

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

[www.ros cardio.ru](http://www.ros cardio.ru)

№ 6, 2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Зарегистрирован в 118 странах  
Изучен более чем у 80 000 пациентов  
в рамках 400 клинических исследований<sup>1</sup>



## ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

### СИЛА

ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА<sup>2-4</sup>

### ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов<sup>5-9</sup>

### УВЕРЕННОСТЬ

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-сосудистых осложнений<sup>10</sup>

**Торговое название:** Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. **Регистрационный номер:** П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** гиперхолестеринемия: в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип Iа и Iв по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы, аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Law M.R. et al. *BMJ* 2003; 326: 1423–1429. 3. Jones P.H. et al. *Am J Cardiol* 2003;92(2):152–60. 4. Okazaki S. et al. *Circulation* 2004; 110: 1061–65. 5. Sever P. et al. *Lancet* 2003; 361: 1149–58. 6. Colhoun H.M. et al. *Lancet* 2004; 364: 685–96. 7. Athyros V.G. et al. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18: 220–228. 8. Schwartz G.G. et al. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718. 9. Amarenco P. et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® П N014014/01-080915.



ООО «Пфайзер»,  
Россия, Москва, 123317, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С.  
Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300. [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com); [www.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)



**ЛИПРИМАР®**  
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.



# ВЕНАРУС®

Препарат, которому доверяют!\*



## ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗА

### Показания:

- ☑ Венозная недостаточность нижних конечностей функциональной и органической природы (ощущение тяжести в ногах, боль, судороги, трофические нарушения)
- ☑ Острый и хронический геморрой

### Режим дозирования:

- ☑ При венозно-лимфатической недостаточности: по 2 таблетки в сутки\*\*
- ☑ При остром геморрое: по 6 таблеток в сутки - 4 дня, затем по 4 таблетки в сутки - 3 дня

\* Препарат Венарус® лауреат общенационального рейтинга народного доверия Марка № 1 в России 2014

\*\* Приказ МЗ и СР РФ от 14 мая 2007 г. № 333 об утверждении стандарта медицинской помощи больным с варикозным расширением вен нижних конечностей без язвы и воспаления (при оказании специализированной помощи).

**ВЕНАРУС® на основе биофлавоноидов — диосмина и гесперидина**

Рег. уд.: ЛСР-002282/08 от 01.04.2008  
На правах рекламы.

ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»  
www.obolensk.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP



obu pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

Российское кардиологическое общество

Государственный  
научно-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 включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS  
Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2014) 2,803  
импакт-фактор (2014) 1,053

Правила публикации авторских материалов  
и архив номеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

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

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

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

Зарубежная подписка (International subscription):  
"МК-Periodica" partners or directly:  
e-mail: [info@periodicals.ru](mailto:info@periodicals.ru), [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

Издательство:  
ООО "Силицея-Полиграф"  
115478, Москва, а/я 509;  
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

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 Леонтьева Е. В.  
тел.: +7 (499) 323 53 88,  
e-mail: [leontyeva.silicea@yandex.ru](mailto:leontyeva.silicea@yandex.ru)

Отдел распространения Гусева А. Е.  
тел.: +7 (499) 324 22 34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

## CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 14 6'2015 / Vol.14 6'2015

### Главный редактор

*Оганов Р. Г. (Москва)*

### Заместители главного редактора

*Бузиашвили Ю. И. (Москва),*

*Вёрткин А. Л. (Москва)*

### Ответственный секретарь

*Киселева Н. В. (Москва)*

### Ответственный редактор номера

*Драпкина О. М. (Москва)*

### Редакционная коллегия

*Бойцов С. А. (Москва)*

*Бритов А. Н. (Москва)*

*Васюк Ю. А. (Москва)*

*Вебер В. Р. (Великий Новгород)*

*Габинский Я. Л. (Екатеринбург)*

*Галевич А. С. (Казань)*

*Глезер М. Г. (Москва)*

*Гринштейн Ю. И. (Красноярск)*

*Довгалецкий П. Я. (Саратов)*

*Драпкина О. М. (Москва)*

*Задюченко В. С. (Москва)*

*Кобалава Ж. Д. (Москва)*

*Кухарчук В. В. (Москва)*

*Мамедов М. Н. (Москва)*

*Мартынов А. И. (Москва)*

*Марцевич С. Ю. (Москва)*

*Мацкеплишвили С. Т. (Москва)*

*Небиеридзе Д. В. (Москва)*

*Недогода С. В. (Волгоград)*

*Подзолков В. И. (Москва)*

*Поздняков Ю. М. (Жуковский)*

*Симонова Г. И. (Новосибирск)*

*Тюрин В. П. (Москва)*

*Фишман Б. Б. (Великий Новгород)*

*Чазова И. Е. (Москва)*

*Шальнова С. А. (Москва)*

*Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)*

*Батыралиев Т. А. (Газiantеп, Турция)*

*Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)*

*Габинский В. Л. (Атланта, США)*

*Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)*

### Редактор

*Киселева Н. В. (Москва)*

### Шеф-редактор

*Родионова Ю. В. (Москва)*

### Выпускающий редактор

*Рыжова Е. В. (Москва)*

### Корректор

*Чекрыгина Л. Л. (Москва)*

### Ответственный переводчик

*Таратухин Е. О. (Москва)*

### Компьютерная верстка

*Андреева В. Ю. (Москва),*

*Иванова А. Е. (Москва)*

### Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: [oganolv@gnicpm.ru](mailto:oganolv@gnicpm.ru); [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

### Editor-In-Chief

*Oganov R. G. (Moscow)*

### Deputy Chief Editors

*Buziashvili J. I. (Moscow),*

*Vertkin A. L. (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)*

*Vasyuk Yu. A. (Moscow)*

*Weber V. R. (Velikiy Novgorod)*

*Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)*

*Galjovich A. S. (Kazan')*

*Glezer M. G. (Moscow)*

*Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)*

*Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)*

*Drapkina O. M. (Moscow)*

*Zadionchenko V. C. (Moscow)*

*Kobalava Zh. D. (Moscow)*

*Kukharchuk V. V. (Moscow)*

*Mamedov M. N. (Moscow)*

*Martynov A. I. (Moscow)*

*Martsevich S. Yu. (Moscow)*

*Matskeplishvili S. I. (Moscow)*

*Nebieridze D. V. (Moscow)*

*Nedogoda S. V. (Volgograd)*

*Podzolkov V. I. (Moscow)*

*Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)*

*Simonova G. I. (Novosibirsk)*

*Tyurin V. P. (Moscow)*

*Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)*

*Chazova I. E. (Moscow)*

*Shalnova S. A. (Moscow)*

*Shljahto E. V. (St-Petersburg)*

*Batyraliev T. A. (Gaziantep, Turkey)*

*Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)*

*Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)*

*Chumburidze V. V. (Tbilisi, Georgia)*

### Senior editor

*Kisseleva N. V. (Moscow)*

### Managing editors

*Rodionova Yu. V. (Moscow)*

*Ryzhova E. V. (Moscow)*

### Proofreader

*Chekrygina L. L. (Moscow)*

### Translator

*Taratukhin E. O. (Moscow)*

### Design, desktop publishing

*Andreeva V. Yu. (Moscow),*

*Ivanova A. E. (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: [oganolv@gnicpm.ru](mailto:oganolv@gnicpm.ru); [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

## Содержание

### Передовая статья

*Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г., Аксельрод С. В., Бойцов С. А.*  
Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

*Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С., Фендрикова А. В.*  
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса “интима-медиа” в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией

#### Ишемическая болезнь сердца

*Михин В. П., Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М., Жилыева Ю. А.*  
Эффективность розувастатина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике

*Тарловская Е. И., Чудиновских Т. И.*  
Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

#### Аритмии сердца

*Искендеров Б. Г., Сисина О. Н., Мамедов М. Н.*  
Эффективность коронарного шунтирования и радиочастотной абляции у больных фибрилляцией предсердий, страдающих хронической болезнью почек

#### Хроническая сердечная недостаточность

*Драпкина О. М., Зятенкова Е. В.*  
Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

#### Нарушение мозгового кровообращения

*Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., Гинзбург М. Л. от имени Рабочей группы исследования ЛИС-2*  
Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2

#### Клинический случай

*Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Богословская Т. Ю., Муртазина Р. З., Дидио А. В., Серебrenицкая М. П., Константинов В. О., Мандельштам М. Ю., Васильев В. Б.*  
Клинический пример пациента с семейной гиперхолестеринемией, вызванной новой мутацией с.1859G>C (p.W620S) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека

## Contents

### Editorial

5 *Maslennikova G. Ya., Oganov R. G., Axelrod S. V., Boytsov S. A.*  
Reducing mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases in economies with high per capita income: the activity of not government institutions

### Original articles

#### Arterial hypertension

10 *Skibitsky V. V., Garkusha E. S., Fendrikova A. V.*  
The impact of combination antihypertension therapy on the main parameters of structural and functional condition of myocardium of the left ventricle and thickness of “intima-media” complex related to the phenomenon of salt-sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

#### Ischemic heart disease

18 *Mikhin V. P., Nebieridze D. V., Akhmedzhanov N. M., Zhilyaeva Yu. A.*  
Effectiveness of rosuvastatin in very high risk cardiovascular patients in the actual outpatient practice

29 *Tarlovskaya E. I., Chudinovskikh T. I.*  
Treatment effectiveness and safety of the original and generic bisoprolol in patients with ischemic heart disease

#### Arrhythmias

36 *Iskenderov B. G., Sisina O. N., Mamedov M. N.*  
Efficacy of coronary bypass and radiofrequency ablation in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease

#### Chronic heart failure

42 *Drapkina O. M., Zyatenkova E. V.*  
Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

#### Cerebral circulation disruption

48 *Martsevich C. Yu., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu., Ginzburg M. L. on behalf of workgroup of the study LIS-2*  
Evaluation of longterm outcomes after stroke: results of the LIS-2 registry

#### Clinical study

52 *Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Bogoslovskaya T. Yu., Murtazina R. Z., Didio A. V., Serebrenitskaya M. P., Konstantinov V. O., Mandelshtam M. Yu., Vasiliev V. B.*  
Clinical case of a patient with family hypercholesterolemia caused by mutation c.1859G>C (p.W620S) in the gene of human low density lipoproteins receptor

Оригинальный инновационный препарат

# ТРОМБОВАЗИМ®

Единственный пероральный тромболитик  
Высокий профиль безопасности\*



Рег.уд.: ЛСР-007166/09 от 10.09.2009

## Фармакологическое действие:\*

- ✦ Тромболитическое/фибринолитическое
- ✦ Противовоспалительное
- ✦ Антитромботическое

## Клинические эффекты:\*

- ✦ Увеличение венозного и лимфатического оттока более чем на 20%
- ✦ Уменьшение площади трофических язв на 59%

**Показания :** в комплексной терапии ХВН

**Способ применения :** по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней

\* Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности III фаза»  
Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности II фаза»  
Отчет «Открытое рандомизированное исследование нового лекарственного средства ТРОМБОВАЗИМ® для лечения хронической венозной недостаточности I фаза»



## Эпидемиология и профилактика

Концевая А. В., Шальнова С. А.

Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей

Смирнова М. Д., Бадин Ю. В., Бадина О. Ю., Вайсберг А. Р., Поляков Д. С., Щербинина Е. В., Агеев Ф. Т., Фомин И. В.

Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномальной жары лета 2010г в ряде районов Нижегородской области, оказавшихся в эпицентре пожаров, на заболеваемость и смертность населения

## Разное

Поддубская Е. А., Лутай А. В., Драпкина О. М., Бойцов С. А.

Анализ медицинских публикаций российских авторов за период 2010–2014гг. Использование международной базы научного цитирования Scopus для оценки темпов интеграции в мировое научное пространство

Киселева А. В., Жарикова А. А., Мешков А. Н.

Влияние курения на статус метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты

## Мнение по проблеме

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.

Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора?

Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника

## Обзоры

Горшков А. Ю., Бойцов С. А.

Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний

Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.

Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть III

## Юбилей

Ефремушкин Герман Георгиевич

## Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2015 году

## Epidemiology and prevention

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A.

Population models of cardiovascular risk prediction: expedience of modeling and analytic review of current models

Smirnova M. D., Badin Yu. V., Badina O. Yu., Vaisberg A. R., Polyakov D. S., Shcherbinina E. V., Ageev F. T., Fomin F. T.

Evaluation of the short-term and delayed risks of the abnormal summer 2010 heat impact in several districts of Nizhny Novgorod Oblast, close to wildfires, on the morbidity and mortality of inhabitants

## Miscellaneous

Poddubskaya E. A., Lutay A. V., Drapkina O. M., Boytsov S. A.

The review of Russian publications during the years 2010-2014. The use of Scopus database for the evaluation speed integrating into worldwide scientific society

Kiseleva A. V., Zharikova A. A., Meshkov A. N.

Influence of smoking on the methylizing status of desoxyribonucleic acid

## Opinion on a problem

Drapkina O. M., Korneeva O. N.

Statins in chronic kidney disease. Is there a drug of choice?

Tkacheva O. N., Kashtanova D. A., Boytsov S. A.

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part III. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota

## Reviews

Gorshkov A. Yu., Boytsov S. A.

Endothelial glycocalyx — potential vascular biomarker: diagnostic and therapeutic target in cardiovascular diseases

Voronina V. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu.

Exercise tests in cardiology: past, present and future. Part III

## Jubilee

German G. Efremushkin

## Information

Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2015

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.cardiovascular.elpub.ru](http://www.cardiovascular.elpub.ru)

Журнал “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” входит в международную реферативную систему цитирования Scopus и считается входящим в **Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**, согласно письму №13–6518 от 01.12.2015 Минобрнауки России “О Перечне рецензируемых научных изданий”. <http://vak.ed.gov.ru/87>

# Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур

Масленникова Г. Я.<sup>1</sup>, Оганов Р. Г.<sup>1</sup>, Аксельрод С. В.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

По прогнозам экспертов социально-экономические потери, связанные с неинфекционными заболеваниями (НИЗ), огромные и в будущем, вероятно, будут расти. В связи с этим, возникает необходимость привлечения дополнительных инвестиций для эффективной профилактики и лечения этих заболеваний. При оценке тенденций НИЗ в начале XXI века в десяти экономиках с высокими уровнями доходов (ВУД) азиатско-тихоокеанского региона (АТР) были использованы статистические базы данных Всемирной организации здравоохранения и Организации объединенных наций. В течение всего периода 2000-2012 гг. показатели смертности от НИЗ снижались во всех экономиках, но в РФ они оставались в 2-3 раза выше, чем в других экономиках. Вероятность умереть от основных НИЗ в возрасте 30–70 лет была наибольшая в РФ (30%), по сравнению с другими экономиками — 9%–17%. По распространенности курения (40%) и ожирения (26,5%) РФ занимала, соответственно, второе после Чили и пятое после США, Чили, Новой Зеландии и Австралии место, а по потреблению алкоголя (15,1 л/год на душу населения) и распространенности повышенного артериального давления (37,8%) — первое место в регионе. Расходы на здравоохранение в РФ в 1,5-6 раз

были меньше, чем в других экономиках. Уже сейчас для профилактики и снижения НИЗ в РФ и других экономиках АТР с высокими уровнями доходов необходимы достаточные инвестиции в здравоохранение. Участие негосударственного сектора, на основе государственно-частного партнерства, позволит более эффективно осуществлять необходимые структурные и кадровые преобразования, а также обеспечивать системы здравоохранения лекарствами и материально-техническим оснащением.

**Ключевые слова:** неинфекционные заболевания, факторы риска неинфекционных заболеваний, преждевременная смертность, профилактика, государственно-частное партнерство, азиатско-тихоокеанский регион.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 5–9  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-5-9>

Поступила 16/11-2015

Принята к публикации 17/11-2015

## Reducing mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases in economies with high per capita income: the activity of not government institutions

Maslennikova G. Ya.<sup>1</sup>, Oganov R. G.<sup>1</sup>, Axelrod S. V.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, Russia

By the forecast experts, social and economic losses related to non-communicable diseases (NCD), huge in the future, probably, will increase. Taken this, there is a need for additional investments in effective prevention and treatment of these diseases. In assessment of NCD tendencies in the beginning of 21st Century in ten high-income economies (HIE) of Asian-Pacific region (APR) the statistics was used from the databases of WHO and UN. During the period 2000-2012 y., mortality rates from NCD were decreasing in all economies, but in Russian Federation they were 2-3 times higher, than in other economies. Probability to die from the main NCDs at the age 30-70 y.o. was the highest in RF (30%), comparing to other economies (9-17%). By the prevalence of smoking (40%) and obesity (26,5%) RF was, respectively, the first after Chili and the fifth after Chili, USA, New Zealand and Australia, and by alcohol consumption (15,1 L per capita year) and

prevalence of high blood pressure (37,8%) — first place in the region. Expenses for the Healthcare in RF were 1,5-6 times lower than in other economies. It is time now, when it is necessary to invest in prevention of NCDs in RF and economies of APR with high per capita income. Participation of not government, not state institutions, based on state-private partnership, will make it possible to effectively implement structural and human resources changes, and to supply the healthcare system with drugs and equipment.

**Key words:** non-communicable diseases, risk factors of non-communicable diseases, premature mortality, prevention, state-private partnership, Asia-Pacific region.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 5–9  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-5-9>

АТР — азиатско-тихоокеанский регион, БСК — болезни системы кровообращения, ВУД — высокий уровень доходов, ГЧП — государственно-частное партнерство, ЗН — злокачественные новообразования, НИЗ — неинфекционные заболевания, ОЛЖ — ожидаемая продолжительность жизни, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХРБ — хронические респираторные болезни.

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

Тел.: +7 (499) 553-69-09

e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

[Масленникова Г. Я.\* — к. м. н., в. н. с. отдела профилактики коморбидных состояний, Оганов Р. Г. — д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель отдела, главный научный сотрудник, Аксельрод С. В. — к. м. н., заместитель директора Департамента международных отношений и связей с общественностью, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, директор].



## Введение

Начиная со второй половины XX века неинфекционные заболевания (НИЗ) начали занимать лидирующее место среди проблем здравоохранения, постепенно вытесняя инфекционные заболевания. В настоящее время НИЗ, среди которых главенствующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН), хронические респираторные болезни (ХРБ) и сахарный диабет (СД), являются основными причинами смерти населения РФ и других стран с высоким, средним и большинства стран с низким уровнями доходов населения [1-5]. Показатели заболеваемости и смертности от таких НИЗ в странах, в основном, связывают с социально-экономической — доходы, стресс на работе, в быту, ситуацией, распространенностью поведенческих — курение, избыточное потребление алкоголя, сахара, соли и жиров животного происхождения, недостаточная физическая активность и др., и биологических — повышенное артериальное давление и высокий уровень холестерина, сахарный диабет 2 типа и избыточный вес, факторов риска (ФР), этническими особенностями, возрастом, эффективностью работы систем здравоохранения и служб медицинской помощи по профилактике и снижению неинфекционных заболеваний [5-7]. По прогнозам экспертов, экономические потери от НИЗ в будущем будут увеличиваться как в странах с высокими уровнями доходов (ВУД), так и в большей степени с низкими уровнями доходов. Эти потери будут связаны с ростом числа больных НИЗ, вследствие увеличения и/или совершенствования соответствующих диагностических процедур, профилактических, терапевтических (лечебных) и реабилитационных мероприятий, социальной адаптацией больных НИЗ и, соответственно, старением населения [6-8].

