодателей на рынке [16]. Критика запрета рекламы лекарств на ТВ исходит и от Минкомсвязи.

Настоящее исследование, выполненное в рамках изучения маркетинга продуктов питания “Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на телевидении и в Интернете”, рассматривало весь объем рекламной информации, который был продемонстрирован за 20 дней на каналах, где значимую часть аудитории составляют дети и подростки. Первичный анализ показал, что реклама фармацевтических продуктов на этих ТВ каналах по частоте занимает вторую позицию среди других категорий. При детальной оценке рекламы ЛС, наибольшее количество такой рекламы было обнаружено на канале Disney, где ~ половины аудитории — лица 4-17 лет [17]. Все рекламируемые препараты относились к группе безрецептурного отпуска, т.е. нарушения ФЗ “О рекламе” в этом отношении не было. Согласно ФЗ “О рекламе”, в роликах, продвигающих ЛС не должно быть обращения к несовершеннолетним, что на российском ТВ соблюдалось, однако в рекламе ЛП присутствуют дети или похожие на них персонажи. Сходное исследование, проведенное в США на кабельном ТВ (500 ч телеэфира было проанализировано), насчитало в эфире 2,3% рецептурных и 4,8% безрецептурных препаратов от общего числа рекламы [Brownfield, Bernhardt, 2004]. Однако и в США делаются шаги по контролю и ужесточению правил размещения ЛС на ТВ [18].

Если рассмотреть показанные в рекламе препаратам согласно Классификации фармакологических групп [11], то на первом месте — антисептические средства, далее — противокашлевые, противодиарейные и противоаллергические ЛП. Продвижение подобных препаратов, стимулирующее население к бесконтрольному лечению не может не настораживать медицинское сообщество. Все эти препараты имеют четкий спектр не только показаний, но и противопоказаний, помимо того бесконтрольный прием может вызвать нежелательные лекарственные взаимодействия, значимо исказить клиническую картину при наличии заболевания.

Ранее исследователями было показано, что, несмотря на то, что дети, как правило, смотрят рекламу, запоминая яркие сюжеты, динамичную музыку, к рекламе ЛС они относятся скорее негативно [19]. Тем не менее, ~ половины показанных в рекламе ЛП имели ограничение по возрасту, в т.ч. запрещены к приему лицам <18 лет.

Ограничения. Сбор материалов для данного исследования проводился в период с марта по май 2017г, соответственно предметом анализа явилось общее присутствие рекламы ЛС на ТВ, без изучения сезонности рекламы.

Заключение

Таким образом, на каналах российского телевидения с преимущественно детской и подростковой аудиторией реклама ЛП является одним из самых наиболее часто демонстрируемых типов рекламы, уступая лишь продуктам питания. При этом лишь 40% из всех рекламируемых препаратов не имеют ограничения по возрасту, а ~10% запрещены к приему лицами <18 лет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними докторов Jo Martin Jewell и Joao Breda за помощь и участие в проведении исследования “Маркетинг продуктов питания и напитков на телевизионных каналах с преимущественно детской аудиторией в РФ”.

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

Литература/References

1. Ventola CL. Direct-to-Consumer Pharmaceutical Advertising: Therapeutic or Toxic? Pharmacy and Therapeutics. 2011; 36(10):669-84.
2. Starkova NO, Reka AA. Features of marketing in the market of pharmaceutical products. Politics, economics and social sphere of the problem of interaction. 2016;7:134-40. (In Russ.) Старкова Н. О., Река А. А. Особенности маркетинга на рынке фармацевтической продукции. Политика, экономика и социальная сфера проблемы взаимодействия. 2016;7:134-40.
3. Medicine advertising market returned to pre-crisis level. Vademecum magazine. 2017. Russian (Рынок рекламы лекарств вернулся к докризисному уровню — журнал Vademecum 2017) [Electronic resource] URL: https://vademec.ru/article/rynok_reklamy_lekarstv_vernulsya_k_dokrizisnomu_urovnyu/ (дата доступа: 27.01.2019).
4. Federal Law "On Advertising" No. 38-ФЗ (revised on 10/30/2018) (with amendments and additions, comes into force on 01/01/2019) (In Russ.) Федеральный закон "О рекламе" №38-ФЗ (ред. от 30.10.2018) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019) [Electronic resource]. Ссылка активна на 19.03.2018. URL:http://base.garant.ru/12145525/
5. The draft federal law "On Amendments to Article 24 of the Federal Law" On Advertising" (In Russ.) Проект федерального закона "О внесении изменения в статью 24 Федерального закона "О рекламе" [Electronic resource]. 2018. URL: https://ldpr.ru/power/Bills/On_Amending_Article_24_of_the_Federal_Law_On_Advertising_250118/ (дата доступа: 05.05.2018).
6. Ababkova MYu. Ethical problems of advertising medicines. Health — the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2014;9(2):776-83. (In Russ.) Абабкова М. Ю. Этические проблемы рекламы лекарственных средств. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014;9(2):776-83.
7. Balanova YuA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, et al. Food and beverage marketing to children via television in the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21(5):98-106. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. и др. Маркетинг продуктов питания и напитков на телевизионных каналах с детской аудиторией в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(5):98-106. doi:10.17116/profmed20182105198.
8. Monitoring food and beverage marketing to children via television and the Internet. World Health Organization, 2017. (In Russ.) Мониторинг маркетинга пищевых продуктов и напитков детям на телевидении и в Интернете. ВОЗ, 2017. [Electronic resource]. (Дата доступа 19.03.18). http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease
9. Mediascope. Analysis of advertising: a comparative analysis of the advertising market in Russia. Russian (Mediascope Анализ рекламы: сравнительный анализ рынка рекламы в России) [Electronic resource]. (In Russ.) Mediascope. Анализ рекламы: сравнительный анализ рынка рекламы в России) [Electronic resource]. URL: http://mediascope.net/ (Дата доступа 19.03.18).
10. State Register of Medicines. Russian (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (Дата доступа 19.03.18).
11. Register of medicines of Russia Russian (In Russ.) Регистр лекарственных средств России [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_tree.htm (дата доступа: 15.01.2019).
12. Chupandina EE, Dagir S. Review of the main approaches and features in promotion of medicines on the Russian market. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 5. (In Russ.) Чупандина Е. Е., Дагир С. Обзор основных подходов и особенностей в продвижении лекарственных препаратов на российском рынке Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-osnovnyh-podhodov-i-osobennostey-v-prodvizhenii-lekarstvennyh-preparatov-na-rossiyskom-rynke (дата доступа 09.02.2019).
13. Brownfield ED, Bernhardt JM, Phan JL, et al. Direct-to-consumer drug advertisements on network television: An exploration of quantity, frequency, and placement. J Health Commun. 2004;9(6):491-7. doi:10.1080/10810730490523115.
14. Marasanov SB, Petrov GA, Blinova AV. Medicines, advertising, the Internet. Pharmaceutical Sciences 2016;43:4-6. (In Russ.) Марасанов С. Б., Петров Г. А., Блинова А. В. Лекарства, реклама, интернет. Фармацевтические науки. 2016;43:4-6.
15. Aikin KJ, Southwell BG, Paquin RS, et al. Correction of misleading information in prescription drug television advertising: The roles of advertisement similarity and time delay. Res Soc Adm Pharm Elsevier Inc. 2017;13(2):378-88. doi:10.1016/j.sapharm.2016.04.004.
16. ACAR: Complete ban advertising of medicinal products cause adverse economic and social consequences. (In Russ.) АКАР: Полный запрет рекламы лекарственных средств вызовет неблагоприятные экономические и социальные последствия [Electronic resource]. URL: http://www.akarussia.ru/press_centre/news/id8191 (дата доступа: 30.01.2019).
17. Burnaeva O, Smirnova I. TV audience in Russia. (In Russ.) Бурнаева О., Смирнова И. Телеаудитория в России. [Electronic resource] Mediascope, департамент телевизионных исследований. 2018. URL: https://mediascope.net/upload/iblock/31e/WCM_Mediascope18_.pdf (дата доступа: 30.01.2019).
18. Applequist J, Ball JG. An updated analysis of direct-to-consumer television advertisements for prescription drugs. Ann Fam Med. 2018;16(3):211-6. doi:10.1370/afm.2220.
19. Babenko AA. Psychological Impact of Television Advertising on Children's Audience. Pedagogy & Psychology. 2015;1(64):17-9. (In Russ.) Бабенко А. А. Психологическое влияние телевизионной рекламы на детскую аудиторию. Педагогика и психология. 2015;1(64):17-9.

Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы

Акашева Д.У., Жигарева Е.И., Кузнецова И.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М.
ФГБУ "Научно-медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ) является довольно редким сосудистым заболеванием. В отличие от острой ишемии с внезапным началом ХМИ представляет собой постоянную или эпизодическую гипоперфузию кишечника, как правило, вследствие атеросклеротического поражения сосудов. Несмотря на значительную распространенность случаев атеросклероза мезентериальных артерий в общей популяции, клинические проявления ХМИ могут отсутствовать вплоть до терминальной стадии заболевания, что обусловлено формированием экстенсивного коллатерального кровотока и наличием остаточного эмбрионального кровообращения. ХМИ не только ухудшает качество жизни, но и повышает риск катастрофической острой на фоне хронической (острая-хроническая ишемия). Эта проблема весьма актуальна, т.к. заболеваемость и смертность от нее не имеют тенденции к снижению. В статье представлен случай ХМИ у пациентки с нетипичной "абдоминальной жабой". Изложены этиопатогенез, клиническая картина, диагностика и методы лечения в свете не только представленного клинического наблюдения, но и литературных данных, с целью улучшения понимания и тактики ведения этого редкого жизнеугрожающего заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая мезентериальная ишемия, абдоминальная жаба, нижняя брыжеечная артерия, эндоваскулярная реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/10-2019
Рецензия получена 05/11-2019
Принята к публикации 15/11-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Акашева Д.У., Жигарева Е.И., Кузнецова И.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2379. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2379

Chronic mesenteric ischemia: a case report and review of the literature

Akasheva D.U., Zhigareva E.I., Kuznetsova I.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M.
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Chronic mesenteric ischemia (CMI) is a rare vascular disease. Unlike acute ischemia with a sudden onset, CMI is characterized by permanent or episodic intestinal hypoperfusion, usually due to atherosclerotic vascular lesion. Despite the high prevalence of atherosclerosis of mesenteric arteries in the general population, clinical manifestations of CMI may be absent up to the end-stage disease, which is due to the formation of extensive collateral circulation and the presence of residual fetal circulation. CMI not only worsens the quality of life, but also increases the risk of acute ischemia against the background of chronic. This problem is relevant, since the incidence and related mortality do not tend to decrease. The article presents the case report of CMI in a patient with an atypical abdominal angina. The etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment methods are described in relation not only to the presented report, but also to literature data. This improves understanding and management strategy of this rare life-threatening pathology.

Key words: atherosclerosis, chronic mesenteric ischemia, abdominal angina, inferior mesenteric artery, endovascular revascularization.

Relationships and Activities: not.

Akasheva D.U.* ORCID: 0000-0003-0694-7062, Zhigareva E.I. ORCID: 0000-0001-5678-4420, Kuznetsova I.V. ORCID: 0000-0002-4907-2369, Rudenko B.A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dariga-akasheva@yandex.ru

Received: 14/10-2019
Revision Received: 05/11-2019
Accepted: 15/11-2019

For citation: Akasheva D.U., Zhigareva E.I., Kuznetsova I.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Chronic mesenteric ischemia: a case report and review of the literature. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2379. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2379. (In Russ.)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВБА — верхняя брыжеечная артерия, ГЭРБ — гастроэзофагиальная болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НБА — нижняя брыжеечная артерия, ОР — относительный риск, РС — рассеянный склероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХМИ — хроническая мезентериальная ишемия, ХС — холестерин, ЧС — чревный ствол.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru
Тел.: +7 (903) 526-44-81

[Акашева Д.У.* — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Жигарева Е.И. — врач, ORCID: 0000-0001-5678-4420, Кузнецова И.В. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0002-4907-2369, Руденко Б.А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Описание клинического случая

Пациентка Ф., 70 лет, поступила в Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (НМИЦ ПМ) в декабре 2018г с жалобами на приступы раздирающих, "кусающих" болей в нижней части живота, которые возникали без провоцирующих факторов, преимущественно в ночные часы, и купировались самостоятельно в течение нескольких часов, склонность к запорам, а также эпизодические подъемы артериального давления (АД) максимально до 150/90 мм рт.ст.

Из анамнеза заболевания известно, что боли в животе беспокоят пациентку с 2016г. Изначально они были редкими, незначительной интенсивности, со слабым положительным эффектом от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, с постепенным усилением выраженности и частоты возникновения.

С момента появления болевого синдрома пациентка неоднократно обращалась в различные медицинские учреждения. Проводился поиск причины болей в животе.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (27.10.2016г) — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), обострение хронического поверхностного гастрита. Проводилась терапия ингибиторами протонной помпы. При контрольном исследовании через 2 нед. признаки обострения гастрита прошли. Однако приступы болей в животе сохранялись. Видеоколоноскопия (10.12.2016г) выявила долихосигму и полип прямой кишки. Амбулаторно выполнена полипэктомия диатермической петлей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (02.05.2017г) — жировой гепатоз, липоматоз, полип и признаки холестероза желчного пузыря. Исключалась также с помощью УЗИ патология органов малого таза и забрюшинного пространства (2017г). В малом тазу обнаружен одиночный кальцификат миометрия (интрамуральный узел), в почках — расширение чашечно-лоханочной системы с обеих сторон.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (11.04.2018г) — очаговых и инфильтративных изменений легких выявлено не было. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника (12.04.2018г) — множественные грыжи, а также протрузии дисков.

По данным дуплексного УЗИ брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей (2018г) признаки гемодинамически незначимого атеросклероза.

На момент поступления в НМИЦ ПМ в декабре 2018г абдоминальная боль возникала до нескольких раз в сут.

Из анамнеза жизни: росла и развивалась нормально. Перенесенные заболевания — хронический пиелонефрит, установленный в 2017г на основании результатов УЗИ. Проводилась антибактериальная терапия в соответствии со спектром чувствительности к антибиотикам по данным посева мочи. В дальнейшем обострений не было.

В 1991г у пациентки был диагностирован рассеянный склероз (РС), который манифестировал с нарушения координации движений, в т.ч. шаткости при ходьбе в разные стороны, и дизартрии. С того времени пациентка постоянно наблюдается в научном центре неврологии. Последние годы РС в стадии ремиссии.

Вредные привычки — курит ~40-45 лет, индекс курящего человека 20 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Из семейного анамнеза известно, что у матери пациентки гипертоническая болезнь, умерла в 73 года от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Условия быта удовлетворительные. Профессиональные вредности отрицает.

В связи с эпизодами умеренной артериальной гипертензии (АГ) пациентке амбулаторно назначен был лозартан 6,25 мг/сут., на фоне чего достигнут целевой уровень АД.

Результаты осмотра при поступлении: телосложение нормостеническое, рост 161 см, масса тела 63 кг, индекс массы тела 24 кг/м^2. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально, температура тела 36,6° С, кожные покровы обычной окраски и влажности, отеков нет, лимфатические узлы не увеличены, костно-мышечная система и суставы не изменены. Границы сердца не смещены. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений — 70 уд./мин. АД на обеих руках 120/70 мм рт.ст. При аускультации периферических артерий (сонные, бедренные и брюшная аорта) шумы не выслушивались. В легких аскультативно — дыхание везикулярное. Системы пищеварения, мочеполовая, нервная — без особенностей.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Показатели клинического, биохимического анализов крови и общего анализа мочи были без патологических отклонений. Липидограмма: общий холестерин (ХС) — 7,1 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 4,72 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности — 0,93 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,45 ммоль/л, триглицериды — 2,02 ммоль/л. Маркеры воспаления: С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, фибриноген, и онкомаркеры (СА125, СА19-9, раковый эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин) в пределах референсных значений.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений

75 уд./мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

По данным эхокардиографии выявлена умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) до 13 мм преимущественно в базальной части перегородки, полости сердца не расширены, зон нарушенной локальной сократимости нет, фракция выброса ЛЖ сохранена (64%), диастолическая дисфункция ЛЖ I типа.

При поступлении пациентка предоставила диск с МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (23.03.2018г). Специалисты рентгенологи, проанализировав эти данные, обратили внимание на значительную выраженность атеросклероза аорты и ее ветвей.

Учитывая выраженные признаки атеросклероза по МСКТ, а также факторы сердечно-сосудистого риска (курение, дислипидемия и АГ), пациентке была проведена ангиография брюшной аорты и ее ветвей, а также коронароангиография с целью уточнения диагноза, оценки состояния кишечного и коронарного артериального русла и определения дальнейшей тактики лечения.

Брюшная аортография и ее ветвей (25.12.2018г): выявлен 80% стеноз устья нижней брыжеечной артерии (НБА) (рисунок 1). Брюшной отдел аорты, чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА), почечные артерии и артерии нижних конечностей не изменены. По результатам коронароангиографии — 50% стеноз в средней трети правой коронарной артерии, остальные артерии без изменений.

С учетом данных анамнеза, клинической картины и результатов проведенного обследования был поставлен следующий **основной диагноз**: ишемическая болезнь кишечника, хроническая мезентериальная ишемия, функциональный класс (ФК) II, атеросклероз кишечных артерий, 80% стеноз устья НБА. У пациентки также выявлены признаки атеросклероза коронарных артерий. Но гемодинамически значимые стенозы в коронарных артериях и клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) отсутствовали. Незначительные атеросклеротические изменения были выявлены и в периферических артериях (брахиоцефальных и нижних конечностей).

Учитывая прогрессирующую клинику “абдоминальной жабы”, наличие признаков ишемии (болей в животе) в покое, т.е. без нагрузки едой, локальное гемодинамически значимое поражение НБА, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, было рекомендовано проведение чрескожного коронарного вмешательства — эндоваскулярной реваскуляризации. Скорректировано медикаментозное лечение: назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином 80 мг/сут. и дезагрегантная — аспирином 100 мг/сут.

В январе 2019г, в рамках плановой госпитализации в НМИЦ ПМ, проведена ангиопластика со стентированием НБА (стент Promus Element) (рисунок 2А, Б, В). В течение года после вмешательства рекомендован прием двойной дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут. и клопидогрелом 75 мг/сут., с переходом в дальнейшем на постоянную монотерапию ацетилсалициловой кислотой. Также рекомендован пожизненный прием статинов (целевой уровень ХС липопротеинов низкой плотности <1,5 ммоль/л) и, наряду с другими указаниями по профилактике сердечно-сосудистого риска (контроль липидемии, гликемии и АД), категорический отказ от курения.

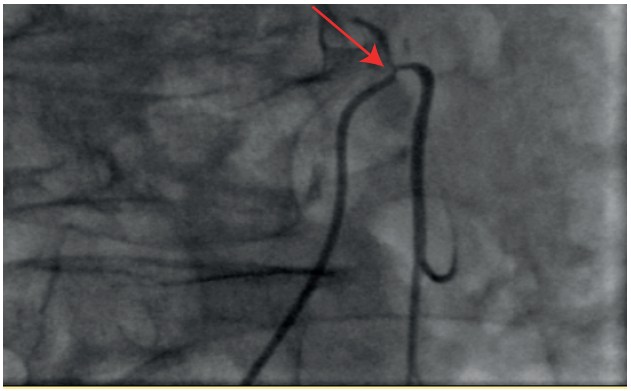


Рис. 1 Брюшная аортоангиография пациентки Ф. Стрелкой показан гемодинамически значимый стеноз (80%) НБА.

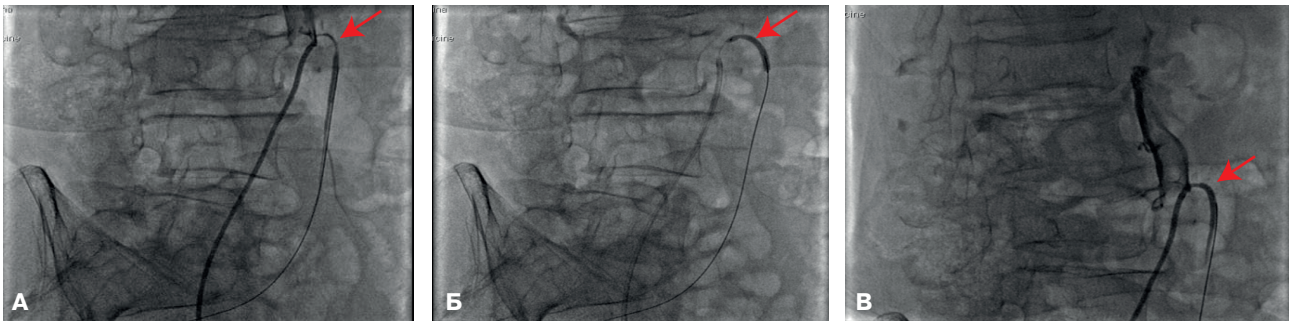


Рис. 2 Ангиопластика и стентирование НБА пациентки Ф.: *А*) установка катетера-гида в устье НБА, предилатация стенозированного участка баллонным катетером ncsprinter 2x21 мм инфляцией 14 атм; *Б*) имплантирование стента с лекарственным покрытием “Promus Element” в область остаточного стеноза (60%); *В*) контрольная съемка — стент полностью расправлен, признаков диссекциии и остаточного стеноза нет.

После выписки из стационара с пациенткой поддерживался контакт (по телефону): абдоминальные боли, беспокоившие ее последние 3 года практически ежедневно, в течение 3 мес. после стентирования ни разу не возобновлялись.

Обсуждение

Историческая справка

Понятие об ишемической болезни органов пищеварения как о хроническом заболевании сформировалось сравнительно недавно. Но если касаться истории этого редкого заболевания, то первые анатомические описания окклюзии сосудов брюшной полости появились еще в середине XIX века. В 1843г Tiedemann F обнаружил закупорку ВБА, приведшую к инфаркту кишечника [1], в 1869г Chienne J описал окклюзию всех непарных висцеральных артерий [2]. Это были секционные данные.

Первое клиническое описание ишемической болезни кишечника представил Schnitzler J в 1901г, а в 1903г Bacelli G ввел термин “angina abdominalis” [3]. В 1921г Klein E высказал предположение о связи абдоминальных болей с поражением мезентериальных артерий и возможности их хирургической коррекции [4]. Connor LA в 1933г сравнил болевой синдром в животе со стенокардией при ИБС [5]. В 1957г Mikkelson WP предложил хирургическое лечение обструктивного поражения ВБА и детально описал клиническую картину хронической мезентериальной ишемии (ХМИ) и основной ее симптом — постпрандиальную боль в животе [6].

С началом широкого применения ангиографии в 1960-х гг появляются множественные описания случаев ишемических поражений органов желудочно-кишечного тракта. Чаще всего в литературе употребляются термины “ишемическая болезнь органов пищеварения”, “хронический абдоминальный ишемический синдром”, “хроническая ишемия кишечника” и несколько устаревшие “брюшная жаба”, “брюшная ангина”.

Эпидемиология

Мезентериальная ишемия (острая и хроническая) — довольно редкое заболевание (0,1% всех случаев госпитализации) с высоким уровнем смертности от 24% до 94% [7, 8]. При этом атеросклеротическое поражение мезентериальных артерий встречается чаще, и значительно увеличивается с возрастом: с 6% у 40-летних пациентов до 14% у 60-летних [9], достигая максимума у лиц >75 лет — 18-67% [9, 10]. Кроме возрастной, известна и гендерная тенденция распространенности ХМИ: >70% больных — женщины [11].

Точная распространенность ХМИ неизвестна. По данным вскрытий, частота стенозирования >50% хотя бы одной из висцеральных артерий встречается у 6-10% общей популяции [12]. При ангиографическом исследовании в связи с атеросклерозом периферических артерий более чем 50%-ный стеноз ВБА или ЧС выявлен в 27% случаев [13]. А при аортофеморальном шунтировании по поводу окклюзионной болезни артерий таза и нижних конечностей уже у 70% пациентов обнаруживают сопутствующий атеросклероз мезентериальных сосудов [14].

Таким образом, при относительно высокой частоте атеросклеротического поражения мезентериальных сосудов в общей популяции распространенность ХМИ довольно низкая, особенно, если сравнивать с другими атеросклеротическими заболеваниями. Частота атеросклероза периферических артерий (брахиоцефальных и артерий нижних конечностей) составляет 3-10% [15], цереброваскулярной болезни — 2,4%, ИБС — 4,5% [16]. При этом частота ХМИ — всего 0,03% (30 на 100 тыс. населения). Такое низкое соотношение частоты ХМИ/атеросклероз мезентериальных артерий обусловлено наличием двух особенностей кишечного кровообращения, играющих защитную роль в профилактике ишемии при атеросклеротических стенозах: обильное коллатеральное русло и остаточная сложная сеть эмбриональных сосудов [17].

Физиология мезентериального кровообращения

Три основных сосуда: ЧС, ВБА и НБА, формируют мезентериальное артериальное русло. Кишечное кровообращение в условиях голода требует 10-20% сердечного выброса и ~35% — постпрандиально; ~70% последних идут на метаболические потребности слизистой оболочки кишечника [18].

В ЧС базовая (тощаковая) скорость кровотока составляет 450 мл/мин и 700 мл/мин после еды с максимумом скорости через 10 мин. В ВБА увеличение скорости происходит с 400 до 800 мл/мин с пиком через 40 мин [19]. Увеличение кишечного кровотока начинается в среднем через 30-60 мин после принятия пищи и длится 2-6 ч [18]. Степень увеличения кровотока зависит от количества и качества еды: максимальные по величине и продолжительности постпрандиальные пики происходят на обильную и жирную еду [20]. В то же время белковая пища, в сравнении с жирной, требует меньшего кровотока, а углеводы занимают промежуточное положением между жирами и белками [21].

Пусковым механизмом увеличения потока крови является повышенная потребность в кислороде, обеспечивающая усиление перистальтики и секреции кишечника для переваривания пищи. Основной триггер уменьшения брыжеечного кровотока — повышение симпатической активности, сопровождающееся вазоконстрикцией и снижением секреторной деятельности [22]. При сильном психологическом стрессе наблюдалось снижение мезентериального кровотока подобно стресс-индуцированной кардиомиопатии [23, 24].

Этиопатогенез

Основная причина мезентериальной ишемии — артериальная обструкция, которая может проявиться в острой или хронической форме. Острая мезентериальная ишемия — это неотложное хирургическое состояние. В 40-50% случаев она связана с эмболической окклюзией, в 20-35% — с тромботической окклюзией стенозированного мезентериального сосуда и в <5% случаев — с диссекцией или воспалением сосуда [25]. >90% случаев ХМИ связаны с прогрессирующим атеросклеротическим заболеванием висцеральных сосудов [26]. Факторы риска (ФР) атеросклеротического поражения сосудов хорошо известны: АГ, гиперлипидемия, избыточная масса тела, курение. Все они, за исключением избыточной массы тела, имелись и у представленной пациентки.

Затрудненный или уменьшенный поток крови в мезентериальных артериях приводит к снижению доставки кислорода до уровня, который является недостаточным для удовлетворения метаболических потребностей внутренних органов [27]. Вазодилатация является начальной реакцией, но длительная ишемия вызывает стойкое сужение сосудов. Последовательность этих событий может привести к активации системного воспаления и, в конечном счете, к усилению вазоспазма [28] и локальной ишемии, которая способствует более глубокому, интенсивному повреждению кишечной стенки [27]. Без вмешательства поражение может захватить всю толщу стенки, вызвать инфаркт кишечника и смерть [29].

Главная причина ХМИ — атеросклероз, редкие — васкулиты при узелковом полиартрите и болезни Такаясу, фибромышечная дисплазия, нейрофиброматоз, диссекция артериальной стенки, травма, эмболия. К внесосудистым причинам относятся аномалии развития непарных висцеральных артерий, сдавление ЧС серповидной связкой диафрагмы, сдавление сосудов опухолями, спайками, интраорганные сдавления сосудов (например, при панкреатите).

Возможные патогенетические связи атеросклероза и РС

Следует напомнить, что представленная пациентка длительное время страдает РС. Это самое распространенное заболевание центральной нервной системы, щадящее периферию, имеющее разнообразное клиническое течение от доброкачественного (описанный случай) до стремительно инвалидизирующего [30].

Причины РС неизвестны. Его связь с сердечно-сосудистым риском изучалась во многих исследованиях, и стала предметом расширенного литературного поиска двух недавно опубликованных систематических обзоров (Pubmed, Embase, Cochrane, Swemed+, GoogleScholar, Ovid MEDLINE и др.). Предполагая, что эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление играют важную роль в патогенезе поражения центральной нервной системы, авторы представили литературные доказательства взаимосвязи РС с сердечно-сосудистыми ФР и основными сердечно-сосудистыми событиями [31, 32].

Данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты с РС имеют значительно чаще сердечно-сосудистые ФР, а также повышенный риск как артериальных, так и венозных тромбоэмболических осложнений, в сравнении со здоровым контролем. ССЗ часто сопутствуют РС и ускоряют инвалидизацию больных с этим заболеванием. На вопрос, является ли сосудистый компонент причиной неврологического заболевания или просто его попутчиком, ответа пока нет. Высокая степень коморбидности между ССЗ и РС предполагает, что сосудистая патология может быть важным фактором, вызывающим дисфункцию или дегенерацию нейронов при РС [32].

У приведенной пациентки имеется атеросклеротическое поражение сосудов — ХМИ, а также сопутствующее заболевание — РС. Последний имеет более длительное течение: почти 30 лет. Что касается атеросклероза, то он манифестировал с ХМИ в последние 3 года. По всей вероятности, атеросклероз у пациентки начался намного раньше, и длительно протекал бессимптомно. Клинические симптомы ишемии кишечника — абдоминальные боли — появились лишь тогда, когда атеросклеротическая бляшка достигла гемодинамически значимых размеров.

Очевидно, что нет оснований говорить о каких-либо причинно-следственных связях между этими двумя заболеваниями пациентки. Тем не менее, можно твердо утверждать, что оба они имеют общий патогенетический механизм — хроническое воспаление. Поэтому, назначая пациентке терапию статинами, вправе рассчитывать на их плейотропный (противовоспалительный) эффект и в лечении РС.

Диагностика и клиническая картина ХМИ

Диагностика ХМИ основана на 3 элементах:

— клиническая картина (анамнез длительностью не менее 3 мес.);

— рентгенологическая оценка сосудистого русла — стеноз ⩾70%, по крайне мере, 2-х, реже 1-й артерии;

— функциональная оценка ишемии кишечника.

Обязательным симптомом ХМИ является боль в животе после еды. Она возникает, как правило, через 20-30 мин после принятия пищи и длится 2-3 ч, не имеет четкой локализации (в центре живота, реже в эпигастрии), по характеру может напоминать колику. Нетипичные жалобы: дискомфорт в брюшной полости, тошнота, рвота, диарея и запоры.

Интенсивный болевой синдром вынуждает пациентов принимать пищу небольшими порциями, отказаться от жиров, пропускать приемы пищи, что, в конечном итоге, приводит к появлению ситофобии (страха перед едой) и снижению массы тела, мальнутриции. Таким образом, к основным симптомам ХМИ, кроме постпрандиальной абдоминальной боли, относится снижение массы тела (на 10-15 кг). В связи с последним на первых этапах обследования следует проводить онкопоиск.

У пациентки болевой синдром не совсем характерен для ХМИ: не связан с приемом пищи. Возможно, это обусловлено индивидуальной анатомической особенностью мезентериального кровоснабжения, "давлением" органов брюшной полости в горизонтальном положении тела, а также вазоспазмом в ночные часы (подобно стенокардии Принцметала) или тенденцией к брадикардии во время сна (феномен "обкрадывания").

В зависимости от выраженности клинических проявлений и степени нарушения висцерального кровотока в отечественной практике выделяют следующие ФК хронической ишемической болезни органов пищеварения: I ФК — клиническая симптоматика не выражена, отсутствие признаков нарушения кровотока в покое и появление абдоминальной боли лишь после нагрузки (приема пищи); II ФК — наличие признаков гипоперфузии в покое и усиление их после функциональной нагрузки, выраженная клиническая симптоматика: болевой и диспепсические синдромы, похудание, нарушение функции поджелудочной железы, нарушение секреторно-абсорбционной функции кишечника; III ФК — наличие выраженных циркуляторных расстройств, определяемых в покое и сочетающихся с постоянным болевым синдромом, выраженным похуданием и деструктивными изменениями органов пищеварения [33].

Клиническая картина заболевания при вовлечении в патологический процесс одной или нескольких артерий существенно не отличается, за некоторым исключением: при тяжелом многососудистом поражении абдоминальный болевой синдром становится более продолжительным (5-6 ч), нарастает слабость и усиливается диарея. По мнению [16], это состояние следует рассматривать как неотвратимую острую мезентериальную ишемию (так называемую острую-хроническую ишемию).

Кроме того, собирая анамнез, следует обратить внимание на возможные проявления атеросклеротического поражения других сосудов, а также наличие сердечно-сосудистых ФР. При физикальном обследовании у некоторых пациентов выслушиваются абдоминальные сосудистые шумы. Но "классическая триада": постпрандиальная боль, снижение веса и абдоминальный шум, — встречается только в 16-22% случаев [34].

Основными способами установления проходимости брыжеечных сосудов являются дуплексное УЗИ и различные виды ангиографии: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная и обычная селективная.

Дуплексное УЗИ — доступный, недорогой, не имеющий никакой радиационной нагрузки, довольно надежный в опытных руках метод диагностики. Его чувствительность для ⩾70% стеноза ЧС и ВБА составляет 72-100%, а специфичность — 77-90% (ЧС) и 84-98% (ВБА) [35]. Основным недостатком метода является то, что результаты во многом зависят от опыта и мастерства исследователя. Кроме того, адекватная визуализация может быть затруднена у пациентов с тучностью, газами кишечника и выраженной кальцификацией сосудов. Ультразвуковая оценка также часто невозможна у больных с острой мезентериальной ишемией из-за длительности исследования и необходимости давления на брюшную стенку. Таким образом, дуплексное УЗИ при ХМИ можно рассматривать как скрининговый метод диагностики, а также в качестве мониторинга лечения после вмешательства со стентированием при условии хорошей визуализации.

Согласно современным рекомендациям КТ-ангиография (с чувствительностью 100% и специфичностью 95%) является первичным исследованием у пациентов с умеренной или высокой степенью вероятности ХМИ для оценки состояния мезентериального русла и выявления другой внутрибрюшной патологии [26].

Магнитно-резонансная ангиография не так точна, как КТ, особенно для НБА и более мелких ветвей, и применяется в качестве альтернативы при невозможности проведения КТ (при наличии аллергии на контраст или почечной недостаточности).

Главный симптом ХМИ — боль в животе — крайне неспецифичен, что в сочетании с высокой распространенностью в общей популяции бессимптомного мезентериального стеноза требует проведения функционального теста для доказательства ишемии. Необходимо фактическое (инструментальное) подтверждение причинно-следственной связи между стенозом и абдоминальной болью. В настоящее время в качестве тестируемых методов применяются PCO_2-тонометрия [36] и визуальная световая спектроскопия [37]. Методы объективизации ишемии кишечника на сегодня пока лишь в стадии разработки в отличие, например, от ишемии миокарда, для доказательства которой применение стресс-тестов (с электрокардиографией или эхокардиографией) стало рутинным.

Дифференциальный диагноз

Боль в животе характерна для большинства заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дифференциальный диагноз проводился в зависимости от механизма ее возникновения: париетальный,

висцеральный, отраженный, сосудистый (ишемический) и психогенный.

На основании данных анамнеза была исключена париетальная боль, обусловленная раздражением париетального листка брюшины. Как правило, этот тип болей возникает на фоне острой ситуации (перфорация, кровотечение) — в представленном случае боль у пациентки хроническая уже в течение 3 лет.

Наиболее часто (по механизму) возникает висцеральная боль: преимущественно за счет спазма или растяжения мускулатуры полых органов, а также структурных изменений тканей и растяжения капсулы паренхиматозных органов. Основные причины висцеральной боли — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический панкреатит, колиты, синдром раздраженного кишечника. Локализация и характер боли очень часто могут привести к постановке правильного диагноза. Боль органической природы, такая как язвенная, при желчнокаменной болезни или панкреатите, обычно описывается достаточно точно, в отличие от “функциональных” расстройств. Типичная зависимость и усиление боли в положении лежа позволяют думать о ГЭРБ и панкреатите. Усиление болей на фоне движения тела позволяет думать о процессах в брюшной полости травматического генеза и ГЭРБ. Для желчнокаменной болезни, панкреатита, абдоминальной формы стенокардии и стенозов в желудочно-кишечном тракте (например, пилоростенозе) характерно усиление болей, связанное с приемом пищи. Особенность болей при синдроме раздраженного кишечника — постпрандиальный характер, чаще утром, но не в ночное время.

Характер болевого синдрома у пациентки не соответствовал в полной мере ни одному из вышеперечисленных заболеваний: раздирающие, “кусающие” боли, которые возникали преимущественно в ночные часы спонтанно без провоцирующих факторов. Данные визуализирующих методов исследования (эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ брюшной полости и почек, видеоколоноскопия) также исключили висцеральный генез болей в животе.

Осуществлялся поиск экстраабдоминальной патологии как возможной причины отраженного характера боли. Учитывая возникновение болевого синдрома преимущественно в ночные часы, верифицированные множественные грыжи дисков позвоночника, нельзя было исключить вертеброгенный генез боли. Однако и эта причина болей была отвергнута. Во-первых, не каждая грыжа сопровождается болями, во-вторых, характер корешковых болей иной — в основном это боли, возникающие при движениях (вставании, наклонах), чаще в утренние часы, что обусловлено длительным нахождением диска в одном положении, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в большинстве случаев дает положительный эффект.