Уже сейчас становится очевидным, что только усилиями государственного сектора будет трудно добиться значимого снижения существующего и растущего бремени НИЗ. Привлечение негосударственного сектора на основе государственно-частного партнерства (ГЧП) позволит получить необходимые дополнительные инвестиции для решения проблем, связанных с НИЗ.

В представленной работе будут даны сравнительные оценки смертности от основных НИЗ в экономиках с ВУД населения азиатско-тихоокеанского региона (АТР) в начале XXI века и возможные мероприятия для привлечения и повышения участия негосударственного сектора в снижении частоты НИЗ. Выбор АТР обусловлен тем, что он объединяет экономики различного этнического происхождения и географического расположения.

### Бремя НИЗ в экономиках АТР с ВУД в начале XXI века

Для оценки бремени НИЗ и их ФР в экономиках АТР с ВУД были использованы статистические базы

данных Всемирной организации здравоохранения и Организации объединенных наций [3-5, 9-11]. В группу стран (экономик) с ВУД по данным Всемирного Банка относят те страны, у которых в 2012г величина валового национального дохода per capita составляла  $\geq 12616$  долларов США [12].

Начиная со второй половины XX века и по настоящее время, основные НИЗ, такие как БСК, ЗН и ХРБ являются главными причинами смерти населения РФ, и в сумме занимают  $\sim 80\%$  в структуре смертности [1, 2, 6, 13]. В 2012г суммарный вклад БСК, ЗН, ХРБ и СД в общую смертность населения экономик с ВУД АТР был достаточно высок и варьировал от 76% (Сингапур) до 91% (Австралия); в РФ он составил 86% [5]. Во всех экономиках с ВУД АТР, за исключением Японии и Республики Корея, наибольший вклад в общую смертность вносят БСК, а в перечисленных двух странах — ЗН. Третье место по вкладу в общую смертность во всех экономиках занимают ХРБ, четвертое — СД.

За период 2000-2012гг число смертей от основных НИЗ в экономиках с ВУД АТР выросло на 9,3% (с  $n=5279600$  до  $n=5769500$ ), при этом наибольший рост был отмечен в Брунее-Даруссаламе (+57%), а наименьший — в Новой Зеландии (+2,5%). В РФ было отмечено снижение числа таких смертей на 1%. В то же время суммарная численность населения за исследуемый период в экономиках АТР с ВУД увеличилась на 6,7%, что значительно меньше по сравнению с ростом количества смертей от НИЗ. Наибольший рост численности населения наблюдался в Сингапуре (+35,3%), а наименьший — в Республике Корея (+6,6%). В РФ и Японии было отмечено снижение численности населения на 1,8% и 0,03%, соответственно.

На рисунке 1 представлены стандартизованные к Новому мировому стандарту коэффициенты смертности от основных НИЗ у мужчин и женщин экономик АТР с ВУД и их изменения за период 2000-2012гг [3]. В течение всего периода наблюдения коэффициенты смертности от основных НИЗ у мужчин в 1,5-2 раза были выше, чем у женщин. В 2000-2012гг смертность от основных НИЗ у мужчин и женщин РФ были самые высокие среди экономик АТР с ВУД. В 2012г их показатели у мужчин (1156,0) и женщин (574,0) РФ в 2-3 раза превышали соответствующие показатели экономик с ВУД АТР. Среди мужчин стандартизованные показатели смертности за исследуемый период снизились во всех экономиках с ВУД АТР. Среди женщин за этот период они также снизились во всех экономиках с ВУД АТР, кроме Брунея-Даруссалама, где их значения несколько увеличились.

### Возможные причины различий бремени сердечно-сосудистых и других НИЗ между экономиками АТР

Известно, что образ жизни и связанные с ним поведенческие и биологические факторы лежат

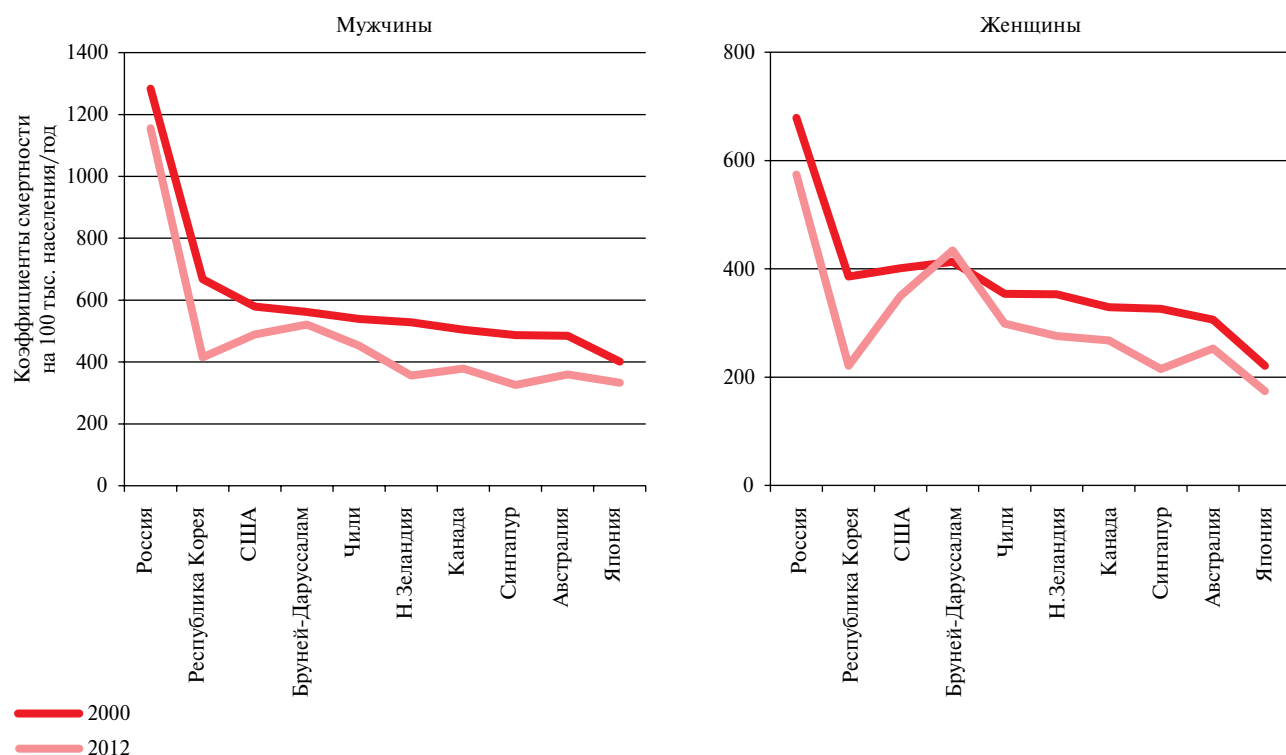


Рис. 1 Динамика смертности от основных НИЗ в экономиках АТР с ВУД.

в основе развития и прогрессирования НИЗ и определяют, в первую очередь, показатели заболеваемости НИЗ, их межгосударственные и региональные различия. В то же время, действия системы здравоохранения по выявлению и коррекции ФР, ранней диагностике и профилактике прогрессирования НИЗ среди населения вносят существенный вклад как в заболеваемость, так и в смертность от НИЗ, их межгосударственные и региональные различия.

Распространенность ФР НИЗ различается между экономиками с ВУД АТР [5]. Распространенность курения среди населения >15 лет колеблется от 18% (Бруней-Даруссалам) до 41% (Чили). В РФ распространенность курения составила 40%, т.е., второе место после Чили. Наибольшее среднее потребление алкоголя на душу населения в год было в РФ (15,1 л), а наименьшее — в Бруней-Даруссаламе (0,9 л). В РФ была также наибольшая распространенность артериальной гипертензии — 37,8%, а наименьшая распространенность отмечена в Бруней-Даруссаламе — 16,3%. Ожирение было более распространено в США (33%) и наименее в Сингапуре (7,1%). Распространенность ожирения в РФ составляла 26,5%, и это было пятое место после США, Чили (29,4%), Новой Зеландии (28,3%) и Австралии (26,8%).

Необходимо признать, что показатели распространенности ФР НИЗ и заболеваемости НИЗ являются очень динамичными, трудно поддающимися учету на национальном уровне и подвержены влиянию многих факторов, большинство которых находится вне сферы служб медицинской помощи.

Одним из показателей эффективности деятельности служб медицинской помощи по профилактике развития, прогрессирования, лечения НИЗ может быть преждевременная смерть или вероятность умереть от основных НИЗ в возрастном диапазоне 30-70 лет, что сильно влияет на показатели ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) с рождения. Вероятность преждевременно умереть от основных НИЗ была самая высокая в РФ (30%), а наименьшая (9%) в Республике Корея, Австралии и Японии [5]. Большая вероятность умереть от НИЗ в РФ объясняет и самую короткую ОПЖ (69,8 лет) по сравнению с другими экономиками АТР с ВУД, такими как Республика Корея, Австралия, Япония, Чили, Новая Зеландия, Канада и Сингапур, в которых ОПЖ с рождения колебалась от 81 до 83 лет, т.е., в среднем на 12 лет больше, чем в РФ [11]. Данные ОПЖ представлены в виде средних значений для периода 2010-2015 гг. Следует отметить, что за исследуемый период ОПЖ выросла во всех экономиках АТР, более значительно в РФ (+2,7 лет) и других экономиках с ОПЖ ≤80 лет, таких как Республика Корея (+1,4 лет), США (+0,8 лет), Бруней-Даруссалам (+1,7 лет) и Чили (+1,6 лет).