Психогенная боль — диагноз исключения. Но устанавливать окончательный диагноз пациентки методом исключения не пришлось, т.к. клиническая картина заболевания и результаты проведенного обследования не оставляли сомнений в сосудистой (ишемической) природе абдоминальных болей.

Лечение, прогноз

Основные составляющие лечения ХМИ:

— ограничение метаболических потребностей,

— коррекция атеросклеротического процесса и

— реваскуляризация — эндоваскулярная или открытая (хирургическая).

Метаболические потребности можно уменьшить, используя частое дробное питание небольшими порциями, а также ингибирование протонного насоса. Лечение атеросклеротического процесса состоит из прекращения курения, контроля липидемии, гликемии, уровня АД, а также приема дезагрегантов.

Следует подчеркнуть, что консервативное лечение, такое как щадящее питание, отказ от курения, медикаменты (спазмолитики, нитраты, антитромботические препараты), не останавливает прогрессирование заболевания [38]. Основная тактика ведения ХМИ: реваскуляризация открытая (оперативная) или эндоваскулярная. Решение о выборе метода лечения предполагает мультидисциплинарный подход с участием терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, хирурга и сосудистого хирурга.

При многососудистом поражении показана реваскуляризация. Что касается одно-сосудистого поражения, то при наличии развитого коллатерального кровообращения, решение не такое однозначное. Тем не менее, по результатам недавнего исследования [39] стойкое облегчение симптомов после реваскуляризации отмечалось у 73% симптоматических пациентов с одно-сосудистым ХМИ (ЧС или ВБА), тщательно отобранных для вмешательства междисциплинарной командой с применением функциональной оценки стеноза.

В течение многих лет стандартом лечения была открытая хирургическая реваскуляризация. Однако за последние два десятилетия в большинстве центров эндоваскулярная реваскуляризация, будучи менее инвазивной, стала терапией выбора. В США количество чрескожных коронарных вмешательств при ХМИ выросло с 2000г по 2012г почти в 8 раз [40].

Изначально использовались барометаллические стенты, ретроспективный анализ показал преимущество стентов с лекарственным покрытием. В настоящее время ожидаются результаты многоцентрового рандомизированного датского исследо-

вания, которые могут подтвердить это преимущество [41].

Открытая хирургия может рассматриваться в тех случаях, когда ранее проведенное эндоваскулярное вмешательство было неэффективным, а также при технической невозможности проведения стентирования: массивной окклюзии с выраженным кальцинозом или наличии противопоказаний к ангиографии. Кроме того, открытая хирургия показана молодым пациентам в случае ХМИ не атеросклеротического генеза, а вследствие васкулита или синдрома средней аорты [26].

В недавнем мета-анализе 100 обсервационных исследований сравнили открытую (n=8047) и эндоваскулярную (n=10679) реваскуляризации при ХМИ. Риск госпитальных осложнений был значительно выше у группы с открытой хирургией — относительный риск (ОР) 2,19, 95% ДИ 1,84-2,60. Зато через 3 года в этой группе было меньше рецидивов, чем при эндоваскулярном вмешательстве — ОР 0,47, 95% ДИ 0,34-0,66. 3-летняя выживаемость в обеих группах существенно не отличалась — ОР 0,96, 95% ДИ 0,86-1,07 [42].

Несмотря на преимущество в отдаленных результатах открытой реваскуляризации над эндоваскулярной, Европейское общество сосудистой хирургии, в отсутствие рандомизированных исследований, рекомендует компенсировать это превосходство ранними (госпитальными) преимуществами эндоваскулярного подхода к лечению [26]. Таким образом, предпочтительным методом реваскуляризации при ХМИ на сегодня следует считать эндоваскулярный.

Заключение

Представленный случай подтвердил трудность диагностики ХМИ: безрезультатный поиск причины боли в животе в течение 3 лет. Однососудистое поражение в большинстве случаев протекает бессимптомно, и у пациентки нетипичные для ХМИ абдоминальные боли были единственным проявлением ишемии.

При отсутствии фактического (инструментального) доказательства ишемии кишечника можно поставить под сомнение причинно-следственную связь этих болей с выявленным стенозом. Тем не менее, лучшим подтверждением точности диагноза стал исход проведенной эндоваскулярной реваскуляризации: пациентка полностью избавилась от упорных (>3 лет), изнурительных болей в животе.

Важно отметить, что своевременная диагностика и стентирование в данном случае улучшили не только качество жизни, но и прогноз пациентки, предотвратив фатальную окклюзию, инфаркт кишечника (острую-хроническую мезентериальную ишемию).

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

Литература/References

1. Reiner L, Platt R, Rodriguez FL, Jimenez FA. Injection Studies on the Mesenteric Arterial Circulation: II. Intestinal Infarction. Gastroenterology 1960;39:747-57. doi:10.1016/S0016-5085(19)35204-7.
2. Chienne J. Complete obliteration of celiac and mesenteric arteries. J Anat Physiol. 1869;3:363-72. PMCID: PMC1318650
3. Bergan JJ and Yao JST. Chronic intestinal ischemia. In: Vascular surgery Ed 2. WB Saunders Co, Philadelphia; 1984:964-72.
4. Klein E. Embolism and thrombosis of the superior mesenteric artery. Surg Gynecol Obstet. 1921;33:385-405.
5. Connor LA. Discussion of role of arterial thrombosis in visceral diseases based upon analogies drawn from coronary thrombosis. Am J Med Sci. 1933;185:13-8. doi:10.1016/S0002-8703(33)90054-X.
6. Mikkelson WP. Intestinal angina; its surgical significance. Am J Surg. 1957;94:262-9. doi:10.1016/0002-9610(57)90654-2.
7. Roussel A, Castier Y, Nuzzo A, et al. Revascularization of acute mesenteric ischemia after creation of a dedicated multidisciplinary center. J Vasc Surg. 2015;62:1251-6. doi:10.1016/j.jvs.2015.06.204.
8. Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. World J Gastrointest Pathophysiol. 2016;15:125-30. doi:10.4291/wjgp.v7.i1.125.
9. Jarvinen O, Laurikka J, Sisto T, et al. Atherosclerosis of the visceral arteries. Vasa. 1995;24(1):9e14. PMID: 7725785.
10. Wilson DB, Mostafavi K, Craven TE, et al. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly Americans. Arch Intern Med. 2006;166(19):2095e100. doi:10.1001/archinte.166.19.2095.
11. White CJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and management. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54:36-40. doi:10.1016/j.pcad.2011.04.005.
12. Li KC, Hopkins KL, Dalman RL, Song CK. Simultaneous measurement of flow in the superior mesenteric vein and artery with cine phasecontrast MR imaging; Value in diagnosis of chronic mesenteric ischemia; Work in progress. Radiology. 1995;94:327-30. doi:10.1148/radiology.194.2.7824706.
13. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, et al. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenosies. J Vasc Surg. 1991;14:195-9. doi:10.1067/mva.1991.29423.
14. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia; multidisciplinary approach. Br J Surg. 1995;82:1446-59. doi:10.1002/bjs.1800821105.
15. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. Tech Vasc Interv Radiol. 2016;19(2):91e5. doi:10.1053/j.tvir.2016.04.001.
16. Kolkman JJ, Geelkerken RH. Diagnosis and treatment of chronic mesenteric ischemia: An update. Best practice & research in clinical gastroenterology. 2017;31(1):49-57. doi:10.1016/j.bpg.2017.01.003.
17. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation: Anatomy and physiology. Surg Clin N Am. 1977;77:289-306. doi:10.1016/s0039-6109(05)70549-1.
18. Moneta GL, Taylor DC, Helton WS, et al. Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood fl ow: Effect of meal composition. Gastroenterology. 1988;95:1294. doi:10.1016/0016-5085(88)90364-2.
19. Someya N, Endo MY, Fukuba Y, Hayashi N. Blood flow responses in celiac and superior mesenteric arteries in the initial phase of digestion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294(6):R1790e6. doi:10.1152/ajpregu.00553.2007.
20. Sidery MB, Macdonald IA, Blackshaw PE. Superior mesenteric artery blood flow and gastric emptying in humans and the differential effects of high fat and high carbohydrate meals. Gut. 1994;35:186e90. doi:10.1136/gut.35.2.186.
21. Gallavan JrRH, Chou CC. Possible mechanisms for the initiation and maintenance of postprandial intestinal hyperemia. Am J Physiol. 1985;249(3):G301e8. 0002-9513. PMID: 3898869.
22. Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17(3):457e73. doi:10.1016/S1521-6918(03)00021-0.
23. Veenstra RP, Geelkerken RH, Verhorst PM, et al. Acute stress-related gastrointestinal ischemia. Digestion. 2007;75(4):205e7. doi:10.1159/000109373.
24. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med. 2005;352(6):539e48. doi:10.1056/NEJMoa043046.
25. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164:1054-62. doi:10.1001/archinte.164.10.1054.

26. Bjorck M, Koelemay M, Acosta S, et al. Editor's choice — Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53:460-510. doi:10.1016/j.ejvs.2017.01.010.
27. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27:709-25. doi:10.1016/j.bpg.2013.08.006.
28. Boley SJ, Sprayregan S, Siegelman SS, Veith FJ. Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. Surgery. 1977;82:848-55. PMID: 929375.
29. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. N Engl J Med. 2016;374:959-68. doi:10.1056/NEJMra1503884.
30. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343:938-52. doi:10.1056/NEJM200009283431307.
31. Caprio MG, Russo C, Giugliano A, et al. Vascular Disease in Patients with Multiple Sclerosis: A Review. Vasc Med Surg. 2016;4:2. doi:10.4172/2329-6925.1000259.
32. Wens I, Dalgas U, Stenager E and Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis a systematic review. Multiple Sclerosis J. 2013;19(12):1556-64. doi:10.1177/1352458513504252.
33. Zvenigorodskaya LA, Samsonova NG, Toporkov AS. Chronic ischemic disease of the digestive organs: an algorithm for diagnosis and treatment. Pharmateca. 2010; 2(196):78-82. (In Russ.) Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечение. Фарматека. 2010;2(196):78-82.
34. van Dijk LJ, van Petersen AS and Moelker A. Vascular imaging of the mesenteric vasculature. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31:3-14. doi:10.1016/j.bpg.2016.12.001.
35. Sana A, Vergouwe Y, van Noord D, et al. Radiological imaging and gastrointestinal tonometry add value in diagnosis of chronic gastrointestinal ischemia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:234-41. doi:10.1016/j.cgh.2010.11.006.
36. Mensink PB, Geelkerken RH, Huisman AB, et al. Twenty-four hour tonometry in patients suspected of chronic gastrointestinal ischemia. Dig Dis Sci. 2008;53(1):133e9. doi:10.1007/s10620-007-9833-1.
37. Sana A, Moons LM, Hansen BE, et al. Use of visible light spectroscopy to diagnose chronic gastrointestinal ischemia and predict response to treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):122.e1e130.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.012.
38. Keese M, Schmitz-Rixen T, Schmandra T. Chronic mesenteric ischemia: time to remember open revascularization. World J Gastroenterol. 2013;19:1333-7. doi:10.3748/wjg.v19.i9.1333.
39. van Dijk LJD, Moons LMG, van Noord D, et al. Persistent symptom relief after revascularization in patients with single-artery chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018; 68:779-85. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.038.
40. Zettervall SL, Lo RC, Soden PA, et al. Trends in treatment and mortality for mesenteric ischemia in the United States from 2000 to 2012. Ann Vasc Surg. 2017;42:111-9. doi:10.1016/j.avsg.2017.01.007.
41. van Dijk LJD, van Noord D, de Vries AC, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. United European Gastroenterology J. 2019;7(2):179-88. doi:10.1177/2050640618817698.
42. Alahdab F, Arwani R, Pasha AK, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018;67:1598-605. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.046.

Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения

Занозина О. В.[1,2], Сорокина Ю. А.[1], Ловцова Л. В.[1]

[1]ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Нижний Новгород; [2]ГБУЗ НО "Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко". Нижний Новгород, Россия

Обзор посвящен анализу существующих подходов к ведению больных сахарным диабетом при остром нарушении мозгового кровообращения. На основании результатов мета-анализов клинических исследований определены целевые показатели гликемии в первые сут. острого нарушения мозгового кровообращения, изложена тактика ведения пациентов в первые сут. заболевания с позиций сторонников и противников инсулинотерапии, приведены плюсы и минусы различных способов введения инсулина, определены перспективы дальнейшего ведения пациентов с использованием сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, целевой уровень гликемии, инсулинотерапия, персонализированная пероральная сахароснижающая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/11-2019
Рецензия получена 06/12-2019
Принята к публикации 09/12-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Занозина О. В., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В. Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2378. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2378

Glucose-lowering medication selection in patients with diabetes and acute cerebrovascular accident

Zanozina O. V.[1,2], Sorokina Yu. A.[1], Lovtsova L. V.[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod; [2]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

The review presents the analysis of current approaches to the management of diabetic patients with acute cerebrovascular accident. Based on the results of meta-analyzes, glycemic targets on the first day after acute cerebrovascular accident were determined and management strategy regarding the insulin therapy issue was discussed. The pros and cons of various ways injecting insulin and the prospects for further management of patients with the use of glucose-lowering medications in patients with type 2 diabetes were considered.

Key words: diabetes, acute cerebrovascular accident, glycemic target, insulin therapy, personalized oral glucose-lowering therapy.

Relationships and Activities: not.

Zanozina O. V.* ORCID: 0000-0003-1830-3600, Sorokina Yu. A. ORCID: 0000-0001-8430-237X, Lovtsova L. V. ORCID: 0000-0003-1480-183X.

*Corresponding author: zwx2@mail.ru

Received: 18/11-2019
Revision Received: 06/12-2019
Accepted: 09/12-2019

For citation: Zanozina O. V., Sorokina Yu. A., Lovtsova L. V. Glucose-lowering medication selection in patients with diabetes and acute cerebrovascular accident. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2378. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2378. (In Russ.)

аГПП-1 — аналоги глюкагоноподобного пептида — 1, в/в — внутривенная(-ое), иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИИ — ишемический инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа.

Введение

Сахарный диабет (СД) — ключевая проблема современности, опасная своими сердечно-сосудистыми осложнениями. Самыми значимыми последствиями эпидемии СД являются сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [1]. Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в различных регионах

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zwx2@mail.ru

Тел.: +7 (960) 172-77-85

[Занозина О. В.* — [1]д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, [2]зав. эндокринологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1830-3600, Сорокина Ю. А. — к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-8430-237X, Ловцова Л. В. — д.м.н., зав. кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1480-183X].

РФ, по данным Национального регистра, у пациентов с СД может составлять до 10,0% при общей летальности до 38,1%. При этом показатели для пациентов с СД 1 типа значительно ниже, чем для пациентов с СД 2 типа (СД-2) [2]. По данным других авторов, инсульт относится к основным причинам смерти больных СД-2, и смертность составляет 20% больных [3].

Наличие СД у пациента увеличивает риск цереброваскулярных заболеваний и летальность преимущественно от ишемического инсульта (ИИ) [4]. Известно, что вариабельность гликемии значимо ухудшает прогноз у таких пациентов, что приводит к необходимости точного подбора и корректировки вида антидиабетической фармакотерапии [5]. К настоящему времени не сложилось структурированного подхода к ведению больных СД на различных этапах данной сосудистой катастрофы. Кроме того, нет единого мнения, когда начинать инсулинотерапию у пациентов, страдающих СД, попавших в отделение реанимации с ОНМК, какие целевые значения должны быть, какой вид инсулинотерапии предпочесть (подкожное или внутривенное введение инсулина короткого действия через инфузомат).

Кроме того, не определена оптимальная последующая терапия, при переводе пациента в неврологический стационар, а также дальнейшая тактика сахароснижающей терапии.

Проблема целевых уровней гликемии в первые сутки при ОНМК

Группа исследователей, изучив следующие источники: Cochrane Stroke Group Trials Register (June 2010), CENTRAL (The Cochrane Library 2010, Issue 2), MEDLINE (с 1950г до 2010г), EMBASE (с 1980г до июня 2010г), CINAHL (с 1982г до 2010г), Science Citation Index (до 2010г), and Web of Science (ISI Web of Knowledge) (с 1993г до 2010г), исследования, в которые были включены 1296 participants (639 в группе лечения и 657 в группе контроля), пришли к выводу, что поддержание уровня гликемии от 4 до 7,5 ммоль/л в остром периоде инсульта у больных СД не улучшало исход, значимо увеличивался риск гипогликемии и летального исхода [6].

Оптимальная целевая концентрация глюкозы в крови в острый период до сих пор остается не совсем ясной, в связи с чем Yatabe, T, Inoue, S, Sakaguch (2017) [7] сравнили четыре различные целевые уровни глюкозы в крови (<110, 110-144, 144-180 и >180 мг/дл) с точки зрения пользы и риска терапии инсулином. Они включили все исследования из трех систематических обзоров и провели поиск в базах данных PubMed и Cochrane. Сетевой мета-анализ включал 18098 пациентов из 35 исследований. Целевые концентрации гликемии <110 мг/дл и 110-144 мг/дл были связаны с повышением риска гипогликемии в 4-9 раз по сравнению со 144-180 мг/дл и >180 мг/дл. Однако не было никаких существенных различий между целевыми концентрациями 144-180 мг/дл и >180 мг/дл.

Сетевой мета-анализ не выявил существенных различий в риске смертности и среди четырех целевых диапазонов глюкозы в крови у больных, но показал, что целевые уровни глюкозы в крови <110 и 110-144 мг/дл были связаны с более высоким риском гипогликемии, чем целевые уровни 144-180 и >180 мг/дл, тем самым доказали, что целевой уровень гликемии в острый период должен быть 7,8-10 ммоль/л [7].

В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциация по борьбе с инсультами сделан акцент на то, что пациентам с острым ИИ достигать уровень гликемии в течение первых 24 ч в пределах уровней 7,8-10 ммоль/л [8].

Профессор Стронгин Л. Г. и др. (2014г) [9] отмечают, что для уменьшения неврологической симптоматики у больных СД-2 в первые сут. после инсульта непрерывная внутривенная инфузия инсулина при контролируемой гликемии 7,8-10,0 ммоль/л имеет преимущество перед лечением дробными подкожными инъекциями инсулина.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциация по борьбе с инсультами (2015г) необходимо контролировать уровень гликемии, чтобы избегать развития как гипергликемии, так и гипогликемии (класс I; уровень доказательности C). Данные позиции пересмотрены в сравнении с предыдущими рекомендациями [10].

Тактика сахароснижающей терапии в первые сутки ОНМК

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД [1] определяют следующие показания к инсулинотерапии у больных с ОНМК:

— нарушенное сознание,

— дисфагия,

— питание через зонд или парентеральное питание,

— стойкая гипергликемия >10 ммоль/л.

Не указываются предпочтительные пути введения, а также тактика инсулинотерапии. Кроме того, у различных способов введения инсулина есть сторонники и противники.