Можно отметить, что эффективность служб медицинской помощи по профилактике развития и прогрессирования НИЗ определяется правильным выбором политики и стратегии, доступностью структур, кадров, материально-технического оснащения, необходимых лекарств, изделий медицин-

ского назначения. Для обеспечения такой доступности нужны адекватные потребностям финансовые ресурсы, их правильное распределение и использование. В 2013г затраты на здравоохранение на 1 человека в год в РФ составили 1587 долларов США, что сопоставимо с затратами таких экономик, как Чили (1678 долларов США) и Бруней-Даруссалам (1,812 долларов США), но в  $\geq 1,5$  раз ниже, чем в остальных экономиках с ВУД, где такие затраты колебались от 2398 (Республика Корея) до 9146 (США) долларов США [11].

Различия между экономиками в смертности от НИЗ и ОПЖ, возможно, были связаны с разными уровнями доходов населения в течение исследуемого периода. РФ была экономикой с уровнем доходов населения ниже среднего, в 2005г стала экономикой с уровнем доходов выше среднего, и затем в 2012г — с ВУД. Республика Корея и Чили также изменили свои статусы экономик с уровнем доходов выше среднего на статус экономик с ВУД в 2003г и 2012г, соответственно [12]. Увеличение доходов населения, сопровождающееся улучшением его благосостояния, могло оказать положительное влияние на образ жизни людей и доступность качественной медицинской помощи, и, следовательно, привести к снижению смертности от НИЗ и повышению ОПЖ [2].

#### **Снижение бремени НИЗ, необходимость и перспективы для ГЧП**

Не вызывает сомнения, что для профилактики развития и снижения преждевременной смертности от НИЗ необходимы определенные условия для ведения здорового образа жизни, наличия в здравоохранении структур, оказывающих помощь в выявлении и коррекции ФР, ранняя диагностика заболеваний и их эффективное лечение. Необходимо признать, что снижение смертности от НИЗ в молодых и средних возрастных группах приведет к увеличению продолжительности жизни и старению населения, и, соответственно, увеличению числа больных как отдельными, так и сочетанными НИЗ (коморбидностью). Последнее будет сопровождаться ростом экономических затрат на профилактические и лечебные медицинские услуги и социальную адаптацию больных. Поэтому привлечение бизнеса и негосударственных структур, на основе постоянного ГЧП позволит более эффективно решать проблемы, связанные с НИЗ. Участие бизнеса и частного сектора может осуществляться в виде:

- прямых и не прямых дополнительных инвестиций в бюджет здравоохранения для обеспечения базовой и высокотехнологичной медицинской помощи, социальной адаптации больных хроническим заболеванием, а также в систему обязательного и добровольного медицинского страхования работающих и членов их семей;

- внебюджетных инвестиций для создания и модернизации структур медицинской и реабилитационной помощи, социальной адаптации больных;
- инвестиций в производство вакцин, фармацевтических препаратов и изделий медицинского назначения;
- инвестиций в развитие и поддержку информационных и образовательных технологий для всего населения и целевых групп, а также непрерывного профессионального образования;
- инвестиций в инфраструктуру города и села, производственных и образовательных учреждений: создание условий для ведения здорового образа жизни и снижения риска развития НИЗ у всего населения, в т.ч. работающего и обучающегося;
- в научные исследования: развитие демонстрационных и прикладных научных исследований, программ по профилактике и снижению риска развития НИЗ, подготовка научных кадров, международные кооперативные исследования;
- инвестиции в политические и стратегические решения (согласование законодательных и нормативно-правовых мер, технических регламентов по производству и обороту табачной, алкогольной, пищевой, фармацевтической и медицинского назначения продукции, обеспечения контроля их исполнения) и других видов деятельности, влияющих на состояние здоровья.

#### **Заключение**

В начале XXI века, вклад основных НИЗ в общую смертность населения экономик с ВУД АТР большой, и составляет от 76% до 91%. Этот факт, а также рост числа смертей, обусловленных НИЗ, который опережает рост численности населения, свидетельствует о существенных и нарастающих социально-экономических потерях в экономиках с ВУД региона. Ранее было отмечено, что такие потери в будущем будут расти не только в странах (экономике) с ВУД, но в большей степени с низкими уровнями доходов [6-8]. Поэтому для обеспечения устойчивого развития тысячелетия на период до 2030г, среди 17 глобальных целей устойчивого развития и 169 задач были представлены основные направления по профилактике и снижению НИЗ [14]. Такие направления отражены в 3-ей цели “Обеспечить здоровую жизнь и способствовать благополучию для всех на всех этапах жизни” и 2 задачах: 4 “К 2030г снизить на одну треть преждевременную смертность от НИЗ посредством профилактики, лечения, способствуя укреплению психического здоровья и благополучия” и 8 “Достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения, включая защиту от финансовых рисков, и качественной необходимой медицинской помощи, доступа к безопасным, эффективным, качественным необходимым лекарствам и вакцинам”. Однако ресурсное обеспечение выполнения таких глобаль-



ных задач пока находится в стадии обсуждения и согласования.

В то же время становится очевидным, что для выполнения 3-ей цели, 4 и 8 задач, потребуются достаточные, соответственно потребностям экономик, инвестиции в здравоохранение. Государственно-частное партнерство может быть одним из механизмов межсекторальных взаимодействий по привлечению, получению и использованию инвестиций для

профилактики и борьбы с НИЗ. Условиями для такого партнерства могут быть: соответствующие и адаптированные к местным, государственным, региональным и международным законам правила участия (вовлеченности) частного сектора, заинтересованность, доверие и прозрачность взаимодействия, доказательная база эффективности инвестиций и экономическая их оправданность, возможность мониторинга инвестиционного процесса и отчетность.

## Литература

- Oganov RG, Komarov YuM, Maslennikova GYa. Demographic problems as a mirror of a national's health. Preventive medicine 2009; 12(2): 3-8. Russian (Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.Я. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации. Профилактическая медицина 2009; 12(2): 3-8).
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
- [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/index/html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index/html)
- WHO. Cause-specific mortality: regional estimates for 2008. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_regional/en/index.htm](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.htm)
- Noncommunicable diseases country profiles 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (NLM classification: WT 500). World Health Organization 2014. 210p. ISBN 978 924 1507509
- Oganov RG, Maslennikova GYa, Shalnova SA, Deev AD. Significance of cardiovascular and other non-communicable disease for human health in Russia. Diseases Prevention and Health Promotion 2002; 5(2): 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 5(2): 3-7).
- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Vol.1, chapter 1,2. Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Eugene Braunwald, 8th ed. Elsevier Inc., 2008. 624p. ISBN 978-1-4160-4160-1
- Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. Bull World Health Organ 2011; 89: 478-86. Doi:10.2471/BLT.10.083766.
- Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nation Secretariat (2003). World Population Projects: The 2002 Revision. Highlights. New York: United Nations. (for the population >50 millions)
- Esa.un.org/unpd/wpp/Demographic Profiles/index.shtm. World Population Projects: The 2012 Revision Highlights. New York: United Nations. (for the population <50 millions).
- <http://data.worldbank.org/indicator>
- World Development Indicators. Washington, DC, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2014. 115p. (ISBN (paper): 978-1-4648-0163-1, ISBN (electronic): 978-1-4648-0164-8, DOI: 10.1596/978-1-4648-0163-1)
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Cardiovascular Disease Mortality in the Russian Federation during the Second Half of the 20th Century. CVD Prevention and Control 1999; 2: 37-43.
- Sustainable Development Goals. New York: United Nations; 2015. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300> [cited 2015 Oct 2].

## Подписка на 2016 г. через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2016

<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	1080-00 руб
<b>Бумажная версия**</b> (присылается по почте)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	2280-00 руб
<b>Бумажная версия** + Электронная версия</b>	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	3000-00 руб

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016

<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	570-00 руб
<b>Бумажная версия**</b> (присылается по почте)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1140-00 руб
<b>Бумажная версия** + Электронная версия</b>	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1550-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

\*\*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

## Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса “интима-медиа” в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией

Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С., Фендрикова А. В.

ГБОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар, Россия

**Цель.** Оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) в зависимости от феномена солечувствительности.

**Материал и методы.** В исследование включены 192 пациента с РАГ, которые после оценки солечувствительности были рандомизированы на группы: 1 группа — солечувствительные больные, получавшие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), дигидропиридиновый антагонист кальция (ДАК), тиазидный диуретик (ТД) и прямой ингибитор ренина (ПИР) алискирен (подгруппа 1А) или  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) (подгруппа 1Б); 2 группа — солерезистентные пациенты, получавшие ИАПФ, ДАК, ТД и алискирен (подгруппа 2А) или  $\beta$ -АБ (подгруппа 2Б). Исходно и через 48 нед. лечения проводилось эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** Добавление к терапии ПИР в 1А подгруппе способствовало достижению целевых значений артериального давления (АД) у 43,3%, в подгруппе 2А — у 70,4% больных. Использование  $\beta$ -АБ в подгруппе 1Б привело к снижению АД до целевого уровня у 54,3%, в подгруппе 2Б — у 50% пациентов. Применение ПИР у солерезистентных больных обеспечивало достоверно более значимый регресс гипертрофии ЛЖ vs солечувствительных. Увеличение числа лиц с нормализовавшейся геометрией и диастолической функцией ЛЖ оказалось сопоставимым в обеих груп-

пах. Использование  $\beta$ -АБ у солечувствительных и солерезистентных пациентов сопровождалось статистически значимым улучшением показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ. Нормализовавшаяся геометрия ЛЖ регистрировалась достоверно чаще в группе солечувствительных больных. Уменьшение ТКИМ оказалось сопоставимым на фоне применения обоих вариантов терапии независимо от наличия солечувствительности.

**Заключение.** Применение в составе комбинированной терапии ПИР обеспечивало у солерезистентных пациентов достоверно более значимый vs солечувствительных пациентов антигипертензивный эффект и регресс гипертрофии ЛЖ. Назначение  $\beta$ -АБ сопровождалось снижением АД до целевых значений у сопоставимого количества больных 1Б и 2Б подгрупп, но имело некоторые преимущества в отношении регресса гипертрофии и нормализации геометрии миокарда ЛЖ у солечувствительных больных vs солерезистентных.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертония, солечувствительность, ремоделирование миокарда, алискирен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 10–17  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-10-17>

Поступила 24/08-2015

Принята к публикации 02/09-2015

### The impact of combination antihypertension therapy on the main parameters of structural and functional condition of myocardium of the left ventricle and thickness of “intima-media” complex related to the phenomenon of salt-sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

Skibitsky V. V., Garkusha E. S., Fendrikova A. V.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

**Aim.** To assess the influence of combination of antihypertension therapy on the main structure-function myocardium condition of the left ventricle (LV), thickness of intima-media (IMT) in patients with refractory arterial hypertension depending on the phenomenon of salt-sensitivity.

**Material and methods.** Totally, 192 patients included with RAH, that after assessment for salt-sensitivity were randomized to groups: 1st group — salt-sensitive patients, receiving inhibitor of angiotensin-converting enzyme (ACEi), dihydropyridine calcium antagonist (DCA),

thiazide diuretic (TD) and direct renin inhibitor (DRI) aliskiren (subgroup 1A) or  $\beta$ -adrenoblocker ( $\beta$ -AB) (subgroup 1B); 2 group — salt-resistant patients, receiving ACEi, DCA, TD and aliskiren (subgroup 2A) or  $\beta$ -AB (subgroup 2B). At the baseline and in 48 weeks of treatment the echocardiographic study was performed.

**Results.** Addition of DRI in 1A subgroup helped to reach target values of blood pressure (BP) in 43,3%, and in subgroup 2A — in 70,4% of patients. Usage of  $\beta$ -AB in subgroup 1B led to decrease of BP to target

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

Тел.: 8 (960) 49-35-911, сл. 8 (8612) 57-06-96

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Гаркуша Е. С. — ассистент кафедры, Фендрикова А. В.\* — к.м.н., доцент кафедры].

values in 54,3%, and in 2B subgroup — in 50% patients. Usage of DRI in salt-resistant patients helped significantly to regress the LV hypertrophy than in salt-sensitive. Increase of the number of persons with normalized geometry and diastolic function of the LV was comparable in both groups. Usage of  $\beta$ -AB in salt-sensitive and -resistant patients was followed by statistically more significant improvement of structural and functional condition of myocardium of the LV. Normalized geometry of the LV was registered significantly more commonly in salt-sensitive patients. The decrease of IMT was comparable at the background of the usage of both variants of therapy not depending from salt-sensitivity.

**Conclusion.** Usage of DRI as combination therapy led to more significant in salt-resistant than in salt-sensitive patients, antihypertensive effect and LV hypertrophy regress. Prescription of  $\beta$ -AB was followed by BP decrease to target values in comparable number of patients in 1B and 2B subgroups, but had some advantages in hypertrophy regression and normalization of LV myocardium geometry in salt-sensitive patients comparing to salt-resistant.

**Key words:** refractory arterial hypertension, salt-sensitivity, myocardium remodeling, aliskiren.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 10–17  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-10-17>

АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ПИР — прямой ингибитор ренина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — рефрактерная артериальная гипертония, САС — симпатoadренальная система, СМАД — суточное мониторирование АД, ТД — тиазидный диуретик, ТЗС — толщина задней стенки, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЦУ — целевой уровень, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование,  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокатор, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — коэффициент, DT — время замедления раннего диастолического кровотока, IVRT — время изоволюмического расслабления.

Актуальность проблемы эффективной терапии рефрактерной артериальной гипертонии (РАГ) определяется не только ассоциированным с ней стойким и значительным повышением артериального давления (АД), но и быстрым прогрессированием поражения органов мишеней, а также высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы формирования РАГ многообразны и один из них — повышенная чувствительность к соли [1], которая в настоящее время сама по себе рассматривается как возможная причина увеличения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и повреждения других органов-мишеней [2, 3].

В связи с этим представляет интерес возможность оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с РАГ с учетом наличия или отсутствия у них солечувствительности. Более того, недостаточно определена и органопротективная эффективность различных классов антигипертензивных средств и их комбинаций у солечувствительных и солерезистентных больных РАГ.

Важно, что в настоящее время в распоряжении клиницистов имеются представители новых классов препаратов, в частности прямой ингибитор ренина (ПИР) алискирен, возможность применения которых в различных клинических ситуациях активно исследуется. В то же время органопротективный эффект алискирена в составе комбинированной АГТ у пациентов с РАГ в зависимости от солечувствительности не изучался.

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинированной АГТ на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с РАГ в зависимости от наличия солечувствительности.

## Материал и методы

В исследование включены 192 пациента с РАГ, 82 мужчины и 110 женщин, медиана возраста которых составила 64 (59–67) года.

Критерии включения:

— АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. на фоне “изменения образа жизни и рациональной комбинированной АГТ с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, включая диуретики” [4];

— подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не участвовали больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная или вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA); тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), диуретиков.

Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных: общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.

Определение солечувствительности осуществляли после проведения суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью пробы В. И. Харченко [5, 6].

На основании полученных результатов пробы все больные были распределены на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности:

— группа 1 (n=102) — “солечувствительные” пациенты;

— группа 2 (n=90) — “солерезистентные” пациенты.

После оценки солечувствительности больные были рандомизированы методом “конвертов” на подгруппы А и Б в зависимости от использования одного из двух вариантов комбинированной АГТ:



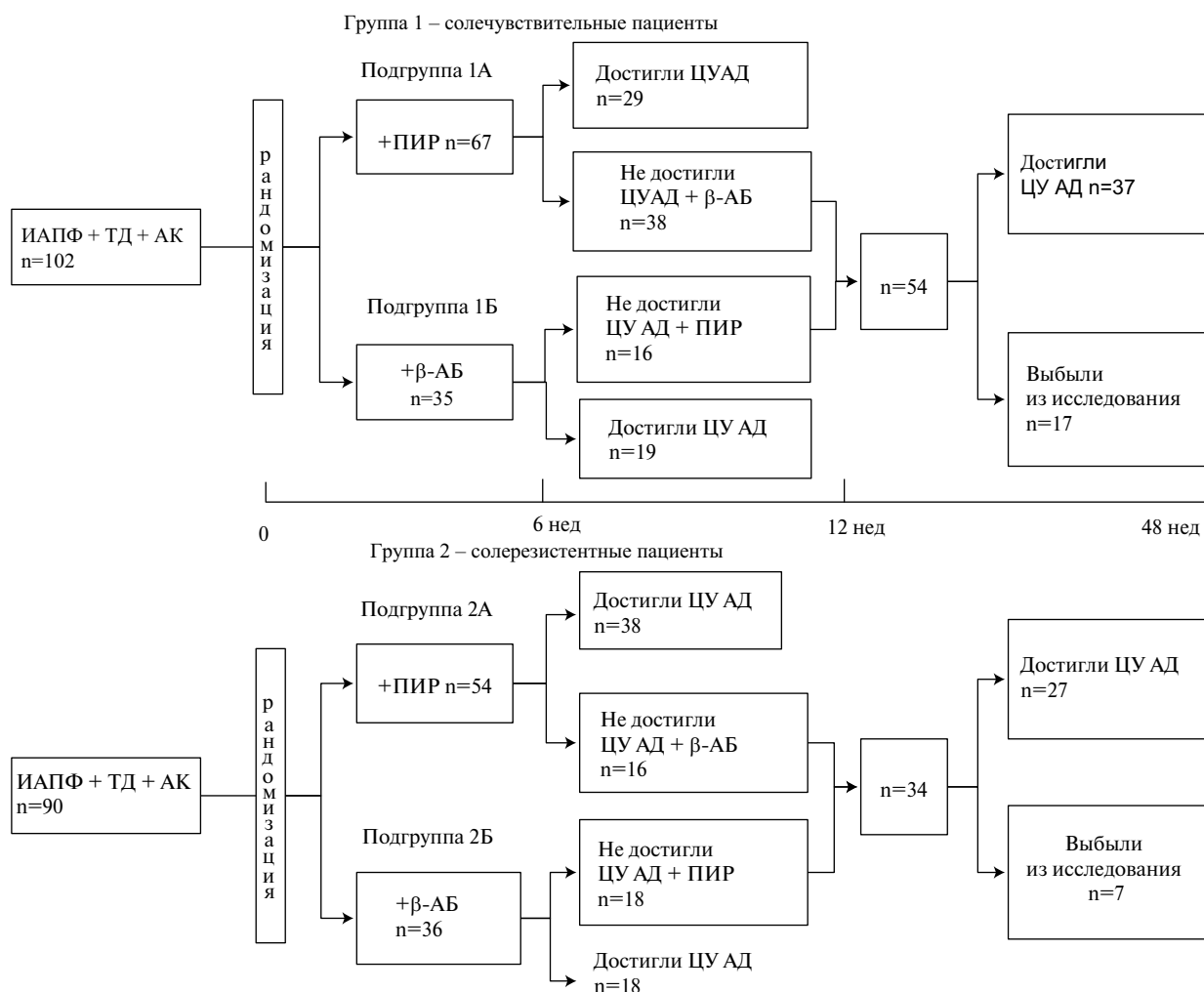


Рис. 1 Схема (дизайн) исследования.

Примечание: АК – антагонист кальция, β-АБ – β-адреноблокатор, ЦУ – целевой уровень, ТД – тиазидный диуретик.

— 1А (солечувствительные) и 2А (солерезистентные) подгруппы — пациенты, которым к полноразовой комбинации ИАПФ эналаприла 20 мг/сут., дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина 10 мг/сут. и тиазидного диуретика (ТД) гидрохлортиазида 12,5 мг/сут. был добавлен ПИР алискирен 150 мг/сут.