Результаты исследований показывают необходимость и безопасность инфузий инсулина для интенсивного контроля гликемии у пациентов с острым ИИ [11-12]. Тем не менее, опубликованные систематические обзоры 11 рандомизированных исследований с привлечением >1500 пациентов с ИИ не подтверждают преимущественного интенсивного гликемического контроля с помощью внутривенного введения инсулина [13].

Документы Европейской ассоциации по инсульту (EUSI) рекомендует использовать инсулины короткого действия, даже у недиабетических пациентов. Рекомендации даны также с учетом гликемии с уточнением способов контроля и ведения инсулинотерапии: при гликемии >10 ммоль/л — 1 ЕД инсулина подкожно на каждые 2 ммоль/л глюкозы, превышающей целевые показатели [14]. При недостижении целевых значений рекомендуется непрерывная внутривенная (в/в) инфузия инсулина через инфузомат, со скоростью 0,5-1 ЕД в ч, с возможным увеличением дозы по уровню гликемии. Затем скорость в/в введения инсулина снижается до ⩽2 ЕД в ч.

Американская ассоциация по борьбе с инсультами рекомендует начинать инсулинотерапию при гликемии >300 мг/дл [15].

При сравнении эффективности подкожной инъекции инсулина или внутривенной инфузии инсулина у всех пациентов после ОНМК был очень высокий риск гипогликемии [16].

Ntaios G, et al. (2013г) провели системный мета-анализ рандомизированных контролированных исследований, опубликованных в PubMed до 15.02.2013. Были подвергнуты анализу 462 статей, 9 исследований, включивших 1491 пациента. Не было статистически значимого различия между пациентами, которым назначено инфузионное введение инсулина, и контролем. Исходы также значимо не различались. Гипогликемии и симптоматические гипогликемии были значимо выше у пациентов, получавших в/в инсулинотерапию. Следовательно, исследователи не поддерживают в/в инсулинотерапию у больных СД с ОНМК [17].

Однако все авторы отмечают, что в первые 24 ч и 72 ч очень важен сам факт мониторинга глюкозы, что определит в будущем клинические исходы [18, 19].

Некоторые авторы не рекомендуют интенсивную в/в инсулинотерапию в острейший период, предпочитая подкожные инъекции, мотивируя, что в группе интенсивной в/в терапии выше смертность — 15,6% vs 10% [20].

В Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОНМК [21] всем пациентам необходима коррекция уровня глюкозы в крови, независимо от показателей гликемии, с целевым показателем 6-8 ммоль/л. Гипергликемия ⩾11 ммоль/л корригируется инъекциями простого инсулина в мышцу по 4-6 ЕД каждые 4-6 ч до достижения целевых показателей. Пациентам с СД 1 типа аналоги длительного и сверхдлительного действия рекомендуют заменять на простой инсулин. Если пациенту назначено питание через зонд или парентерально, в этом случае используют безуглеводные энтеральные смеси. Некорригируемая стойкая гипергликемия у пациентов с СД указывает на неблагоприятный прогноз при ОНМК.

Рекомендации по устранению гипогликемии (3,3 ммоль/л) следующие: медленное в/в введение 25% раствора декстрозы или 20-40 мл 40% раствора глюкозы или инфузией 5% раствора глюкозы под контролем гликемии.

Таким образом, у больных СД, а также у пациентов с гипергликемией целесообразно начинать введение инсулина после превышения уровня гликемии >10 ммоль/л, держать в диапазоне 7,8-10 ммоль/л. Достичь этого желательно с помощью в/в введения инсулина короткого действия, с начальной скоростью 0,5-1 ЕД/ч, ежечасно контролируя уровень гликемии, в последующем возможен перевод на подкожное введение инсулина или пероральные сахароснижающие препараты, согласно существующим клиническим рекомендациям [1].

Возможности пероральной сахароснижающей терапии

Метформин. Наибольшую доказательную базу эффективности имеет метформин, поэтому он и является препаратом выбора [22]. Кроме того, российскими исследователями была доказана церебропротективная активность метформина [23]. Другие авторы приводят данные о том, что метформин уменьшает риск инсульта [24]. Кроме того, было показано, что при приеме метформина у пожилых пациентов меньше выражены когнитивные нарушения, чем у пациентов, которые принимали другую сахароснижающую терапию, что особенно важно у пациентов, перенесших ОНМК [25]. Однако надо помнить о побочных действиях препарата, о противопоказаниях при его назначении, что может ограничить возможности применения препарата в лечении пожилых пациентов [1].

Глитазоны. На использование тиозолидиндионов существуют различные точки зрения. С одной стороны, исследование IRIS (**I**nsulin **R**esistance **I**ntervention after **S**troke), в котором было обследовано 3876 пациентов, не страдающих СД и макроангиопатиями, 377 перенесли ранее ОНМК. Было показано, что пиоглитазон значительно снижает риск ИИ или геморрагического инсульта в последующие 5 лет у таких пациентов [26], а также у пациентов с предиабетом [27].

С другой стороны, было показано, что пиоглитазон ассоциированы с повышенным риском сердечной недостаточности, переломов и набора веса у пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом и, собственно, диабетом [28].

Учитывая такие противоречивые данные, исследователи настаивают на пересмотре положения глитазонов в фармакотерапии постинсультных больных [29]. В настоящее время исследование

в данном направлении в РФ затруднительно из-за отсутствия препарата на рынке.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). Tziomalos K, et al. (2015г) показали, что предшествующее лечение препаратами класса иДПП-4 ассоциировалось с лучшим исходом и снижением смертности у пациентов с СД-2 и острым ИИ [30]. Особое место в зарубежных публикациях уделяется линаглиптину [31-32], отмечая его превентивное действие. Ситаглиптин же оказался нейтрален в церебропротекции [33].

Глиптины не оказывали значимого влияние на прогноз заболевания [34-35]. Следовательно, учитывая различное влияние ингибиторов иДПП-4 на исходы и снижение смертности у больных СД, перенесших инсульт, с появлением новых препаратов этого класса, наличием многих плейотропных свойств у данной группы, фактически полным отсутствием побочных явлений представляется целесообразным включить препараты этого класса в протокол ведения больных с данной патологией. Однако, по мнению исследователей, другой класс препаратов из инкретин-направленной фармакотерапии — аналоги глюкагоноподобного пептида — 1 (аГПП-1) представляют наибольшую ценность для предотвращения развития инфаркта и инсульта, даже по сравнению с глифлозинами [36].

аГПП-1. Проведенное исследование сердечно-сосудистых исходов при использовании семиглютида (SUSTAIN-6), показало, что препарат не только на 26% снижает риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, но и на 39% уменьшает риск ИИ [37].

Глифлозины. Препараты этого класса стремительно занимают все новые и новые позиции в кардио- и нефропротекции у больных СД-2.

По данным исследования CVD-REAL 2, применение глифлозинов эффективнее всех препаратов снижает риск инсульта, сердечной недостаточности и общей смертности [38-39]. Изучение плейотропных свойств данного класса препаратов находится на пике активности, т.к. физиологические аспекты воздействия на весь организм до конца не раскрыты [40].

Однако при назначении ингибиторов натрий-глюкозного котраспортера необходимо соблюдать осторожность, т.к. серьезные нежелательные явления — риск ампутаций конечностей [41] и урогенитальные инфекции, особенно у пациентов пожилого и преклонного возраста, могут стать угрозой жизни и здоровью [42].

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

Литература/References

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYu Majorov. 9th issue. M.: UP PRINT; 2017. 212 p. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.:УП ПРИНТ; 2019. 212с. ISBN: 978-5-91487-136-6. doi:10.14341/DM221S1.
2. Bondar IA, Krasnopevtseva IP. Features of the course of acute cerebrovascular accident in type 2 diabetes mellitus. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(3):45. (In Russ.) Бондарь И. А., Краснопевцева И. П. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа. Медицина и образование в Сибири. 2015;(3):45.
3. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1532-58. doi:10.1161/CIR.0000000000000094.
4. Tanashyan MM, Antonov KV, Lagoda OV, et al. Acute stroke and type 2 diabetes. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2014;8(3):4-8. (In Russ.) Танашян М. М., Антонова К. В., Лагода О. В. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8(3):4-8.
5. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;351(4):380-6. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.011.
6. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014;23(1):CD005346. doi:10.1002/14651858.CD005346.pub4.
7. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. Intensive Care Med. 2017;43:16-28. doi:10.1007/s00134-016-4558-2.
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(10):3020-35. doi:10.1161/STR.0000000000000074.
9. Strongin LG, Grigoryan IG, Gustov AV, et al. Insulin therapy of type 2 diabetes in the acute period of stroke: the value of the method of insulin administration. Problems of endocrinology. 2014;60(5):4-8. (In Russ.) Стронгин Л. Г., Григорян И. Г., Густов А. В. и др. Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина. Проблемы эндокринологии. 2014;60(5):4-8. doi:10.14341/probl20146054-8.
10. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46:2032-60. doi:10.1161/STR.0000000000000069.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
12. Zhu S, McClure LA, Lau H, et al. A. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. Neurology. 2015;85:935-94. doi:10.1212/WNL.0000000000001933.
13. Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7(9):CD005346. doi:10.1002/14651858.CD005346.pub3.
14. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
15. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. J Am Geriatr Soc. 2015;63:1075-83. doi:10.1111/jgs.13441.
16. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. Int J Stroke. 2014;9:246-51. doi:10.1111/ijs.12045.
17. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, et al. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2014;9:489-93. doi:10.1111/ijs.12225.
18. Drury P, Levi C, D'Este C. Quality in Acute Stroke Care (QASC): process evaluation of an intervention to improve the management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following acute stroke. Int J Stroke. 2014;9:766-76. doi:10.1111/ijs.12202.
19. Koga M, Yamagami H, Okuda S. Blood glucose levels during the initial 72h and 3-month functional outcomes in acute intracerebral hemorrhage: The SAMURAI-ICH study. J Neurol Sci. 2014;350:75-8. doi:10.1016/j.jns.2015.02.018.
20. Clinical guidelines. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms (12 dec 2018). (In Russ.) Клинические рекомендации. Электронный ресурс http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms (12.12.2018).

21. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2017;6(146):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
22. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Cerebroprotective activity of metformin, gosogliptin, citicoline and a novel GPR119 agonist in cerebral ischemia under experimental diabetes mellitus. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2017; Special issues. 117(12):53-9. (In Russ.) Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. и др. Сравнительная церебропротективная активность метформина, госоглиптина, цитиколина и нового агониста GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; Спецвыпуск. 117(12):53-9. doi:10.17116/jnevro201711712253-59.
23. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez, et al. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. Eur J Intern Med. 2018;48:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2017.09.019 .
24. Moriea PI. Metformin in the diabetic brain friend or foe? AnnTransl Med. 2014;2(6):54. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
25. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2015;132:691-718. doi:10.2337/dci15-0012.
26. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone Prevents Stroke in Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke: A Planned Secondary Analysis of the IRIS Trial (Insulin Resistance Intervention After Stroke). Circulation. 2018;137(5):455-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458.
27. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(5):526-35. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0079.
28. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(1):e013927. doi:10.1136/bmjopen-2016-013927.
29. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(2):133-43. doi:10.1177/1479164118825376.
30. Tziomalos K, Bouziana SD, Spanou M, et al. Prior treatment with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors is associated with better functional outcome and lower in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes mellitus admitted with acute ischaemic stroke. Diab Vasc Dis Res. 2015;12(6):463-6. doi:10.1177/1479164115597867.
31. Chiazza F, Tammen H, Pintana H, et al. The effect of DPP-4 inhibition to improve functional outcome after stroke is mediated by the SDF-1α/CXCR4 pathway. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):60. doi:10.1186/s12933-018-0702-3.
32. Hardigan T, Yasir A, Abdelsaid M, et al. Linagliptin treatment improves cerebrovascular function and remodeling and restores reduced cerebral perfusion in Type 2 diabetes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016;311(3):R466-77. doi:10.1152/ajpregu.00057.2016.
33. Liang CY, Chen DY, Mao CT, et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in ischemic stroke patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A nationwide cohort study. Medicine (Baltimore). 2018;97(52):e13844. doi:10.1097/MD.0000000000013844.
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
35. Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2017;43(1):1-8. doi:10.1016/j.diabet.2016.10.006.
36. Sinha B, Ghosal S, Statescu C, et al. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. Diabetes Res Clin Pract. 2019;150:8-16. doi:10.1016/j.diabres.2019.02.014.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
38. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2628-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009.
39. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-91. doi:10.1001/jama.2018.3024.
40. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. Cell Metab. 2017;26(1):27-38. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.011.
41. Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). Circulation. 2018;137(14):1450-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227.
42. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(4):e2981. doi:10.1002/dmrr.2981.

Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение

Гельцер Б.И.[1], Циванюк М.М.[1, 2], Котельников В.Н.[1], Карпов Р.С.[3]
[1]ФГАОУ ВО "Дальневосточный федеральный университет". Владивосток; [2]КГБУЗ "Владивостокская клиническая больница № 1". Владивосток; [3]ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Томск, Россия

В обзоре представлен анализ научной литературы по различным аспектам патогенеза — диагностики и лечения вазоспастической стенокардии (ВС). Приведены данные о распространенности спазма коронарных артерий (СКА) в различных популяциях, а также факторах риска и провоцирующих триггерах. Рассмотрены патофизиологические механизмы СКА, включающие гиперреактивность гладкомышечных клеток коронарных артерий, эндотелиальную дисфункцию, неспецифическое воспаление, окислительный стресс, дефицит магния, вегетативный дисбаланс и др. Подчеркнута взаимосвязь СКА с коронарным тромбозом и атеросклерозом коронарных артерий. Представлены современные алгоритмы диагностики и лечения ВС. Инвазивную верификацию СКА осуществляют путем проведения провокационных фармакологических тестов, которые имеют противопоказания. Ключевая роль в терапии ВС принадлежит антагонистам кальция и их комбинации с пролонгированными нитратами. К препаратам, имеющим перспективу применения при ВС, относят ингибиторы Rho-киназы, активаторы аденозинтрифосфат-чувствительных K^+-каналов, антагонисты альфа-1-адренорецепторов. Обсуждаются особенности ведения больных с рефрактерной ВС и перспективы эндоваскулярного лечения. Отмечено, что больные ВС с многососудистым спазмом имеют более высокую вероятность развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, патофизиологические механизмы, алгоритмы диагностики и лечения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Поступила 29/10-2019
Рецензия получена 07/11-2019
Принята к публикации 11/11-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2391. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391

Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance

Geltser B.I.[1], Tsivanyuk M.M.[1,2], Kotelnikov V.N.[1], Karpov R.S.[3]
[1]Far Eastern Federal University. Vladivostok; [2]Vladivostok Clinical Hospital № 1. Vladivostok; [3]Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

The review discusses an analysis of the literature on various aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of vasospastic angina (VA). Data on the prevalence of coronary artery spasm (CAS) in various populations, as well as risk factors and triggers, are presented. We considered pathophysiological mechanisms of CAS, including hyperreactivity of coronary smooth muscle cells, endothelial dysfunction, nonspecific inflammation, oxidative stress, magnesium deficiency, autonomic imbalance, etc. The relationship of CAS with coronary atherosclerosis and thrombosis is emphasized. Modern recommendations for the diagnosis and treatment of VA are presented. Invasive verification of CAS is performed by pharmacological provocation tests with certain contraindications. Calcium antagonists and their combination with long-acting nitrates play a key role in the treatment of VA. Medications with a prospect for use in VA are Rho-kinase inhibitors, ATP-sensitive potassium channel activators, alpha-1 blockers. The management of patients with refractory VA and the prospects for endovascular treatment are discussed. It was noted that patients with multi-vessel VA are more likely to develop life-threatening arrhythmias and sudden death.

Key words: vasospastic angina, pathophysiological mechanisms, diagnostic and treatment algorithms.

Relationships and Activities. This study was conducted under the grants of the Russian Foundation for Basic Research № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M.M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Kotelnikov V.N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Karpov R.S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: m_tsivanyuk@list.ru

Received: 29/10-2019
Revision Received: 07/11-2019
Accepted: 11/11-2019

For citation: Geltser B.I., Tsivanyuk M.M., Kotelnikov V.N., Karpov R.S. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2391. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391. (In Russ.)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: m_tsivanyuk@list.ru
Тел.: +7 (914) 791-60-63

[Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М.М.* — [1]аспирант школы биомедицины, [2]врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Котельников В.Н. — д.м.н., профессор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7011-4316].

АХ — ацетилхолин, БКК — блокатор кальциевых каналов, ВС — вазоспастическая стенокардия, ГМК — гладкомышечная клетка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛЦМ — легкая цепь миозина, ОКС — острый коронарный синдром, СКА — спазм коронарной артерии, ФЛЦМ — фосфатаза легкой цепи миозина, ФР — факторы риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭКГ — электрокардиограмма, ALDH2 — альдегиддегидрогеназа 2, L-NMMA — L-монометил-аргинин, NO — оксид азота, ROCK — Rho-киназа.

В 2019г исполнилось 60 лет с момента опубликования в журнале “The American Journal of Medicine” статьи американского кардиолога Myron Prinzmetal и его коллег “A variant form of angina pectoris”. Этот синдром характеризовался ангинозными приступами, возникающими в покое, и иллюстрировался подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Поскольку эпизоды стенокардии не были связаны с физической активностью, увеличение потребления миокардом кислорода не могло в полной мере объяснить ее патогенез. Использование технологий амбулаторного ЭКГ-мониторирования и коронароангиографии (КАГ) показало, что такая форма стенокардии провоцируется спазмом коронарных артерий (СКА) [2]. В настоящее время СКА рассматривается как важный фактор патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), а вазоспастическая стенокардия (ВС) относится к одному из ее клинических вариантов [3]. Пациенты с ВС чаще относятся к контингенту молодого или среднего возраста, мужского пола, без традиционных для ИБС факторов риска (ФР) и с отсутствием стенотического поражения коронарных артерий (КА) [4, 5]. Распространенность ВС среди населения зависит от особенностей изучаемых популяций с существенными различиями между восточными и западными странами. Так, в Японии СКА был задокументирован у 40,9% из 2251 пациентов со стенокардией, которым проводилась КАГ [2]. Кроме того, частота многососудистого спазма (не менее 2-х КА), индуцированного провокационным тестированием среди японского и тайваньского населения, была заметно выше, чем у аналогичной когорты в европейских странах (24,3% и 19,3% vs 7,5%) [6, 7]. По мнению большинства исследователей, СКА встречается гораздо чаще, чем можно было предположить, и все еще недостаточно изучен. В американском исследовании, распространенность эпикардиального и микрососудистого СКА у пациентов с ангинозными болями на фоне интактных КА составляла 62% [8]. В сравнительно недавнем итальянском исследовании у 37 (46,2%) пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без обструктивного поражения КА была выявлена положительная реакция КА на инвазивный провокационный тест с ацетилхолином (АХ) и эргоновином [9]. В многоцентровом японском исследовании среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST положительный тест на АХ был зафиксирован у 175 (10,9%) обследованных [10]. В период 2003-2014гг пациентам корейского медицинского центра “Samsung” были проведены интракоронарные тесты с эргоновином. В исследовании участвовали 3595 человек, у 33,3% из которых зафиксирован СКА, а у 27,4% диагностирована ВС на фоне интактных КА [11]. Достоверные статистические результаты по распространенности ВС в РФ до настоящего времени отсутствуют [12].

ФР и патофизиологические детерминанты ВС

Табачный дым является доказанным ФР ВС. Согласно американским источникам установлена достоверная связь СКА с употреблением марихуаны [13]. Предположение о том, что ВС является проявлением генерализованных вазомоторных расстройств подтверждается ее более высокой распространенностью среди больных с синдромом Рейно и мигренью [5]. Известно, что альдегиддегидрогеназа-2 (ALDH2) нейтрализует ацетальдегид и другие токсичные альдегиды, защищая ткани и клетки от токсического действия активных форм кислорода, а ее неактивная форма ALDH2*2 широко распространена среди жителей Восточной Азии [14, 15]. В недавнем исследовании было показано, что ALDH2*2 повышает риск развития ВС. Комбинация этого фактора с курением табака синергически усиливает вероятность СКА [16, 17]. Роль немодифицируемых, в частности, генетических факторов в патогенезе ВС доказана на японской популяции, где был типирован ген NADPH-оксидазы, ответственный за спазм КА [2]. В исследовании Kitani Y, et al. (2019) была обнаружена высокая распространенность СКА среди пациентов с болезнью Фабри, что послужило основанием для рекомендаций проведения скрининга активности лизосомального фермента α-галактозидазы-А у лиц с подозрением на ВС [18]. В ретроспективном исследовании миокардиальный мышечный мостик КА был определен как независимый предиктор СКА [19]. Отмечено также частое сочетание ВС с синдромом Бругада, аспириновой бронхиальной астмой, гастроэзофагальной рефлюксной болезнью, аутоиммунными заболеваниями. К провоцирующим триггерам СКА относят физический и психоэмоциональный стресс, воздействие холода, задержку дыхания, пробу Вальсальвы, а также фармакологические и химические агенты. Последние представлены катехоламинами (адреналин, норэпинефрин, дофамин, добутамин), парасимпатомиметическими (АХ, метахолин, пилокарпин) и антихолинэстеразными (физостигмин, галантамин, прозерин) препаратами, а также эргоновином, серотонином, гистамином, бета-адреноблокаторами, триптаном, кокаином, этиловым спиртом. Употребление алкоголя провоцирует СКА, особенно часто у лиц с реакцией “прилива алкоголя” [20].

Ключевую роль в возникновении СКА играет локальная гиперреактивность гладкомышечных клеток (ГМК) крупных эпикардиальных артерий. Сокращение и расслабление ГМК регулируются киназой легкой цепи миозина (ЛЦМ) и фосфатазой ЛЦМ (ФЛЦМ) посредством ее фосфорилирования и дефосфорилирования. Классический путь, по которому контракционные стимулы индуцируют фосфорилирование ЛЦМ, состоит в увеличении концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+}. Комплекс Ca^{2+} и кальмодулина затем активирует киназу ЛЦМ, что приводит к увеличению фосфорилирования ЛЦМ. Следовательно, СКА можно рассматривать как гиперконтракцию ГМК КА, вызванную увеличением внутриклеточного Ca^{2+} [6]. Малая гуанозинтрифосфатаза RhoA и ее эффектор Rho-киназа (ROCK) участвуют в регуляции сократимости ГМК и могут играть решающую роль в патогенезе СКА. ROCK ингибирует фосфатазу ЛЦМ, приводя к увеличению фосфорилирования ЛЦМ и сенсибилизации Ca^{2+} в ответ на стимулы вазоконстриктора. ROCK активируется в спастическом участке и играет ключевую роль в индукции гиперконтракции ГМК путем ингибирования ФЛЦМ. Путь RhoA/ROCK не только опосредует гиперконтракцию ГМК с помощью ингибирования ФЛЦМ, но также способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний за счет усиления продукции активных форм кислорода. В исследовании [21] (2016) было отмечено, что активность ROCK увеличивалась в спазмированных гладких мышцах КА, а определенные ингибиторы ROCK подавляли СКА. Статины, которые блокируют путь RhoA/ROCK и увеличивают синтез эндотелиального оксида азота (NO), также ограничивают развитие вазоспазма. Таким образом, сенсибилизация к Ca^{2+} через повышенную активность RhoA/ROCK и увеличение его внутриклеточного содержания может играть ключевую роль в патогенезе СКА [22, 23]. К одному из факторов патогенеза ВС относят повышенную активность фосфолипазы С, которая, по мнению ряда авторов, усиливает сократимость ГМК сосудов [2].

Эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса КА, главным образом, благодаря факторам, вызывающим релаксацию сосудов, таким как простагландины, NO и эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Ранее считалось, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является основным патофизиологическим механизмом СКА. В дальнейшем было доказано, что вазодилатирующая функция эндотелия сохраняется в спазмированных артериях [5]. Тем не менее, ЭД в сочетании с гиперреактивностью ГМК КА являются наиболее значимыми патофизиологическими факторами СКА. NO синтезируется из L-аргинина NO-синтазой и специфически блокируется L-монометил-аргинином (L-NMMA) и рядом других ингибиторов. Диаметр КА сокращается в ответ на внутрикоронарную инфузию L-NMMA в контрольной группе, в то время как у пациентов с СКА он существенно не изменяется. Эти наблюдения указывают на то, что активность NO недостаточна в КА у пациентов с ВС. Известно также, что NO подавляет выработку эндотелина-1 и ангиотензина II, которые являются мощными вазоконстрикторами и индукторами пролиферации ГМК сосудов, а дефицит NO усиливает их синтез [2, 24]. У молодых здоровых лиц внутрикоронарная инфузия АХ вызывает коронарную вазодилатацию, тогда как у пациентов с атеросклерозом КА она чаще всего приводит к вазоконстрикции [6]. СКА может быть индуцирован эргоновином или серотонином, которые также являются эндотелий-зависимыми вазодилататорами, стимулируя высвобождение NO. С другой стороны, нитраты относят к эндотелий-независимым вазодилататорам, а сверхчувствительность спазмированных артерий к нитроглицерину обусловлена дефицитом эндогенной активности NO. Доказано, что суперокислительный радикал, взаимодействуя с NO, образует пероксинитрит, который оказывает повреждающее действие на эндотелиальные клетки КА, вызывая ЭД, воспаление и гиперреактивность ГМК, что приводит к СКА [25, 26]. У пациентов с ВС уровень тиоредоксина, биомаркера окислительного стресса существенно повышен, а уровень антиоксидантов снижен. Интракоронарное введение антиоксидантов (витаминов С, Е, глутатиона) улучшает функцию эндотелия [2, 5]. У женщин с ВС в постменопаузе эстрогены усиливают антиокислительный потенциал, активность эндотелиальной NO-синтазы и подавляют СКА [27]. ВС ассоциируется также с полиморфизмом генов, кодирующих синтез медиаторов, обладающих антиокислительным действием, включая ALDH2, параоксоназу 1, стромелизин-1, интерлейкин-6 и фосфолипазу Cδ1 [2, 3, 20].

Дефицит магния был выявлен у значительной части больных ВС, что позволило обсуждать его роль в развитии СКА. Вазопротективные эффекты магния связаны с его блокирующим действием на кальциевые каналы, что может предотвращать избыточное сокращение ГМК сосудов [5, 28]. У больных ВС фиксируется повышение концентрации в крови маркеров неспецифического воспаления: С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный фактор-1, растворимая форма молекул межклеточной адгезии-1 и интерлейкин-6. Кроме того, в КА, вовлеченных в спазм, увеличивается содержание молекул адгезии, например, Р-селектина [29]. Исследования на животных продемонстрировали, что имплантация стента с лекарственным покрытием может усиливать воспаление адвентиции КА и вызывать их констрикцию посредством активации ROCK [30]. Доказано, что при ВС эпи-

кардиальная и периваскулярная жировая ткань также вовлечены в патогенез неспецифического воспаления [31]. Дисфункция вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний в ночные часы может являться одной из причин многососудистого СКА. Усиление симпатикотонии активирует альфа-адренорецепторы в крупных КА, провоцируя вазоспазм [2]. Роль симпато-вагального дисбаланса в патогенезе ночного СКА подтверждена рядом исследований [5].

Сравнительно недавно были опубликованы данные, указывающие на то, что СКА может предшествовать коронарному атеросклерозу или способствовать его прогрессированию [29, 32]. Это подтверждалось результатами КАГ, где вазоспазм определяли как в интактных, так и в атеросклеротически измененных КА. При этом спастические реакции могли диффузно охватывать все артериальное дерево или мигрировать с участка на участок [2]. Японскими исследователями было установлено, что чрескожное коронарное вмешательство при атеросклеротическом стенозе не влияет на рецидив СКА, т.к. вазоспазм часто возникает в дистальных сегментах стентированной КА [33-35]. В настоящее время известно, что коронарный тромбоз является одной из основных причин ОКС, включая острый ИМ, нестабильную стенокардию и внезапную сердечную смерть. СКА также может быть вовлечен в патогенез ОКС. Показано, что концентрация в плазме крови фибринопептида А, маркера генерации тромбина, после приступов ВС увеличивается, а уровни содержания в крови ингибитора-1 активатора плазминогена синхронизированы с приступами СКА. Тромбоциты активируются после СКА, но не после приступов “классической” стенокардии. Эти данные указывают на то, что СКА может провоцировать коронарный тромбоз и играть важную роль в патогенезе ОКС [2, 24]. Наличие коронарного тромбоза у больных ВС было подтверждено с помощью ангиоскопии КА [2].

Клинико-диагностические алгоритмы и фармакотерапия ВС

Клиническим проявлением ишемии миокарда в результате СКА является ангинозный приступ, который может быть схожим по характеру с “классической” стенокардией напряжения или выражаться как чувство дискомфорта в грудной клетке или в горле. Приступы чаще возникают ночью или в ранние утренние часы, но могут иметь индивидуальную суточную периодичность. Суточные вариации приступов ВС могут совпадать с ритмической активностью уровня различных гормонов: катехоламинов, кортизола, вазопрессина, мелатонина, инсулина, гормона роста, или провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1 и др., что указывает на роль этих факторов в патогенезе коронароспазма [2]. Бессимптомная ишемия миокарда, вызванная СКА, встречается в 2 раза чаще, чем при других вариантах ИБС [3, 5]. Изменения на ЭКГ при СКА включают подъем и/или депрессию сегмента ST, отрицательный зубец Т, увеличение высоты и ширины зубца R с одновременным уменьшением величины или исчезновением зубца S. Отрицательная волна U может появляться в начале или в конце приступа и часто связана с изменениями сегмента ST в переднебоковых отведениях. Полная окклюзия или субтотальный стеноз одной из главных КА, вследствие спазма, приводит к подъему сегмента ST в соответствующих отведениях и реципрокными изменениями в противоположных отведениях. СКА способен провоцировать желудочковые и суправентрикулярные аритмии и атриовентрикулярную блокаду [3, 36].

Международная исследовательская группа по изучению коронарного вазоспазма COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) в 2017г опубликовала стандартизированные диагностические критерии ВС, к которым относят:

— классические клинические проявления ВС;

— документированную ишемию миокарда во время приступа по данным ЭКГ;

— демонстрацию СКА по данным КАГ [36].

По степени доказательности ВС верифицируют на “окончательную” или “возможную”. К золотому стандарту диагностики ВС относят КАГ с проведением провокационных фармакологических инвазивных тестов с использованием АХ, эргоновина или метилэргоновина. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019г), интракоронарные провокационные тесты можно использовать в тех случаях, когда у пациентов имеются клинические проявления ВС, а по данным КАГ коронарные артерии интактны или определяется необструктивный коронаросклероз (класс IIa) [37]. По рекомендациям Japanese Circulation Society (JCS, 2013г), интракоронарные провокационные тесты с АХ и эргоновином показаны больным, у которых ВС подозревают на основании симптомов, но не подтверждают неинвазивными методами диагностики, а также пациентам с ВС, доказанной неинвазивными методами исследования, но с резистентностью к медикаментозной терапии (класс I-IIa). Положительным провокационный тест на СКА считается в тех случаях, когда фиксируется триада признаков: болевой синдром в грудной клетке, ишемические изменения на ЭКГ и вазоконстрикторный ответ на уровне >90% до полной окклюзии КА. Результат теста считается сомнительным, если провоцирующий стимул не иллюстрируется комбинацией перечисленных компонентов [3]. Для пациентов с отрицательными или сомнительными результатами этого исследования рекомендуется проведение провокационного теста с использованием

комбинации АХ и эргоновина [38]. Необходимо отметить, что СКА возникает преимущественно в точках ветвления КА и в участках, свободных от атеросклеротических бляшек, которые обычно локализованы в их проксимальных сегментах, имеющих прямой ход. По локализации коронароспазма лидирует правая КА, затем передняя межжелудочковая и огибающая ветви левой КА. Спазм может развиваться в двух или трех КА в разное время или одномоментно (многососудистый спазм).

В европейской популяции чаще фиксируется однососудистый СКА, а в японской — многососудистый. Большинство пациентов с многососудистым спазмом имеют интактные КА и нередко резистентны к лечению. Кроме того, они нуждаются в большей дозировке блокаторов кальциевых каналов (БКК) для купирования СКА. После прекращения приема препаратов ангинозные приступы у этих больных часто рецидивируют. Они чаще подвержены жизнеугрожающим аритмиям и имеют более высокий риск внезапной смерти [2, 3, 5]. Интракоронарные фармакологические пробы противопоказаны при распространенном и многососудистом атеросклерозе или при тяжелом поражении левой КА, сниженной фракции выброса левого желудочка, артериальной гипертензии и аортальном стенозе высокой степени, недавно перенесенном ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма и проводимости. Проба с эргоновином также противопоказана при беременности [3].

Отказ от курения является обязательным условием для успешной терапии ВС [3, 37]. Как правило, употребление алкоголя провоцирует приступы СКА не сразу, а через несколько часов, особенно часто у пациентов с высоким содержанием ALDH2*2 [39]. В ряде исследований доказана необходимость ограничения ФР ВС — психоэмоциональный стресс, гипервентиляция, низкие температуры, и исключение провоцирующих факторов (кокаин, марихуана) для профилактики этого синдрома [5, 13]. Симпатомиметические агенты (адреналин, норадреналин), бета-адреноблокаторы, парасимпатомиметические агенты и алкалоиды спорыньи имеют важное значение в развитии ВС. Резкие нагрузки могут провоцировать приступы ВС ранним утром. Тем не менее, аэробные упражнения легкой и умеренной интенсивности во второй половине дня предупреждают СКА за счет увеличения синтеза эндотелиального NO [40]. У женщин в постменопаузе с рефрактерной ВС заместительная терапия эстрогенами существенно повышает эффективность лечения [3]. В ферментозаместительной терапии нуждаются и пациенты с болезнью Фабри, ассоциированной с ВС [18].

БКК, ингибируя потенциал-зависимый кальциевый канал L-типа, являются дилататорами гладких мышц, и обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектами. Они рекомендуются в качестве препаратов первой линии при впервые диагностированной ВС [41]. Необходимо применять следующие дозировки БКК: нифедипин — до 120 мг/сут., амлодипин — до 20 мг/сут., дилтиазем — до 360 мг/сут., верапамил — до 480 мг/сут. [42]. В случае неэффективной монотерапии может потребоваться комбинация из двух БКК различных подгрупп (дигидропиридиновых и недигидропиридиновых). БКК не следует отменять при многососудистом СКА, поскольку у этих пациентов часто возникает бессимптомная ишемия миокарда и существует риск возникновения жизнеугрожающих аритмий [2, 5]. Нитраты способны купировать симптомы ВС, расширяя сосудистую сеть коронарного русла, а также снижать давление наполнения желудочков, что уменьшает потребность миокарда в кислороде. Приступы ВС могут быть купированы сублингвальным приемом или пероральным распылением нитроглицерина. При рефрактерном СКА может потребоваться внутривенная или внутрикоронарная инфузия препарата. Нитраты являются донаторами NO, а их введение можно рассматривать как заместительную терапию при дефиците этого фактора у пациентов с ВС. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов при отсутствии эффекта от монотерапии, БКК следует комбинировать с нитратами длительного действия [41]. Использование аспирина при ВС в настоящее время обсуждается. Применение его высоких доз (>325 мг/сут.) блокирует выработку простациклина — эндогенного вазодилататора, что может усугубить СКА. Назначение низких доз аспирина (<100 мг/сут.) также остается спорным. В 2013г было обнаружено, что применение низких доз аспирина было связано с более частым СКА [43].

В ряде исследований показано, что статины эффективны в предотвращении СКА за счет увеличения синтеза эндотелиального NO и нейтрализации активных форм кислорода [2, 21, 23]. Использование комбинации флувастатина и БКК в течение 6 мес. значительно ограничивало СКА, индуцированного АХ, у пациентов с ВС без обструктивного поражения КА [22]. В более позднем ретроспективном исследовании подтверждалось, что прием статинов подавляет СКА и улучшает прогноз ВС [44]. В настоящее время известно недостаточно данных, характеризующих эффективность антагонистов альфа-1-адренергических рецепторов для лечения ВС. Исследования, в которых тестировались эти препараты, включали небольшое количество пациентов и дали противоречивые результаты [5]. Ингибиторы ROCK ограничивают гиперреактивность ГМК артерий, и могут представлять потенциальный интерес для терапии ВС. Было проведено исследование с участием 20 пациентов с ВС, которым интракоронарно вводили фасудил. При этом уста-

новлено, что этот препарат значительно сокращает СКА, вызванный АХ, и предотвращает возникновение ангинозных болей и ишемические изменения на ЭКГ [5]. Тем не менее, до настоящего времени ни один ингибитор ROCK не был одобрен для лечения ВС, т.к. существует потребность в дополнительных исследованиях их эффективности. Никорандил обладает нитратоподобным эффектом, активируя аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы. Его эффективность для лечения ВС была оценена в нескольких исследованиях, где его использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами [45, 46]. Были получены результаты, демонстрирующие эффективность никорандила в лечении ВС, но его применение в качестве терапии первой линии пока не рекомендовано [41]. Международные рекомендации не комментируют ситуацию относительно пациентов с рефрактерной ВС [3]. Применение чрескожного коронарного вмешательства может представлять интерес при спонтанном, очаговом, субтотальном или окклюзирующем СКА, устойчивой к медикаментозной терапии. Результативность имплантации стента для лечения рефрактерной ВС была оценена на небольших группах пациентов, что не позволяет объективно оценить эффективность этого метода. Тем не менее, было показано, что лечение БКК и нитратами следует продолжать даже после ангиопластики, т.к. спазм может возникнуть на других участках КА [5].

Вероятность развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий при некоторых вариантах ВС позволяет рассмотреть возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Вместе с тем, отсутствие в настоящее время согласованных рекомендаций по этому вопросу должно учитывать индивидуальные особенности пациентов, связанные с наличием резистентной ВС и немодифицируемых ФР, например, генетических [47].