— 1Б (солечувствительные) и 2Б (солерезистентные) подгруппы — больные, которым к полноразовой комбинации эналаприла 20 мг/сут., амлодипина 10 мг/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг/сут. был добавлен β-АБ метопролола сукцинат 50 мг/сут.

Схема (дизайн) исследования представлен на рисунке 1.

Через 3 нед. при недостаточной эффективности терапии в подгруппах 1А и 2А дозу алискирена увеличили до 300 мг/сут., а в подгруппах 1Б и 2Б увеличили дозу β-АБ до 100 мг/сут.

При отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД через 6 нед. от начала наблюдения пациентам подгрупп 1А и 2А к терапии был добавлен 5 препарат — β-АБ метопролола сукцинат 50-100 мг/сут., а пациентам подгруппы 1Б и 2Б — алискирен 150-300 мг/сут. (рисунок 1).

Еще через 6 нед. вновь оценивалась эффективность терапии; при недостижении ЦУ АД проводилась замена ПИР на торасемид, и этих пациентов исключали из исследования.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 нед. терапии проводилось общеклиническое обследование, СМАД (аппаратный комплекс СМАД МН СДП-2, Россия), а также эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование (“АЛОКА SSD 2500”, Япония), определение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали у женщин при ИММЛЖ >95 г/м<sup>2</sup>, у мужчин — при ИММЛЖ >115 г/м<sup>2</sup> [8].

По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [7].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). Выделяли гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ [8].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп, метода Краскела-Уоллиса и медианного теста для трех и более независимых групп, критерия Вилкоксона для зависимых групп, по качественным — построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование группы солевчувствительных и солерезистентных пациентов по исходным анамнестическим и клиническим показателям достоверно не различались (таблица 1).

Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии оценивалась по результатам измерений офисного АД и анализа СМАД.

Добавление к терапии ПИР у солевчувствительных пациентов (подгруппа 1А) способствовало достижению целевых значений АД через 6 нед. у 29 (43,3%) из 67 пациентов, в то время как в группе солерезистентных больных (подгруппа 2А) ЦУ АД был зафиксирован у 38 (70,4%) из 54 человек. Таким образом, при наличии солерезистентности добавление к терапии алискирена достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) обеспечивало достижение ЦУ АД.

Использование  $\beta$ -АБ в составе четырехкомпонентной терапии привело к снижению АД до ЦУ через 6 нед. лечения у 19 (54,3%) из 35 солевчувствительных (подгруппа 1Б) и 18 (50%) из 36 солерезистентных (подгруппа 2Б) пациентов.

Применение пятикомпонентной терапии, включавшей ПИР, обеспечивало достижение ЦУ АД у 37 (68,5%) из 54 солевчувствительных и у 27 (79,4%) из 34 солерезистентных больных. Таким образом, при наличии солевчувствительности назначение пятикомпонентной терапии требовалось достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).

Влияние различных вариантов АГТ на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ и ТКИМ оценивалось только у больных, достигших ЦУ АД. Через 48 нед. применения четырехкомпонентной терапии с ПИР по данным ЭхоКГ в обеих подгруппах пациентов (1А и 2А) регистрировали статистически значимое улучшение основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблица 2). Вместе с тем в подгруппе 2А использование в составе комбинации алиски-

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика больных РАГ, включенных в исследование

Показатель	Солевчувствительные Группа 1 (n=102)	Солерезистентные Группа 2 (n=90)
Возраст, годы	64 (61-67)	63 (59-67)
Длительность АГ, годы	11 (8-14)	12 (7,5-14)
Мужчины, n (%)	40 (39,2)	42 (46,7)
Женщины, n (%)	62 (60,8)	48 (53,3)
Офисное САД, мм рт.ст.	166 (160-172)	162 (160-168)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	99 (97-105)	98 (96-102)
ЧСС, уд/мин.	86 (83-89)	82 (80-88)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1 (32,4-36,1)	32,7 (31,9-35,6)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела.

**Таблица 2**  
Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и ТКИМ на фоне четырехкомпонентной АГТ с ПИР в зависимости от наличия солевчувствительности

Вариант терапии	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР n=29			Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР n=38			P <sub>Δ1-2</sub>
	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>1</sub> %	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>2</sub> %	
КДР, мм	52 (49-54)	46 (44-48)	-7,7*	49 (48-52)	44 (41-46)	-7,8*	нд
КСР, мм	35 (34-38)	32,5 (32-35)	-7,9*	36 (33-37)	31 (30-34)	-8,1*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (11-13)	9 (9-10)	-16,7*	12 (11-12)	9 (9-9)	-18,2*	нд
ТМЖП, мм	11 (11-12)	10 (9-11)	-9,1*	12 (11-13)	10 (9-10)	-14,7*	0,001
ФВ ЛЖ, %	56 (55-58)	58 (56-62)	9,1	55 (52-56)	62 (61-66)	10,3	нд
ММЛЖ, г	259 (257-268)	226 (223-231)	-9,2*	256 (252-264)	220 (216-224)	-17,4*	0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	156 (152-157)	126 (124-128)	-14,4*	151 (148-152)	124 (122-125)	-21,8*	0,001
Е/А	0,91 (0,85-0,96)	1,04 (0,97-1,08)	20,9*	0,95 (0,84-0,98)	1,05 (1,03-1,1)	15,4*	нд
DT, мс	223 (218-234)	211 (207-214)	-7,2*	224 (218-236)	210 (196-215)	-8,9*	нд
IVRT, мс	132 (121-135)	107 (104-115)	-17,2*	135 (129-137)	106 (104,5-106)	-20,9*	нд
ТКИМ, мм	0,99 (0,96-1,02)	0,86 (0,82-0,92)	-12,9*	0,97 (0,94-0,99)	0,88 (0,86-0,94)	-12,7*	нд

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между показателями до и через 48 нед. лечения, Δ<sub>1</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 1А, Δ<sub>2</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 2А, P<sub>Δ1-2</sub> — достоверность различий степени изменения ЭхоКГ показателей через 48 нед. применения четырехкомпонентной АГТ в подгруппах 1А и 2А, нд — недостоверно, АК — антагонист кальция.

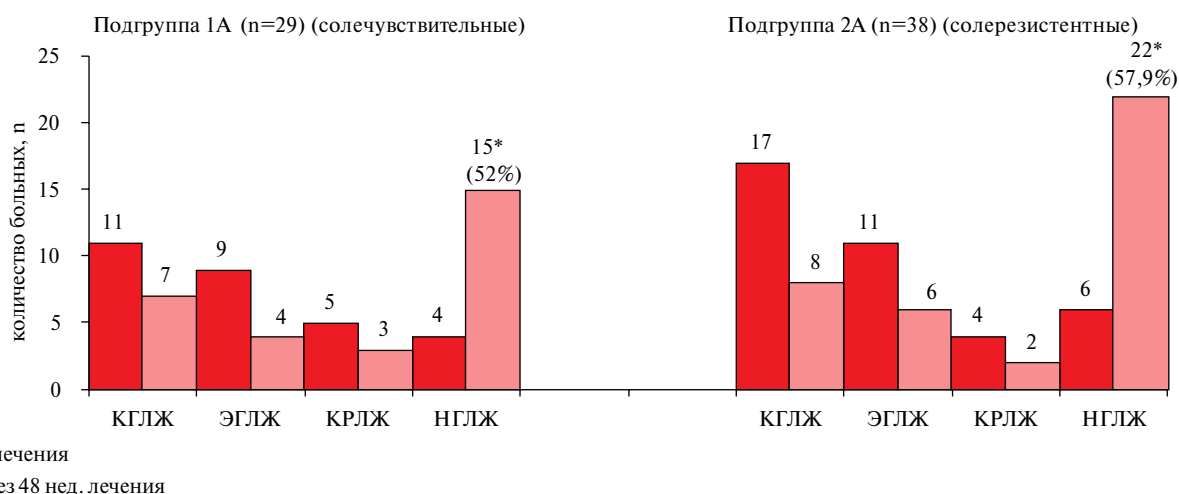


Рис. 2 Количество пациентов (n) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. лечения комбинированной терапией с ПИР в зависимости от наличия солечувствительности.

Примечание: НГЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации НГЛЖ и различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. терапии.

Таблица 3

Количество пациентов с различными типами ДДЛЖ до и через 48 нед. применения четырехкомпонентной АГТ с ПИР в зависимости от солечувствительности

Типы ДДЛЖ	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=29)		Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=38)	
	До лечения	Через 48 нед.	До лечения	Через 48 нед.
Нормальная ДФЛЖ	9 (31%)	21 (72,4%)*	7 (18,4%)	32 (84,2%)*
“Гипертрофический”	14 (48,3%)	6 (20,7%)	19 (50%)	2 (5,3%)*
“Псевдонормальный”	6 (20,7%)	2 (6,9%)	12 (31,6%)	4 (10,5%)*

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, АК — антагонист кальция, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации нормальной ДФЛЖ и различных типов ДДЛЖ до и через 48 нед. терапии.

рена сопровождалось достоверно более выраженным уменьшением таких параметров, как ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о преимуществе ПИР у солерезистентных больных в отношении регресса ГЛЖ по сравнению с солечувствительными пациентами.

Существенный антиремоделлирующий эффект комбинированной АГТ с ПИР сопровождался изменением соотношения регистрируемых до и после лечения вариантов ремоделирования миокарда, а также частоты нормализации геометрии ЛЖ (рисунок 2). Независимо от солечувствительности, через 48 нед. использования терапии с ПИР в подгруппах 1А и 2А количество пациентов с нормальной геометрией по сравнению с исходным достоверно увеличилось, и оказалось сопоставимым: в группе солечувствительных до 52%, в группе солерезистентных — до 57,9% ( $p < 0,05$ ).