В настоящее время не существует рекомендаций по оценке тяжести рефрактерной ВС. Тем не менее, провокационные тесты, проводимые на фоне медикаментозной терапии, могут быть полезны для оценки ее эффективности и определения дальнейшей тактики лечения [48]. В случае исчезновения СКА во время лечения следует продолжать прием назначенной терапии. Пациентам, с сохраняющимися ангинозными приступами дозы вазоактивных препаратов необходимо увеличивать [2]. Долгосрочный прогноз у пациентов с ВС без обструктивного поражения КА благоприятный, в тех случаях, когда они получают терапию БКК, воздерживаются от табакокурения и исключают другие провоцирующие факторы. Предикторами прогноза ВС являются количество КА с гемодинамически значимыми органическими стенозами и наличие многососудистого спазма [3]. При наличии последнего необходима постоянная терапия БКК, поскольку эти больные имеют высокий риск внезапной сердечной смерти, особенно в случаях бессимптомной ишемии миокарда [49, 50].

Таким образом, интерес к проблеме ВС и изучению роли СКА в патогенезе ОКС постоянно возрастает, что определяется новыми данными о широкой распространенности коронарного вазоспазма среди больных ИБС. Дальнейшее совершенствование методов персонализированной профилактики и терапии этих состояний возможно только в рамках междисциплинарной кооперации на основе достижений фундаментальной и клинической медицины.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Литература/References

1. Prinzmetal M, Kennamer R, Merlis R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. Am J Med. 1959;27:375-88. doi:10.1016/0002-9343(59)90003-8.
2. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm — Clinical features, pathogenesis, and treatment. Proc Jpn Acad. 2019;Ser.B95:53-66. doi:10.2183/pjab.95.005.
3. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ. J. 2014;78:2779-801. doi:10.1253/circj.CJ-66-0098.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
5. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. Archives of cardiovascular disease. 2019;112:44-55. doi:10.1016/j.acvd.2018.08.002.
6. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. Circulation. 2011;124(16):1774-82. doi:10.1161/circulationaha.111.037283.
7. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, et al. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. Eur J Clin Invest. 2010;40(12):1094-103. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x.
8. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). JACC. 2012;59:655-62. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.015.
9. Montone R.A, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J. 2018;39:91-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx667.
10. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced nonST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000795. doi:10.1161/jaha.114.000795.
11. Cho SW, Park TK, Gwag HB, et al. Clinical Outcomes of Vasospastic Angina Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5:e004336 doi:10.1161/jaha.116.004336.
12. Ulbasheva EA, Namitokov AM, Kandinsky MV, et al. Clinical patterns of vasospastic angina. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(4):121-7. (In Russ.) Ульбашева Е.А., Намитоков А.М., Кандинский М.В. и др. Варианты клинического течения вазоспастической стенокардии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):121-7. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-121-127.
13. Patel RS, Kamil SH, Bachu R, et al. Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. Trends Cardiovasc Med. 2019; pii: S1050-1738(19)30112-4. doi:10.1016/j.tcm.2019.08.003.
14. Singh S, Brocker C, Koppaka V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative / electrophilic stress. Free Radic Biol Med. 2013;56:89-101. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010.

15. Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: New therapeutic opportunities. Physiol Rev. 2014;94:1-34. doi:10.1152/physrev.00017.2013.
16. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) is a risk factor for coronary spasm and ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003247. doi:10.1161/jaha.116.003247.
17. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in east asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm — Possible role of reactive aldehydes. Circ. J. 2016;81:96-102. doi:10.1253/circj.cj-16-0969.
18. Kitani Y, Nakagawa N, Sakamoto N, et al. Unexpectedly High Prevalence of Coronary Spastic Angina in Patients With Anderson-Fabry Disease. Circ J. 2019;83:481-4. doi:10.1253/circj.cj-18-0734.
19. Arai R, Kano H, Suzuki S, et al. Myocardial bridging is an independent predictor of positive spasm provocation testing by intracoronary ergonovine injections: a retrospective observational study. Heart Vessels. 2019Sep27. doi:10.1007/s00380-019-01518-7.
20. Mizuno Y, Harada E, Morita S, et al. East Asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: Possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. Circulation. 2015;131:1665-73. doi:10.1161/circulationaha.114.013120.
21. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. Circ Res. 2016;118:352-66. doi:10.1161/circresaha.115.306532.
22. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. JACC. 2008;51;1742-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.049.
23. Büssemaker E, Pistrosch F, Förster S, et al. Rho kinase contributes to basal vascular tone in humans: Role of endothelium-derived nitric oxide. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293:541-7. doi:10.1152/ajpheart.00770.2006.
24. Maslov LN, Voronkov NS, Sementsov AS, et al. Reperfusion injury of the heart. The main links of pathogenesis. Russian Journal of Physiology. 2018;104(8):881-903. (In Russ.) Маслов Л. Н., Воронков Н. С., Семенцов Н. С. и др. Реперфузионное повреждение сердца. Основные звенья патогенеза. Росс физиол жур. 2018;104(8):881-903. doi:10.7868/S0869813918070018.
25. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertens Res. 2011;34:431-40. doi:10.1038/hr.2010.264.
26. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. Curr Cardiol Rev. 2018;14(4):290-300. doi:10.2174/1573403X14666180702152436.
27. Kiani AA, Nazarabad VH, Ahmadi K, et al. Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Genes Play a Role in Susceptibility to Coronary Artery Disease. Biomedical Research and Therapy. 2018; 5(9):2688-96. doi:10.15419/bmrat.v5i9.480.
28. Maylian DE, Kolomiets VV. Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases: recent developments. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):167-72. (In Russ.) Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):167-72. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172.
29. Morita S, Mizuno Y, Harada E, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis — Smoking, aging, inflammation, and blood pressure. Intern. Med. 2014;53:2663-70. doi:10.2169/internalmedicine.53.2705.
30. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Association of adventitial vasa vasorum and inflammation with coronary hyperconstriction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. Circ J. 2015;79:1787-98. doi:10.1253/circj.cj-15-0149.
31. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. JACC. 2018;71:414-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.046.
32. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: Successes, surprises, and future challenges. Circ Res. 2016;118:531-4. doi:10.1161/circresaha.116.308334.
33. Katoh D, Mizuno Y, Harada E, et al. High incidence of provoked coronary spasm in the presence of a stent after myocardial infarction: Therapeutic and prognostic implications. Coron Artery Dis. 2012;23:141-5. doi:10.1097/mca.0b013e32835115ee.
34. Hokimoto S, Mizuno Y, Sueta D, et al. High incidence of CAS after percutaneous coronary interventions: Comparison between new generation drug-eluting stent and bare-metal stent. Int J Cardiol. 2015;182:171-3. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.151.
35. Hata R, Oka N, Kubo S, et al. Impact of stent type and presence of vasospastic angina on long-term prognosis. Circ J. 2018;82:469-76. doi:10.1253/circj.CJ-17-0298.
36. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J. 2017;38:2565-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019. pii: ehz425:42. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
38. Matsumura M, Oshita C, Fujii Y, et al. Vasospastic Angina Diagnosed by the Spasm Provocation Test with the Combined Use of the Acetylcholine and Ergonovine Provocation Tests. Intern Med. 2019;58(16):2377-81. doi:10.2169/internalmedicine.2710-19.
39. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Association of East Asian Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 Genotype (ALDH2*2*) with Coronary Spasm and Acute Myocardial Infarction. Adv Exp Med Biol. 2019;1193:121-34. doi:10.1007/978-981-13-6260-6_7.
40. Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, et al. Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation. Coron Artery Dis. 2013;24:177-82. doi:10.1097/MCA.0b013e32835cbef5.
41. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
42. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary Artery Spasm: Review and Update. Int J Med Sci. 2014;11(11):1161-71. doi:10.7150/ijms.9623.
43. Kim MC, Ahn Y, Park KH, et al. Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris. Int J Cardiol. 2013;167:2333-4. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.195.
44. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of statin therapy on clinical outcome in patients with coronary spasm. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003426. doi:10.1161/jaha.116.003426.
45. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ J. 2010;74(3):503-9. doi:10.1253/circj.cj-09-0649.
46. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. J Cardiol. 2012;59(1):14-21. doi:10.1016/j.jjcc.2011.08.001.
47. Eschalier R, Souteyrand G, Jean F, et al. Should an implanted defibrillator be considered in patients with vasospastic angina? Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:42-7. doi:10.1016/j.acvd.2013.10.006.
48. Sueda S, Kohno H, Miyoshi T, et al. Spasm provocation tests performed under medical therapy: a new approach for treating patients with refractory coronary spastic angina on emergency admission. Intern Med. 2014;53:1739-47. doi:10.2169/internalmedicine.53.2429.
49. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;295-302. doi:10.1161/circep.110.959809.
50. Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. JACC. 2016;68:137-45. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.050.

Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам

Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Настоящая работа посвящена вопросам фармакологических особенностей и преимуществ использования антагониста рецепторов ангиотензина II телмисартана в реальной клинической практике. Данный бифункциональный представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа обладает рядом уникальных фармакокинетических особенностей: наибольшей продолжительностью действия, высокой степенью липофильности и максимальной эффективностью в отношении активации рецепторов PPARγ. Представлены результаты многочисленных исследований, подтверждающих высокую эффективность телмисартана и способность контролировать артериальное давление в течение суток и ранние утренние часы по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Основные плеойтропные свойства телмисартана доказаны на большинстве этапов кардиоваскулярного и ренального континуумов, главными из которых являются снижение инсулинорезистентности, повышение уровня адипонектина, улучшение функциональной активности эндотелия, ангио и ренопротективные эффекты и способность обеспечивать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Доказана способность телмисартана влиять на прогноз у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и обеспечивать снижение летальности и количества сердечно-сосудистых осложнений. Опираясь на результаты масштабных исследований, рассмотрены возможности использования телмисартана 80 мг/сут., в т.ч. в сочетании с гидрохлоротиазидом, как наиболее мощной двойной фиксированной комбинации и одной из основных современных стратегий антигипертензивной терапии.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий сердечно-сосудистый риск, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, поражение органов-мишеней, блокаторы РААС, телмисартан, тиазидные диуретики.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/01-2020
Рецензия получена 20/01-2020
Принята к публикации 27/01-2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2453. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2453

Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits

Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The current study describes pharmacological features and benefits of using the angiotensin II receptor blocker telmisartan in actual clinical practice. This bifunctional agent has a number of unique pharmacokinetic features: the longest duration of action, high lipophilicity and maximum efficiency in PPARγ activation. The results of numerous studies confirmed the high efficacy of telmisartan and the ability to control blood pressure during the day and the early-morning hours compared to other antihypertensive drugs. The main pleutrophic effects of telmisartan have been proven at most stages of the cardiovascular and renal continuum, the main of which are a decrease in insulin resistance, an adiponectin levels increase, an improvement of endothelial function, angioprotective and renoprotective effects, and the regression of left ventricular hypertrophy. The ability of telmisartan to improve prognosis of patients with high cardiovascular risk and to reduce mortality and the number of cardiovascular complications has been proven. Based on the data of large-scale studies, the possibilities of using telmisartan (80 mg/day) were considered, including in combination with hydrochlorothiazide, as the most effective dual fixed-dose combination and one of the main modern antihypertensive strategies.
Key words: hypertension, high cardiovascular risk, combination antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, target organ damage, RAAS inhibitors, telmisartan, thiazide diuretics.

Relationships and Activities: not.

Sayutina E. V.* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-2844, Tuaeva E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802.

*Corresponding author: 493400@gmail.com

Received: 18/01-2020
Revision Received: 20/01-2020
Accepted: 27/01-2020

For citation: Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A. Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2453. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2453. (In Russ.)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: 493400@gmail.com
телефон: 8 (963) 695-14-05

[Саютина Е. В.* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9611-5096, Буторова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-0485-6802].

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АТ II — ангиотензин II, АТ1-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 1 типа, АТ2-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 2 типа, БРА — блокатор рецептора ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, МС — метаболический синдром, ПОМ — поражения органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТД — тиазидный диуретик, ФК — фиксированные комбинации, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВП — цереброваскулярная патология, PPARγ — Peroxisome Proliferator Activated Receptor, RR — относительный риск.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении десятилетий остаются глобальной медико-социальной проблемой современности. Распространенность ССЗ связана не только с увеличением продолжительности жизни населения планеты, но и напрямую зависит от растущей “эпидемии” факторов риска (ФР). Если от фатальных кардиоваскулярных событий ежегодно умирает ~17 млн человек, то количество пациентов, имеющих бессимптомное поражение органов-мишеней (ПОМ) на фоне наличия неконтролируемых ФР насчитывает сотни млн человек во всем мире [1, 2].

В РФ кардиоваскулярная патология остается ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. Ежегодно на долю ССЗ приходится ~1 млн смертей, причем >80% из них связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами (МИ) [1].

К наиболее значимым ФР развития ССЗ относят высокий уровень артериального давления (АД), дислипидемию, курение, ожирение, сахарный диабет (СД), а также хроническую болезнь почек (ХБП). Именно они являются триггерами развития таких прогностически неблагоприятных заболеваний, как ИБС, цереброваскулярная патология (ЦВП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Всемирная организация здравоохранения позиционирует артериальную гипертензию (АГ) как одну из наиболее значимых причин ранней смертности и важнейшим потенциально обратимым ФР. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000г в мире насчитывалось 972 млн больных АГ, и, согласно прогнозам, к 2025г эта цифра возрастет до 1,56 млрд человек [3]. Хорошо известно, что течение АГ и дальнейший прогноз заболевания во многом определяются сочетанием нескольких ФР, т.к. в этом случае синергизм ФР повышает общий суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР).

Именно поэтому, современные подходы к ведению пациентов с АГ не ограничиваются только достижением целевого уровня АД для конкретной категории больных. Основной целью лечения АГ является снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также коррекция всех выявленных модифицируемых ФР и обеспечение защиты от ПОМ [4].

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Прогрессирование ССЗ рассматривается через концепцию сердечно-сосудистого и кардиоренального континуумов, которая была предложена для оценки патологических процессов, связывающих ФР, бессимптомное ПОМ с клиническими проявлениями ССЗ вплоть до развития терминального поражения и, в конечном итоге, приводящих к летальному исходу. Терапевтическое вмешательство на любом этапе сердечно-сосудистого континуума позволит нарушить течение патофизиологического процесса и предотвратить фатальное прогрессирование заболевания [5].

Ключевым звеном в развитии и прогрессировании ССЗ и, в частности, АГ является РААС, одна из основных нейрогормональных систем, влияющая на течение заболевания и определяющая процессы сосудистого и миокардиального ремоделирования. Активация РААС приводит к накоплению главного эффекторного пептида, ангиотензина II (АТ II), взаимодействие которого с ангиотензиновыми рецепторами I типа (АТ1-рецепторы) на системном уровне проявляется мощной вазоконстрикцией, прооксидантной и прокоагулянтной активностью, а в тканевых РААС-системах — запуском каскада воспалительных реакций, способствующих развитию фибротических и склеротических изменений в тканях и вызывающих ПОМ.

Тем самым, фармакологическая блокада АТ II имеет важнейшее значение как для контроля АД, так и предотвращения его пагубного патофизиологического воздействия на сердечно-сосудистую систему, почки и головной мозг на всех этапах кардиоваскулярного континуума [6].

Согласно обновленным отечественным и международным рекомендациям блокаторы РААС, представителями которых являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА) — сартаны, сохранили лидирующие позиции среди основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) и рассматриваются в настоящее время как базовые лекарственные средства, в т.ч. в составе инициирующей комбинированной терапии [4, 7].

Синтезированные в начале 70-х годов прошлого столетия, БРА на сегодняшний день представляют собой один из наиболее динамично развивающихся классов АГП. Основное отличие БРА от ИАПФ состоит в том, что они подавляют отрицательные эффекты АТ II вне зависимости от путей его образования, целенаправленно предотвращая его связывание с АТ1-рецепторами и обеспечивая, тем самым, более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, сартаны обеспечивают реализацию защитных

Таблица 1

БРА: фармакологические характеристики

БРА	Лозартан	Валсартан	Эпросартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Олмесартан	Азилсартан
Пролекарство (АМ)	да	нет	нет	нет	да	нет	да	да
T 1/2, час	6-9	6-9	5-9	11-15	5-10	24	13	11
T max, час	1-4	1-2	1-2	2	3-4	0,5-1	1-2	1,5-3
Кратность приема	1-2	1-2	2	1	1-2	1	1	1
Суточная доза, мг	50-100	80-160	600-800	150-300	8-32	40-80	10-40	20-80
Метаболизм цитохром Р 450	да	нет	нет	да	да	нет	нет	да
Взаимодействие с пищей	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Выведение почки/печень, %	35/60	30/70	7/90	20/80	33/67	2/98	40/60	40/55

Примечание: АМ — активный метаболит, $T_{1/2}$ — период полувыведения, T max — максимальная концентрация.

эффектов АТ II путем взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами 2 типа, (АТ2-рецепторами) и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ — кашель и ангионевротический отек [8]. Подобные благоприятные фармакологические эффекты и связанные с этим безопасность при длительном приеме и хорошая переносимость у большинства пациентов делают сартаны привлекательной альтернативой другим АГП при лечении АГ.

Фармакологические характеристики телмисартана

В настоящее время в клинической практике доступны восемь представителей БРА, причем именно телмисартан выгодно отличается уникальными фармакологическими свойствами (таблица 1) и выраженными органопротективными эффектами от других препаратов своего класса.

Телмисартан является первым представителем БРА второго поколения, для которого характерна бифункциональная активность: блокада РААС и влияние на рецепторы активатора пролиферации пероксисом подтипа γ — PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) [5].

Являясь неконкурентным антагонистом главного эффекторного пептида РААС, телмисартан демонстрирует стойкое связывание с АТ1-рецептором, обладая высоким селективным сродством и выраженной аффинностью к данному подтипу АТ-рецепторов, превышающую таковую у АТ II в тысячи раз. В исследовании *in vitro* были получены данные, свидетельствующие о наличии у телмисартана наибольшей способности связывать АТ1-рецепторы среди различных сартанов: телмисартан > олмесартан > кандесартан ⩾ валсартан ⩾ лозартан. Такая способность препарата стабилизировать АТ1-рецепторы в неактивном состоянии конвертируется, в частности, в уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [9].

Важнейшей фармакокинетической особенностью телмисартана является его продолжительность действия, связанная с наибольшим среди сартанов периодом полувыведения (~24 ч), что дает возможность суточного контроля АД при однократном приеме.

Данный сартан не нуждается в предварительной активации, разрушается в печени с образованием инертного метаболита — ацилглюкуронида, экскретируемого с желчью. При этом в почках метаболизируется <2% препарата. У телмисартана отсутствует эффект метаболического окисления через систему изоферментов цитохрома Р 450 и влияние пищи на его биодоступность. Препарат практически не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Высокие липофильные свойства телмисартана обеспечивают быстрое всасывание препарата при пероральном приеме и способность легко проникать в клетки и ткани, блокируя как системную, так и тканевую РААС [10].

Как ранее указывалось, помимо основного действия препарата в качестве мощного антигипертензивного агента, телмисартан обладает уникальными плейотропными эффектами, оказывая благотворное влияние на углеводный и липидный обмены.