Регресс ГЛЖ сопровождался достоверной позитивной динамикой всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов 1А и 2А подгрупп (таблица 2).

Через 48 нед. применения терапии с алискиреном у солечувствительных и солерезистентных пациентов отмечалось достоверное и сопоставимое увеличение количества больных с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ (таблица 3). Вместе с тем в “солерезистентной” группе имело место достоверное уменьшение количества пациентов с “гипертрофическим” и “псевдонормальным” типами диастолической дисфункции, тогда как в группе солечувствительных больных изменения были позитивными, но статистически незначимыми.

Таким образом, сравнительный анализ кардио-, вазопротективного действия комбинированной четырехкомпонентной АГТ, включавшей ПИР, показал, что у солерезистентных пациентов по сравнению с солечувствительными выявлялся достоверно более значимый регресс ГЛЖ. В то же время увеличение числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ, улучшение всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ и изменение количества больных с различными вариантами диастолической дисфункции оказались сопоставимыми в обеих



Таблица 4

Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и ТКИМ на фоне четырехкомпонентной АГТ с β-АБ в зависимости от солечувствительности

Вид терапии	Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=19)			Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=18)			P <sub>Δ1-2</sub>
	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>1</sub> %	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>2</sub> %	
КДР, мм	50 (48-52)	46 (45-46)	-7,8*	49,5 (47-54)	46 (44-48)	-4,7*	нд
КСР, мм	36 (35-37)	31(30-34)	-8,1*	35 (34-36)	33 (32-35)	-5,6*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (11-11)	9 (9-9)	-18,2*	11 (10-11)	9,5 (9-10)	-11,3*	0,001
ТМЖП, мм	12 (11-12)	9,5 (9-10)	-16,3*	11 (11-12)	10 (9,5-10)	-10,9*	0,001
ФВ ЛЖ, %	55 (52-56)	61 (60-64)	11,5	54 (54-58)	59 (58-64)	9,1	нд
ММЛЖ, г	254 (247-252)	221 (219-228)	-10,3*	248 (245-252)	224 (221-226)	-8,5*	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	148 (142-154)	124 (118-126)	-17,6*	147 (146-158)	127 (120-131)	-14,4*	нд
Е/А	0,88 (0,87-0,96)	1,08 (1,05-1,1)	23,5*	0,93 (0,88-0,94)	1,02 (0,97-1,09)	14,1*	нд
DT, мс	227 (222-236)	210 (196-215)	-10,8*	223 (218-234)	215 (205-215)	-7,8*	нд
IVRT, мс	134 (128-136)	106 (97-111)	-18,2*	131 (125-133)	110,5 (98-117)	-17,6*	нд
ТКИМ, мм	0,99 (0,98-1,04)	0,90 (0,92-0,95)	-11*	0,97 (0,96-1,02)	0,92 (0,92-0,94)	-9,9*	нд

Примечание: \* — p<0,05 — достоверность различий между показателями до и через 48 нед. лечения, Δ<sub>1</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 1Б, Δ<sub>2</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 2Б, P<sub>Δ1-2</sub> — достоверность различий степени изменения ЭхоКГ показателей через 48 нед. применения четырехкомпонентной терапии в подгруппах 1Б и 2Б, нд — недостоверно.

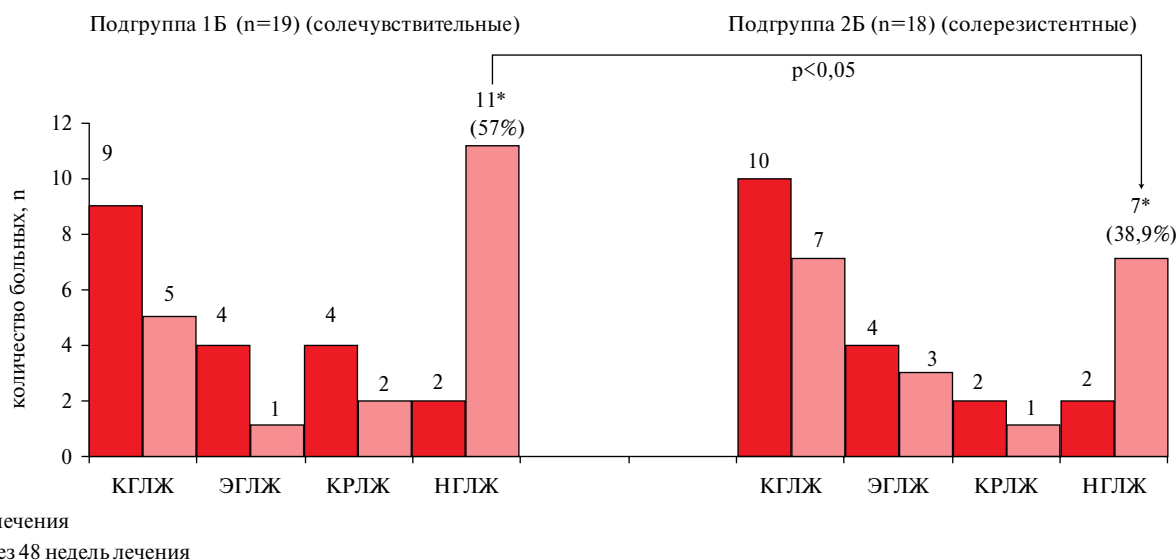


Рис. 3 Количество пациентов (n) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. лечения комбинированной терапией с β-АБ в зависимости от солечувствительности.

Примечание: НГ ЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, \* — p<0,05 — достоверность различий регистрации НГ ЛЖ и различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. терапии.

группах, хотя несколько более выраженными в группе солерезистентных больных.

Сравнительный анализ динамики ТКИМ показал, что терапия с ПИР сопровождалась достоверным уменьшением ТКИМ независимо от наличия солечувствительности (таблица 2).

Через 48 нед. применения комбинированной терапии, включавшей β-АБ, в обеих группах больных отмечалась статистически значимая положительная динамика основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ (таблица 4).

Вместе с тем в подгруппе солечувствительных пациентов (1Б) регистрировалось достоверно более выраженное в сравнении с солерезистентными больными (подгруппа 2Б) уменьшение ТЗСЛЖ и ТМЖП.

Динамика основных ЭхоКГ параметров сопровождалась изменением количества пациентов с различными вариантами ремоделирования миокарда (рисунок 3). Через 48 нед. отмечалось статистически значимое по сравнению с исходным увеличение числа больных с нормальной геометрией ЛЖ в 1Б подгруппе до 57%, а в подгруппе 2Б — до 38,9%.

Количество пациентов с различными типами ДДЛЖ до и через 48 нед. четырехкомпонентной АГТ с  $\beta$ -АБ в зависимости от солечувствительности

Типы ДДЛЖ	Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+ $\beta$ -АБ (n=19)		Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+ $\beta$ -АБ (n=18)	
	До лечения	Через 48 нед.	До лечения	Через 48 нед.
Нормальная ДФЛЖ	3 (15,8%)	16 (84,2%)*	3 (16,7%)	12 (66,7%)*
“Гипертрофический”	11 (57,9%)	2 (10,5%)*	8 (44,4%)	2 (11,1%)
“Псевдонормальный”	5 (26,3%)	1 (5,3%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, АК — антагонист кальция, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации нормальной ДФЛЖ и различных типов ДДЛЖ до и через 48 нед. терапии.

Немаловажно, что при использовании комбинированной АГТ с включением  $\beta$ -АБ у солечувствительных пациентов с РАГ нормализация геометрии ЛЖ имела место достоверно чаще, чем у солерезистентных (рисунок 3).

Регресс ЭхоКГ показателей, свидетельствовавших о наличии гипертрофии, сопровождался статистически значимыми позитивными изменениями параметров диастолической функции миокарда ЛЖ и достоверным увеличением числа пациентов без нарушения релаксации миокарда ЛЖ в обеих группах больных (таблицы 4 и 5). В группе солечувствительных больных регистрировалось статистически значимое уменьшение количества больных с “гипертрофическим” вариантом диастолической дисфункции ЛЖ.

Следовательно, на фоне применения комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ у солечувствительных и солерезистентных пациентов наблюдалась статистически значимая положительная динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, в т.ч. характеризующих его диастолическую функцию. В обеих группах отмечалось существенное и сопоставимое увеличение количества больных с нормальной геометрией и диастолической функцией миокарда ЛЖ, хотя нормализовавшаяся геометрия регистрировалась достоверно чаще в группе солечувствительных пациентов.

Анализ динамики ТКИМ показал, что терапия с  $\beta$ -АБ сопровождалась достоверным ее уменьшением независимо от наличия солечувствительности (таблица 4).

## Обсуждение

Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность как ПИР, так и  $\beta$ -АБ в составе четырехкомпонентной АГТ в отношении достижения ЦУ АД у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ. В то же время при наличии солерезистентности терапия, включавшая алискирен, оказалась более эффективной в отношении снижения АД до ЦУ, чем при солечувствительности. Применение комбинации с метопрололом

сукцинатом обеспечивало достижение ЦУ АД у сопоставимого количества солечувствительных и солерезистентных больных РАГ.

Анализ результатов ЭхоКГ исследования больных, достигших ЦУ АД, показал значимую позитивную динамику основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ независимо от солечувствительности при использовании обоих вариантов АГТ. В то же время у солерезистентных больных на фоне применения комбинации, включавшей алискирен, наблюдался более выраженный антиремоделирующий эффект в сравнении с солечувствительными пациентами. Исключение составили показатели диастолической функции, динамика которых была сопоставимой в обеих группах. Уменьшение ТКИМ сонных артерий на фоне терапии с ПИР оказалось равнозначным независимо от солечувствительности пациентов с РАГ.