Эти свойства телмисартана реализуются посредством частичного воздействия на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPARγ), причем при назначении препарата в дозировках, рекомендуемых для лечения АГ. Расположенные в белковой и жировой ткани PPARγ принимают непосредственное участие в развитии нарушений углеводного и жирового обменов, и представляют собой терапевтическую мишень при лечении инсулинорезистентности, СД и метаболического синдрома (МС). Появляется все больше доказательств того, что активация PPARγ повышает выработку адипонектина, и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие на стенки сосудов, оказывая тем самым мощный ангиопротективный эффект и снижая риск развития атеросклеротического процесса [11]. Способность активировать PPARγ характерна

Телпрес
ТЕЛМИСАРТАН

Телпрес Плюс
ГИДРОХЛОРОТИАЗИД + ТЕЛМИСАРТАН

Живите долго!

- Стабильный контроль АД в течение суток[1,2]
- Надежная защита органов-мишеней и, как следствие, снижение заболеваемости и смертности[3,4,5,6]
- Доказанное благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен[7,8]

Рег. номер: ЛП-004400

Рег. номер: ЛП-004330

Реклама

1.David H.G. Smith et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies.//Blood Pressure Monitoring 2003; 8:111-117. 2.Y.Lacourcierea et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan.//Blood Pressure Monitoring 2004;9:203–210. 3.H.Takagi et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials.//International Journal of Cardiology 2013;165:564-567. 4.G. Bakris et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.//Kidney International 2008;74:364-369. 5.S.Yusuf et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators.//N Engl J Med 2008;358:1547-59. 6.Инструкция по медицинскому применению препарата Телпрес. 7.C.Vitale et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome.// Cardiovascular Diabetology 2005;4:6. 8.Y.Miura et al. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes.//Diabetes Care 2005;28:757-758.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

xantis pharma

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «Ксантис Фарма Лимитед», Кипр. Организация, принимающая претензии на территории РФ: ООО «Ксантис Фарма», Россия, 117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58., +7 (495) 970-07-50, info.ru@xantispharma.com

TEL.01.02.2020

и для других представителей БРА, но, согласно ряду исследований *in vitro*, это влияние значительно слабее по сравнению с телмисартаном и проявляется при назначении более высоких концентраций [12].

Антигипертензивная эффективность телмисартана

Контроль АД жизненно важен для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза. Проведенные за последние десятилетия многочисленные клинические исследования выявили значительное превосходство телмисартана в достижении и сохранении целевых уровней АД.

Антигипертензивная эффективность телмисартана, в т.ч. в комбинации с гидрохлоротиазидом, в реальной клинической практике оценивалась в крупном исследовании MICCAT-2 (**MIC**ARDIS® **C**ommunity **A**ccess **T**rial), которое включало 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, причем часть больных ранее уже получала антигипертензивную терапию (АГТ). Исходно назначался телмисартан в дозе 40 мг, через 2 нед. доза увеличивалась до 80 мг/сут. при офисном АД >140/85 мм рт.ст., через 4 нед. при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг. Спустя еще 4 нед. терапии анализировался достигнутый антигипертензивный эффект.

В результате лечения уровень офисного систолического АД/диастолического АД (САД/ДАД) снизился на 22,7/12,6 мм рт.ст., соответственно, у пациентов, ранее не лечившихся, и на 16,8/10,3 мм рт.ст. у больных, ранее получавших АГТ. По данным суточного мониторирования АД среднесуточное АД уменьшилось на 16,8/11,4 мм рт.ст. у лиц с исходным уровнем АД в течение сут. ⩾130/85 мм рт.ст. В целом, по окончании исследования у 79% пациентов были достигнуты целевые уровни АД при измерении офисного АД и у 70% — при суточном мониторировании АД [13].

В ряде исследований оценивалась эффективность контроля АД на протяжении суток и, особенно, в ранние утренние часы, потенциально опасном периоде времени в плане развития серьезных ССО. Было показано, что терапия телмисартаном привела к достоверному ($p<0,001$) снижению показателей утреннего САД/ДАД на -11,5/-7,0 мм рт.ст., соответственно, а у пациентов с исходно высокими показателями АД в эти часы оно снизилось на -17,2/-10,1 мм рт.ст. [14].

В ряде работ, в т.ч. сравнительных, было продемонстрировано более продолжительное и более выраженное антигипертензивное действия телмисартана по сравнению с другими представителями класса БРА.

Целью исследования [15] было сравнить эффективность и продолжительность действия четырех БРА — лозартана (25-100 мг), кандесартана (2-12 мг), валсартана (40-80 мг) и телмисартана (10-40 мг) у пациентов с эссенциальной АГ с помощью самостоятельного измерения АД в домашних условиях 2 раза/сут. В ходе исследования было показано достоверное ($p<0,05$) более эффективное и более длительное снижение АД на фоне приема телмисартана по сравнению с другими оцениваемыми представителями класса БРА. В выводах данной работы было отмечено, что подобные свойства препарата являются существенно важными для современного АГТ, а измерение АД в домашних условиях полезно для определения эффективности АГТ.

Телмисартан в составе комбинированной АГТ

В Европейские (2018) [7] и Российские (2019) [4] рекомендации по диагностике и лечению АГ были внесены существенные изменения, ключевыми из которых стали внедрение двухкомпонентной АГТ на старте лечения исключительно в виде фиксированной комбинации (ФК) (стратегия “одной таблетки”) и упрощение терапевтических алгоритмов у большинства пациентов. Подобный подход является абсолютно оправданным, т.к. в реальной клинической практике порядка 75% пациентов с целью достижения целевого уровня АД нуждаются в комбинации нескольких АГП [16].

По сравнению с предыдущими пересмотрами, в обновленных документах значительно расширился круг больных, кому фиксированная комбинация АГП показана в качестве инициирующей терапии. Эту группу традиционно составляют пациенты высокого и очень высокого ССР, а также все больные с АГ II степени и выше и пациенты с впервые выявленной АГ <80 лет (за исключением пациентов низкого риска с АГ I степени (САД <150 мм рт.ст.), пожилых >80 лет и больных со старческой астенией независимо от возраста) [4, 7].

Упрощенный алгоритм стартового лечения АГ предусматривает отдавать предпочтение комбинациям блокатора РААС: ИАПФ или БРА с антагонистом кальция (АК) и/или тиазидным диуретиком (ТД), а β-адреноблокаторы должны назначаться только в специфических клинических ситуациях [4, 7].

Комбинация блокаторов РААС и ТД в ряде исследований продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность, обеспечивая большее снижение АД, чем каждый компонент данной терапии в отдельности. Этому способствует не только аддитивное влияние этих препаратов на патогенетические механизмы АГ, но и неоспоримый факт того, что кроме диуретиков благоприятно воздействовать на повышение объема жидкости никакой другой класс АГП не может [7].

В 2018г были опубликованы результаты анализа результатов 44534 пациентов с АГ в возрасте 40-80 лет (Италия, регион Ломбардия). В этом исследовании оценивалось влияние двух стратегий АГТ

(монотерапия или двойная фиксированная комбинация АГП), продолжавшейся в течение 1 года, на риск развития ССЗ, а также госпитализаций по поводу ССЗ. В подавляющем большинстве случаев (77%) пациентам, которые в качестве АГТ получали фиксированную комбинацию АГП, назначался ингибитор РААС с ТД. В ходе работы был сделан вывод, что в отличие от монотерапии, в реальных условиях использование двойной ФК антигипертензивных препаратов на старте лечения приводит к более эффективной защите и снижает риск развития любого сердечно-сосудистого события на 21%, риск развития ИБС — на 39%, риск ФП — на 37% (таблица 2) [17].

Несмотря на имеющую место критику в адрес ТД из-за их отрицательного влияния на показатели обмена у больных СД и другими метаболическими нарушениями, сложно опровергнуть тот факт, что без участия этого класса АГП проблематично достичь целевых цифр АД [18, 19]. Кроме того, в настоящее время нет достоверных данных, которые ставили бы под сомнение метаболическую нейтральность малых доз ТД, особенно, в комбинации с ИАПФ или БРА, способными нивелировать потенциальные негативные последствия такого рода взаимодействий [7].

Гидрохлоротиазид (ГХТ) — ТД, реализующий свой антигипертензивный эффект за счет увеличения экскреции ионов Na^+ и Cl^-. Диуретический эффект ГХТ сопровождается выведением K^+ и гидрокарбонатов и приводит к увеличению активности ренина плазмы, повышению секреции альдостерона. При одновременном приеме ГХТ с БРА отмечается уменьшение потери K^+, вызываемой ГХТ, предположительно за счет блокады РААС [20].

В этой связи важным и перспективным является наличие в реальной клинической практике препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию телмисартана и ГХТ — препаратов, имеющих обширную доказательную базу антигипертензивной эффективности и безопасности и длительный опыт использования.

В 2001г было выполнено одно из масштабных исследований, сравнивших антигипертензивные эффекты монотерапии телмисартаном 80 мг и фиксированной комбинации телмисартана 80 мг с ГХТ 12,5 мг. В исследование были включены 818 больных с эссенциальной АГ легкой и средней степени тяжести и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии телмисартаном в течение 8 нед. По окончании этого периода ~500 пациентов (62,9% мужчин, средний возраст — 55,3 года) с уровнем ДАД ⩾90 мм рт.ст. были рандомизированы для приема телмисартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг один раз в сут. (n=246) или телмисартана 80 мг/сут. (n=245). В конце двойного слепого периода лечения (спустя 8 нед.) пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели

Таблица 2

Риск развития сердечно-сосудистых событий и АГТ: монотерапия vs фиксированные комбинации АГП

Любое сердечно-сосудистое событие	0,79 (0,71-0,88)	p<0,01
ИБС	0,61 (0,50-0,75)	p<0,01
ЦВП	0,95 (0,73-1,22)	p=0,67
ХСН	0,82 (0,55-1,23)	p=0,34
ФП	0,63 (0,45-0,88)	p<0,01

дополнительный эффект снижения САД/ДАД по сравнению с монотерапией телмисартаном 80 мг — -5,7/-3,1 мм рт.ст. (p<0,01). В целом, достижение целевых значений САД отмечалось у 85% пациентов в группе комбинированной терапии и у 60% больных, получавших монотерапию телмисартаном. Результаты исследования показывали, что использование ФК телмисартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг обеспечивает более значимое дополнительное снижение АД по сравнению с монотерапией телмисартаном 80 мг/сут. [21].

Более поздний сравнительный анализ антигипертензивной эффективности различных дозировок фиксированной комбинации телмисартан (40-80 мг)/ГХТ (12,5-25 мг) и монотерапии телмисартаном (80 мг) был проведен в 2013г и объединил 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших в общей сложности 3654 пациента с АГ I-III ст., подавляющее большинство которых было моложе 65 лет. Средний период наблюдения составил 8 нед. Результаты мета-анализа показали, что комбинированная терапия телмисартана/ГХТ обеспечивала более выраженное снижение САД по сравнению с монотерапией телмисартаном, причем наиболее эффективной оказалась комбинация телмисаратана 80 мг с ГХТ 25 мг у больных с исходно самым высоким уровнем АД. Помимо этого, комбинированное лечение способствовало большей частоте достижения целевого уровня САД в сравнении с монотерапией телмисартаном 80 мг/сут., при этом ДАД наиболее существенно снижалось на фоне приема телмисартана 80 мг/ГХТ 25 мг в обеих группах по сравнению с другими изучаемыми режимами дозирования АГП. Следует отметить, что все изучаемые в этом мета-анализе режимы АГТ (телмисартан, телмисартан/ГХТ) имели хороший профиль безопасности и переносимости вне зависимости от возраста больных, а частота побочных эффектов во всех группах была ничтожна мала и сопоставима с плацебо [22].

На сегодняшний день доступны результаты многочисленных исследований, включая мета-анализы, подтверждающие превосходство комбинации телмисартана/ГХТ над подобными сочетаниями других представителей класса БРА и ТД. Так, Neutel JM, et al. [23] показал, что комбинация тел-

мисартана 40-80 мг с ГХТ 12,5 мг демонстрирует более выраженный контроль как САД, так и ДАД в течение сут., и особенно в последние 6 ч действия перед приемом очередной дозы препарата, чем лозартан в дозе 50 мг, принимаемый совместно с ГХТ 12,5 мг.

Несмотря на многообразие ФК АГП, их потенциальная эффективность зависит от характеристик каждого препарата в отдельности и дополнительных преимуществах действия при совместном использовании.

Органопротективная эффективность телмисартана

Важнейшим требованием к современной АГТ является наличие у нее высокого органопротективного потенциала и способности позитивно влиять на основные метаболические параметры. Обладая бифункциональной активностью, телмисартан не только обеспечивает стабильный контроль АД в течение суток, но и проявляет целый спектр плейотропных эффектов, доказанных практически на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов.

Ангиопротективные эффекты. Эндотелиальная дисфункция является важным предвестником и ранним маркером атеросклеротического процесса, играющим важную роль в развитии ССЗ, СД и ХБП.

Антиатерогенный и противовоспалительный эффекты телмисартана реализуются как за счет непосредственной блокады негативного воздействия АТ II на функцию эндотелия, так и посредством активации PPARγ-рецепторов, что, в свою очередь, приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии и активации тромбоцитов, а также снижению образования провоспалительных цитокинов [24].

В ряде исследований было доказано преимущество телмисартана в способности улучшать функцию эндотелия у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, включая СД 2 типа, по сравнению с другими представителями класса БРА и АК. В пользу регресса эндотелиальной дисфункции свидетельствовали улучшение показателей поток-зависимой вазодилатации, увеличения среднего соотношения реактивной гиперемии, а также динамика некоторых маркеров состояния функции эндотелия [25-26].

Согласно ряду клинических данных, телмисартан способен позитивно влиять на ригидность артериального русла. В 2010г в Японии было проведено сравнительное исследование, в котором оценивалось влияние телмисартана и группы дигидропиридиновых АК на жесткость сосудистой стенки, которая оценивалась с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), экскрецию альбумина с мочой и уровень АД у пациентов с АГ. Результаты исследования показали, что терапия телмисартаном способствовала достоверно большему снижению CAVI и экскреции альбумина с мочой ($p<0,05$), чем лечение АК. Помимо этого, у пациентов, получавших телмисартан, отмечен достоверно ($p<0,05$) лучший контроль ДАД [27-28].

Телмисартан также способен препятствовать прогрессированию утолщения комплекса интима-медии, причем в большей степени, чем лозартан; а также уменьшать уже имеющееся утолщение интимы-медии у пациентов с АГ [29].

Важнейшим преимуществом телмисартана является его способность стабилизировать “мягкую” атеросклеротическую бляшку, с наличием которой ассоциировано развитие острых сердечно-сосудистых катастроф. В 2014г в Японии было проведено исследование, которое выявило способность препарата увеличивать толщину фиброзной покрышки и параллельно редуцировать объем липидного содержимого в бляшках коронарных артерий, способствуя, тем самым, их стабилизации [30].

Метаболические эффекты. Телмисартан, как частичный агонист PPARγ-рецепторов, является единственным представителем своего класса, который способен всесторонне влиять на показатели углеводного, липидного обменов, а также регулировать основные патогенетические механизмы развития МС и ожирения. Благодаря таким уникальным свойствам данный представитель класса БРА получил статус “метаболического сартана”. Телмисартан способен активировать PPARγ-рецепторы всего лишь в 2 раза менее активно, чем класс тиазолидиндионов, одобренный для лечения СД.

Истинные антидиабетические свойства телмисартана были продемонстрированы в исследованиях TRANSCEND (**T**elmisartan **R**andomised **A**ssessmeN**t** **S**tudy in A**CE** i**N**tolerant subjects with cardiovascular **D**isease) [31] и PRoFESS (**P**revention **R**egimen **F**or **E**ffectively Avoiding **S**econd **S**trokes) [32]. В мета-анализе, проведенном на основании этих двух исследований, на фоне терапии телмисартаном было отмечено снижение риска развития СД 2 типа на 16% ($p<0,05$) в когорте пациентов с высоким ССР. Анализируя полученные данные, Kurts TW, et al. [33] отметили, что “телмисартан представляет собой мост в будущее, соединяющий первую генерацию БРА, действующих преимущественно на АТ1-рецепторы, и новый класс сартанов, которые будут способны на большее, чем только блокирование активности РААС”.

Действуя как селективный модулятор рецепторов PPARγ, телмисартан способен повышать концентрацию адипонектина в сыворотке крови — важнейшего медиатора из группы адипокинов, обладающего доказанным антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием [34].

В 2011г японскими коллегами были представлены результаты мета-анализа 11 РКИ, включивших в общей сложности >1 тыс. пациентов. Было показано, что на фоне приема телмисартана отме-

чалось увеличение уровня адипонектина на 16% в сравнении с группами пациентов, принимавших другие БРА (p=0,04). Кроме того, телмисартан продемонстрировал способность снижать уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и оказывать положительное влияние на функцию эндотелия, контролируя синтез провоспалительных цитокинов [35].

Немного позднее были опубликованы результаты первого мета-анализа, посвященного метаболическим эффектам телмисартана. Было проанализировано 10 РКИ, включивших в общей сложности 546 пациентов с МС. Объединенный анализ показал достоверное снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и инсулина, а также достоверное увеличение уровня адипонектина в группах, рандомизированных к приему телмисартана по сравнению с группами, где проводилась контрольная терапия [36].

Подчеркивая важность выбора АГТ у больных с метаболическими расстройствами, также следует упомянуть результаты исследования SMOOTH (**S**tudy of **M**icardis in **O**bese/**O**verweight **T**ype-2 diabetics with **H**ypertension). В этом проспективном многоцентровом РКИ проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования телмисартана в составе комбинированной АГТ у 840 пациентов с АГ в сочетании с СД или ожирением (индекс массы тела >27 кг/м^2). Результаты исследования показали, что комбинация телмисартана 80 мг/сут. с ГХТ 12,5 мг/сут. оказалась достоверно более эффективной, чем комбинация валсартан/ГХТ (160/12,5 мг/) по степени АД в течение сут., снижая САД и ДАД на 3,9 и 2,0 мм рт.ст., соответственно (<0,001), а также контроля АД в ранние утренние часы. В группе телмисартана была отмечена хорошая переносимость АГТ и отсутствие негативных изменений метаболических параметров, таких как уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов и калия в плазме крови [37].

Подобные результаты, доказывающие высокую эффективность и безопасность телмисартана в сочетании с ГХТ, позволяют сделать вывод о том, что именно “метаболические” свойства этого сартана в наибольшей степени нивелируют потенциально возможные побочные эффекты ТД, используемых в составе комбинированной терапии. Действительно, в ряде исследований [18, 38, 39] было показано, что применение ТД у метаболически скомпрометированных пациентов с АГ способствует повышению уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов и усиливает инсулинорезистентность.

В этой связи становится вполне очевидным, что комбинация телмисартана 80 мг и ГХТ 12,5 мг представляется наиболее безопасной и привлекательной в сравнении с другими комбинациями БРА и ГХТ, т.к. способствует большему снижению риска развития возможных побочных метаболических эффектов, тем более что телмисартан в дозе 80 мг существенно снижает риск развития гипокалиемии, как основной причины повышения уровня глюкозы.

Ренопротективные эффекты. ХБП и АГ — взаимоотягощающие патологические состояния, в основе развития и прогрессирования которых лежит гиперактивация РААС. С одной стороны, АГ является одной из причин развития нефропатии и ХБП. В свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Помимо этого, у пациентов, страдающих различного рода метаболическими расстройствами, достаточно часто развивается сопутствующая патология почек.

Применение препаратов, блокирующих РААС, способствует регрессу поражения почек у пациентов с АГ, СД, МС посредством снижения давления в почечных клубочках, активности воспаления и окислительного стресса. Нефропротективный эффект телмисартана проявляется независимо от его антигипертензивного действия и продемонстрирован на всех этапах кардиоренального континуума, включая ранние фазы развития нефропатии, в т.ч. диабетической, и при наличии выраженных проявлений ХБП.

В плацебо-контролируемом исследовании TRANSCEND оценивалось нефропротективное влияние телмисартана у пациентов высокого риска с ССЗ или СД с органными поражениями. Снижение комбинированной вторичной конечной точки, включавшей случаи гемодиализа, увеличение сывороточного креатинина в 2 раза или новых случаев альбуминурии и/или протеинурии составило 19% в группе пациентов, принимавших телмисартан в сравнении с группой больных, находившихся на плацебо,— относительный риск (RR) =0,81 (p⩽0,049). При этом было отмечено снижение новых случаев альбуминурии/протеинурии на 23% — 11,4% vs 14,8% (RR=0,77), а также уменьшение прогрессирования альбуминурии в протеинурию на 42% — 9,8% vs 17,9% (RR=0,58) [31].

Исследование INNOVATION (**IN**cipie**N**tto **OV**ert: **A**ngiotensin II receptor blocker, **T**elmisartan, **I**nvestigation **O**n type 2 diabetic **N**ephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в суточной дозе 40-80 мг способен предотвращать развитие протеинурии у больных с СД и нормальным уровнем АД. У 21% больных на фоне приема телмисартана 80 мг/сут. микроальбуминурия полностью регрессировала. Результаты данного исследования в очередной раз подтвердили наличие дополнительных нефропротективных свойств телмисартана, механизмы которых напрямую не связаны с его антигипертензивным эффектом [40].

Сравнительное исследование VIVALDI (in**V**est**I**gate the efficacy of telm**I**sartan versus **VAL**sartan in hypertensive type 2 **DI**abetic patients with overt nephropathy) оценивало способность телмисартана 80 мг/сут. и валсартана 160 мг/сут. уменьшать выраженность протеинурии у больных СД. В ходе работы было выявлено, что у обследуемых пациентов оба препарата одинаково уменьшали экскрецию белка с мочой, не было различий по показателям клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, однако больным, получавшим валсартан, достоверно чаще требовалась комбинированная АГТ [41].

В аналогичном VIVALDI сравнительном исследовании AMADEO (**A** comparison of tel**M**isartan versus los**A**rtan in hypertensive type 2 **D**iab**E**tic patientswith **O**vert nephropathy) было доказано преимущество ренопротективного влияния телмисартана по сравнению с лозартаном после 52 нед. терапии. В группе больных, принимавших телмисартан, было отмечено более значимое снижение соотношения белка к креатинину в моче в отличие от группы пациентов, принимавших лозартан (29% vs 20%; p=0,03) при сопоставимом уровне коррекции АД [42].

Важно подчеркнуть, что применение комбинации блокатора РААС с ТД пациентам с АГ и ХБП позволяет не только потенцировать антигипертензивный эффект у данной категории больных, но и увеличить антипротеинурический эффект в значительно большей степени, чем комбинированное использование блокатора РААС и АК.

Исследование ACCOMPLISH (**A**voiding **C**ardiovascular events through **Com**bination therapy in **P**atients **Li**ving with **S**ystolic **H**ypertension) было первым, в рамках которого сравнивалась эффективность двух режимов фиксированной комбинированной терапии — блокатор РААС/ТД и блокатор РААС/АК — у 11462 больных с АГ и высоким ССР в отношении развития кардиоваскулярных событий. При одинаковом контроле за уровнем АД (разница составила 0,7 мм рт.ст.) применение фиксированной комбинации ИАПФ + АК по сравнению с ФК ИАПФ + ТД у пациентов с АГ и высоким ССР через 39 мес. лечения на 20% снижало ССЗ и смертность (p<0,0002). При этом не было получено достоверных различий между группами по влиянию на сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и МИ, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и общую смертность [43].

При комбинации ИАПФ с ТД оказалось более выражено снижение альбуминурии (на -63,8% vs -29,0% в группе ИАПФ+АК; p<0,001), в т.ч. и среди больных с исходной ХБП (-26,8% vs +2,9%, соответственно; p=0,0001). Из 2207 пациентов с микроальбуминурией к моменту завершения исследования большее число больных из группы ИАПФ и ТД возвратились к нормальным показателям альбуминурии, по сравнению с теми пациентами, которые получали терапию ИАПФ и АК (n=750, 68,3% vs n=463, 41,7%, соответственно; p=0,0016). Аналогично в подгруппе 585 пациентов с исходной альбуминурией >33,9 мг/ммоль нормо- или микроальбуминурия чаще отмечались к концу исследования при терапии ИАПФ и ТД, чем при лечении ИАПФ и АК (n=251, 89,6% vs n=146, 49,7%, соответственно; p=0,0012) [43].

Согласно полученным в исследовании ACCOMPLISH результатам [44], комбинированная терапия доказала свою состоятельность как основная терапевтическая стратегия лечения АГ, что нашло свое отражение в последних версиях как Российских, так и международных рекомендаций.

Регресс ГЛЖ

ГЛЖ является важнейшим независимым ФР развития фибрилляции предсердий (ФП), ХСН и внезапной смерти у пациентов с АГ [45]. Как уже ранее отмечалось, клиническая эффективность АГТ и снижение ССР на ее фоне напрямую связаны со способностью АГП приводить к регрессу ПОМ, обусловленных самим фактом наличия АГ или СД.

Кардиопротективные свойства телмисартана были продемонстрированы в субисследованиях ONTARGET и TRANSCEND, куда включали пациентов с высоким риском развития ССО и контролируемой АГ. Результаты субанализов показали, что телмисартан, так же, как и рамиприл, эффективно уменьшал ГЛЖ, но переносился значительно лучше ИАПФ [31, 46]. В сравнении с плацебо телмисартан был не только достоверно более эффективен, но и на 37% уменьшал частоту появления новых случаев ГЛЖ [31].

Помимо влияния на регресс ГЛЖ, телмисартан способствовал улучшению региональной сократимости и процессов расслабления миокарда левого предсердия у пациентов с АГ [47, 48].

В 2012г был выполнен мета-анализ 9 РКИ, включивших в целом 698 пациентов с АГ, которые были рандомизированы к приему телмисартана и другой АГТ (лозартан, валсартан, небиволол, карведилол). Объединенный анализ продемонстрировал статистически значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне приема телмисартана по сравнению с терапией другими АГП (-0,29; 95% ДИ, -0,44 до -0,14; p=0,0002), причем данное значение не коррелировало со степенью снижения АД в сравниваемых группах [49].

Полученные результаты подтверждают целесообразность использования телмисартана не только у больных с АГ и ГЛЖ с целью регресса массы миокарда ЛЖ, но и с целью профилактики ГЛЖ у пациентов с высоким ССР.

Профилактика пароксизмов ФП. ФП — одна из наиболее распространенных видов аритмий

Таблица 3

БРА: показания к применению на разных этапах сердечно-сосудистого континуума [54, 55]

БРА	Лозартан	Ирбесартан	Валсартан	Кандесартан	Олмесартан	Азилсартан	Телмисартан
АГ	√	√	√	√	√	√	√
Нефропатия у пациентов с АГ и СД	√	√					
Профилактика МИ у пациентов с АГ и ГЛЖ	√						
ССЗ атеротромботического генеза							√
ИБС							√
Заболевание периферических артерий							√
СД 2 типа с ПОМ							√
ХСН	√		√	√			
Острый ИМ, осложненный систолической дисфункцией миокарда ЛЖ			√				

и независимый ФР развития инсультов и сердечно-сосудистой смерти. Способность телмисартана контролировать суточное АД, влиять на выраженность ГЛЖ, улучшать сократительную способность и процессы расслабления миокарда левого предсердия, наиболее вероятно, конвертируются в его антиаритмический эффект. Ряд сравнительных исследований подтвердил преимущество телмисартана в сравнении с другими АГП, в частности, β-адреноблокаторы и дигидропиридиновыми АК в предотвращении как рецидивирования пароксизмов ФП, так и превращения пароксизмальной в персистирующую форму ФП [50-52].

В 2014г был выполнен мета-анализ 4 контролируемых РКИ, включивших, в общей сложности, 1050 больных с АГ (средний возраст 63 года, среднее АД 156/94 мм рт.ст.). Несмотря на сопоставимое снижение АД, частота рецидивирования пароксизмов ФП была достоверно ниже в группах пациентов, которые получали телмисартан, в сравнении с группами больных, лечившихся другими АГП — отношение рисков 0,54, доверительный интервал 0,34-0,86 ($p<0,05$). Таким образом, телмисартан оказался на 46% эффективнее другой АГТ в плане предотвращения рецидивов пароксизмов ФП у пациентов с АГ [53].

Телмисартан в снижении риска сердечно-сосудистых событий. Особое значение для клинической практики имеют результаты широкомасштабного многоцентрового исследования ONTARGET, определившие, в конечном итоге, перспективы применения БРА 1 типа у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых событий.

В двойном слепом РКИ оценивалась профилактическая эффективность длительного (~5,5 лет) применения телмисартана (80 мг), рамиприла (10 мг) или их сочетания у пациентов с АГ и высоким риском ССО или диабетических осложнений. Всего в РКИ было включены 25620 пациентов, большинство из которых имели ИБС, а также ИМ и МИ в анамнезе, заболевания периферических артерий, СД 2 типа и альбуминурию. Первичная конечная точка была обозначена как сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, МИ и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Вторичными конечными точками стали впервые диагносцированная ХСН и СД, процедуры реваскуляризации миокарда, деменция, новые эпизоды ФП, а также микрососудистые осложнения СД [46].

Сравнение между рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET оказалось неслучайным. Хорошо известно, что рамиприл — это не только один из наиболее изученных ИАПФ в рамках многочисленных РКИ, но и препарат, уже доказавший в эпохальном исследовании HOPE (**H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation study) свою эффективность у пациентов с высоким ССР. При этом, телмисартан — высокоэффективный БРА 1 типа с самым продолжительным периодом полувыведения среди всех БРА и высокой степенью липофильности, обеспечивающей выраженные органопротективные свойства препарата.

По результатам РКИ было установлено, что частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 16,5% (1412 больных), а в группе телмисартана 16,7% (1423 больных) в отсутствии достоверной разницы между группами.

Результаты исследования ONTARGET позволили сделать вывод о сопоставимой эффективности телмисартана и рамиприла в отношении профилактики ССО у пациентов с АГ и высоким риском их развития. И на сегодняшний день телмисартан является единственным представителем из класса сартанов, у которого в перечне показаний к назначению имеется как АГ, так и высокий риск ССО, что дает возможность использовать данный препарат у широкого контингента больных, в т.ч. с ИБС, ЦВП, заболеваниями периферических артерий, СД и нефропатией (таблица 3).

Заключение

В арсенале современного врача-терапевта имеется огромное количество АГП, с помощью которых достигаются целевые уровни АД. Но, если существует потребность в максимально метаболически безопасной терапии, обладающей высоким органопротективным потенциалом, следует отдать предпочтение телмисартану 80 мг, в т.ч. в комбинации с ГХТ. Помимо этого, на сегодняшний день телмисартан является первым и единственным представителем класса сартанов, имеющим показание "снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском".

В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступен препарат Телпрес (телмисартан) и Телпрес Плюс (комбинация телмисартана и ГХТ). Телпрес представлен широким ассортиментом доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес плюс — 40 мг телмисартана+12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана+12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана+25 ГХТ. Телпрес (телмисартан) отличает европейское качество, доступная стоимость и хорошая переносимость при длительном приеме, что, как уверены авторы, позволит не только успешно контролировать АД, но и будет способствовать снижению частоты сердечно-сосудистых событий в российской популяции.

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

Литература/References

1. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 2020 and Beyond. Journal of the American College of Cardiology Volume 74, Issue 20, 19 November 2019, Pages 2529-2532. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.009.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217-23. doi:10.1016/s0140-6736(05)70151-3.
4. Chazova IE, Zhernakova YV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
5. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:113-33. doi:10.2147/VHRM.S7857.
6. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355:637-45. doi:10.1016/s0140-6736(99)10365-9.
7. 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.
8. Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. Drugs. 2002;62(1):21-9.
9. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers Int. J Clin Pharmacol Res. 2005;25(1):41-6.
10. Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. J Int Med Res. 2000;28(4):149-67. doi:10.1177/14732300000280040.
11. Li L, Luo Z, Yu H, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance of Skeletal Muscle Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-δ Activation. Diabetes. 2013;62(3):762-74. doi:10.2337/db12-0570.
12. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR — modulating activity. Hypertension. 2004;43:993-1002. doi:10.1161/01.HYP.0000123072.34629.57.
13. White WB, Giles T, Bakris GL, et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. Am Heart J. 2006;151(1):176-84. doi:10.1016/j.ahj.2005.02.014.
14. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: Impact on the early morning period. Am J Hypertension. 2004;17(4):347-53. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.02.016.
15. Nishimura T, Hashimoto J, Ohkubo T, et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens. 2005;27(6):477-89. doi:10.1081/CEH-200067668.
16. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4:90-8. doi:10.1016/j.jash.2010.03.001.
17. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J. 2018;39(40):3654-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy420.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
19. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigation. N Engl J Med. 2001;345:861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
20. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8(6):793-802. doi:10.1586/erc.10.27.
21. Lacourcière Y, Tytus R, O'Keefe D, et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. J Hum Hypertens. 2001;15(11):763-70. doi:10.1038/sj.jhh.1001267.
22. Kjeldsen SE, Schumacher H, Neldam S, et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(6):380-8. doi:10.1111/jch.12089.
23. Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-tomoderate hypertension. Hypertens Res. 2005;28:555-63. doi:10.1291/hypres.28.555.
24. Siragusa M, Sessa WC. Telmisartan exerts pleiotropic effects in endothelial cells and promotes endothelial cell quiescence and survival. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 August; 33(8): doi:10.1161/ATVBAHA.112.300985.
25. Wago T, Yoshimoto T, Akaza I, et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. Hypertens Res. 2010;33(8):796-801. doi: 10.1038/hr.2010.107.
26. Perl S, Schmölzer I, Sourij H, et al. Telmisartan improves vascular function independently of metabolic and antihypertensive effects in hypertensive subjects with impaired glucose tolerance. Int J Cardiol. 2010;139(3):289-96. doi:10.1016/j.ijcard.2008.10.048.
27. Benndorf RA, Appel D, Maas R, et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(4):367-71. doi:10.1097/FJC.0b013e31811dfbe7.
28. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. Kidney Blood Press. Res. 2010;33(4):304-12. doi:10.1159/000316724.
29. Hasegawa H, Takano H, Narumi H, et al. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res. 2011;34(11):1179-84. doi:10.1038/hr.2011.114.
30. Yamaguchi K, Wakatsuki T, Soeki T, et al. Effects of telmisartan on inflammatory cytokines and coronary plaque component as assessed on integrated backscatter intravascular ultrasound in hypertensive patients. Circ J. 2014;78(1):240-7. doi:10.1253/circj.cj-13-0741.
31. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events

in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9644):1174-83. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
32. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2008;7(10):875-84. doi:10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
33. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. Hypertension Research. 2009;32:826-34. doi:10.1038/hr.2009.135.
34. Liu Y, Vu V, Sweeney G. Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases. Front Endocrinol. 2019 11 December; doi:10.3389/fendo.2019.00842.
35. Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9(2):129-35. doi:10.2174/157016111794519336.
36. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. J Am Soc Hypertens. 2013;7(3):229-35. doi:10.1016/j.jash.2013.02.006.
37. Sharma AM, Davidson J, Koval S, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/ hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol. 2007;6:28. doi:10.1186/1475-2840-6-28.
38. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356(9227):366-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
39. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an attihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
40. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL (DETAIL) study. Acta Diabetol. 2005;42 Suppl 1:S42-9. doi:10.1007/s00592-005-0180-4.
41. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy–rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. J Int Med Res. 2005 Nov-Dec;33(6):677-86. doi:10.1177/147323000503300610.
42. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2008 Oct;23(10):3174-83. doi:10.1093/ndt/gfn230.
43. Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. 2008 Aug;74(3):364-9. doi:10.1038/ki.2008.204.
44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
45. Katholi RE, Couri DM. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications. International J Hypertens. 2011:Article ID 495349. doi: 10.4061/2011/495349.
46. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
47. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography. Echocardiography. 2010;27(7):864-72. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01163.x.
48. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging. J Hypertens. 2009;27(9):1892-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d8785.
49. Takagi H, Mizuno Y, Iwata K, et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials 2012. Int J Cardiol. 2013 May 25;165(3):564-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.044.
50. Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. Clin Cardiol.2012;35(6):359-64. doi:10.1002/clc.21994.
51. Galzerano D, Di Michele S, Paolisso G, et al. A multicentre, randomized study of telmisartan versus carvedilol for prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012;13(4):496-503. doi:10.1177/1470320312443909.
52. Du H, Fan J, Ling Z, et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. Hypertension. 2013;61(4):786-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.202309.
53. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and metaanalysis. Cardiovasc Ther. 2014;32(4):184-8. doi:10.1111/1755-5922.12073.
54. Ruilope LM. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. Journal Current Medical Research and Opinion. 2011;27(8):1673-82.
55. Instructions for medical use of losartan, irbesartan, valsartan, candesartan, olmesartan, azilsartan, telmisartan. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лозартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана, олмесартана, азилсартана, телмисартана.

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

25-27 марта 2020 г, г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IX Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 25-27 марта 2020 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро "Ленинский проспект".

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров.

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе IX Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 3 марта 2020 года** по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция

"Кардиология на марше!" и 60-я сессия,

посвященные 75-летию ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России

3-5 июня 2020 г, г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше!" и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России. Конференция состоится 3-5 июня 2020 г. в г. Москва (ул. 3-я Черепковская, 15А).

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий Конференции аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2020 года.

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно.

Электронная регистрация проводится на сайте www.cardioweb.ru **до 1 июня 2020 года.**

Российское кардиологическое общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям

20–21 МАРТА 2020 ГОДА | ПЕРМЬ

22–23 МАЯ 2020 ГОДА | УФА

6–7 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | КРАСНОДАР

27–28 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | ВОРОНЕЖ