Более значимую эффективность алискирена в составе комбинированной АГТ у солерезистентных больных можно объяснить особенностями механизма действия ПИР. Известно, что солерезистентные больные РАГ имеют высокую активность ренина [9]. Алискирен блокирует рецептор-ассоциированный ренин, активность которого определяет тканевые негативные эффекты ангиотензина II (фиброз, ремоделирование миокарда и сосудов) [10]. Алискирен ингибирует ренин в крови, препятствуя образованию ангиотензина I-II, а также непосредственно в тканях, блокируя эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на тканевом уровне [11, 12]. По-видимому, на фоне выраженной активности ренина у солерезистентных пациентов кардиопротективные механизмы ПИР могут реализовываться в полной мере.

При использовании комбинированной терапии с  $\beta$ -АБ у солечувствительных пациентов отмечались более выраженный регресс ГЛЖ, увеличение числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ. Количество пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией миокарда ЛЖ было сопоставимым в обеих

группах. Влияние на ТКИМ оказалось равнозначным на фоне использования комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ как у солечувствительных, так и солерезистентных пациентов.

Такие результаты можно объяснить тем, что при наличии солечувствительности имеет место низкий уровень плазменного ренина, но достаточно выраженная активация симпатoadренальной системы (САС) [13, 14]. В свою очередь, гиперсимпатикотония способствует стимуляции РААС и, как результат, усилению канальцевой реабсорбции и замедлению выделения натрия с мочой [9]. Следовательно, в поддержании высокого АД у солечувствительных лиц играет важную роль гиперактивация САС, а также непосредственно связанная с ней активация РААС. Неадекватное функционирование нейрогуморальных систем способствует, как известно, формированию ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушению его диастолической функции. Известно, что  $\beta$ -АБ помимо нивелирования негативных эффектов избыточной активации САС,

обеспечивают и умеренное снижение активности РААС, что может отчасти объяснить эффективность комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ при РАГ, в т.ч. у солерезистентных больных [15].

Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали целесообразность дифференцированного подхода к лечению РАГ в зависимости от солечувствительности. Применение в составе комбинированной терапии ПИР обеспечивали у солерезистентных пациентов статистически более значимый, чем у солечувствительных больных антигипертензивный по частоте достижения ЦУ АД и кардиопротективный эффекты. Использование  $\beta$ -АБ сопровождалось достижением ЦУ АД у сопоставимого количества больных обеих групп, тогда как кардиопротективный эффект оказался более выраженным у солечувствительных пациентов. Терапия как с ПИР, так и  $\beta$ -АБ сопровождалась равнозначной положительной динамикой ТКИМ независимо от наличия солечувствительности.

## Литература

1. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Troitskaya EA. Consumption of salt and hypertension: is there any reason to change positions? *Kardiologiya* 2013; 11: 75-83. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Троицкая Е. А. Потребление поваренной соли и артериальная гипертензия: есть ли основания для смены позиций? *Кардиология* 2013; 11: 75-83).
2. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (9): 987-95.
3. Aksyonov TA, Gorbunov VV. The role of endothelial dysfunction and taste sensitivity to salt in the development of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2013; 2: 27-30. Russian (Аксенова Т. А., Горбунов В. В. Роль дисфункции эндотелия и вкусовой чувствительности к поваренной соли в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Сибирское медицинское обозрение* 2013; 2: 27-30).
4. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *System Hypertension* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
5. Kharchenko VI, Luce VA, Rifai MA, et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 1984; 56 (12): 48-55. Russian (Харченко В. И., Люсов В. А., Рифаи М. А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический архив* 1984; 56 (12): 48-55).
6. Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1999; 13: 375-84.
7. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31(10): 1925-38.
8. Pristrom MS, Sushinskiy VE. Diastolic dysfunction infarction: diagnosis and treatment approaches. *Meditinskije novosti* 2008; 12: 17-9. Russian (Пристром М. С., Сушинский В. Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. *Медицинские новости* 2008; 12: 17-9).
9. Babkin AP, Gladkikh VV, Kurbatov TL. Salt sensitive hypertension as a predictor of the effectiveness of antihypertensive therapy. *International Medical J* 2010; 3: 49. Russian (Бабкин А. П., Гладких В. В., Курбатова Т. Л. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии. *Международный медицинский журнал* 2010; 3: 49).
10. Tseluyko VI. Aliskiren: A new group of drugs, new opportunities. *Liki Ukraini* 2009; 4: 66. Russian (Целуйко В. И. Алискирен: новая группа препаратов, новые возможности. *Ліки України* 2009; 4: 66).
11. Danser AHJ, Deinum J. Renin, pro-renin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005; 46: 1069-76.
12. Alreja G, Joseph J. Renin and cardiovascular disease: Wornout path, or new direction? *World J Cardiol* 2011; 3(3): 72-83.
13. Campese VM, Karulan F. Salt sensitivity in hypertension: implication for the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 53-61.
14. Babkin AP, Gladkikh VV. The role of the salt in the development of hypertension. *International Medical J* 2009; 3: 42. Russian (Бабкин А. П., Гладких В. В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал* 2009; 3: 42).
15. Zhernakova JV, Chazova IE. The role of  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension: what we know today? *System Hypertension* 2015; 12 (1): 11. Russian (Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Роль  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня? *Системные гипертензии* 2015; 12 (1): 11).

## Эффективность розувастатина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике

Михин В. П.<sup>1</sup>, Небиеридзе Д. В.<sup>2</sup>, Ахмеджанов Н. М.<sup>2</sup>, Жилиева Ю. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Курск; <sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить сравнительную эффективность розувастатина (Розарта) и аторвастатина у больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с очень высокой степенью сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях амбулаторного наблюдения.

**Материал и методы.** Обследованы 2 группы пациентов с хронической ИБС в сочетании с АГ (n=50) и с изолированной АГ (n=50) с очень высоким ССР по SCORE, получавших в течение 1 года традиционную антиангинальную, антигипертензивную терапию, аспирин. В условиях амбулаторного наблюдения пациенты получали аторвастатин 20 мг/сут., что не привело к целевым уровням липидов в крови. Аторвастатин был заменен на розувастатин (Розарт) 10 мг/сут., в течение 1 года. В случаях, когда указанная доза не приводила к снижению холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до целевых значений в течение 6 нед., доза Розарта увеличивалась до 20 мг/сут.: в 2% случаев при ИБС, в 8% при АГ; в 8% случаев доза Розарта через последующие 6 нед. была увеличена до 40 мг/сут.

**Результаты.** Замена аторвастатина на розувастатин повышала эффективность антигипертензивной терапии, снижала потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина, уменьшала частоту

ангинозных приступов, сокращала число лиц, не достигших целевого артериального давления (АД), снижала частоту дестабилизаций стенокардии, количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, число гипертонических кризов, и позволила в большинстве случаев при дозе Розарта 10 мг/сут достигнуть целевого уровня ХС, ХС ЛНП, уменьшить параметры жесткости сосудистой стенки, повысить коэффициент дисфункции сосудистого эндотелия, отражающего степень эндотелий-зависимой вазодилатации при отсутствии значимого гепатотоксического и миопатического эффектов.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рекомендовать широкое применение Розарта у больных с очень высоким ССР в условиях амбулаторного лечения.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислипидемия, статины, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 18–28  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-18-28>

Поступила 25/11-2015

Принята к публикации 03/12-2015

### Effectiveness of rosuvastatin in very high risk cardiovascular patients in the actual outpatient practice

Mikhin V. P.<sup>1</sup>, Nebieridze D. V.<sup>2</sup>, Akhmedzhanov N. M.<sup>2</sup>, Zhilyeva Yu. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University of the Ministry of Health. Kursk; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the comparative efficacy of Rosivastatin (Rosart) and atorvastatin in patients with very high grade of cardiovascular risk (CVR), arterial hypertension (AH) and chronic ischemic heart disease (CHD) in outpatient practice.

**Material and methods.** Totally, 2 groups studied, of patients with chronic CHD with AH (n=50) and isolated AH (n=50) with very high CVR by SCORE, had taken during 1 year the traditional antianginal, antihypertension therapy, and aspirin. Under the outpatient conditions, patients received atorvastatin 20 mg/day, that have not led to target lipid levels in blood. Atorvastatin was replaced by rosuvastatin (Rosart) 10 mg/day, for 1 year. In cases, when the dosage provided did not lead to cholesterol (Ch) decrease, and low density lipids cholesterol (LDL) to target levels for 6 weeks, Rosart dosage was increased to 20 mg/day: in 2% cases in CHD, in 8% in AH; in 8% cases Rosart dosage was increased to 40 mg/day for next 6 weeks.

**Results.** Replacement of atorvastatin by rosuvastatin increased the efficacy of antihypertension treatment, decreased the need for

sublingual nitroglycerin, decreased the rate of angina attacks, decreased the quantity of patients that did not reach target blood pressure (BP), decreased the rate of destabilizations of angina, rate of hospitalizations for cardiovascular events, number of hypertension crises and led, in most cases — with Rosart 10 mg/day, to achievement of target Ch and LDL levels, to decrease the vessel wall rigidity parameters, to increase the coefficient of endothelium dysfunction coefficient, that represents the rate of endothelium-dependent vasodilation, with absence of significant hepatotoxic and myopathic adverse events.

**Conclusion.** The data obtained makes it to recommend the wider usage of Rosart in patients with very high CVR in outpatient practice.

**Key words:** atherosclerosis, dyslipidemia, statins, endothelial dysfunction, vessel wall rigidity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 18–28  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-18-28>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: mikhinvp@yandex.ru

[Михин В. П.\* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с., Жилиева Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2].



АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, AI — augmentation index, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index.

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них по-прежнему остаются одной из ключевых проблем современной кардиологии.

При этом ведущая роль принадлежит атеросклеротическому поражению сосудов, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении фатальных проявлений ИБС — острого коронарного синдрома, за счет широкого использования тромболитика, ангиопластики, современных программ реабилитации [1], дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от указанной сердечно-сосудистой патологии возможно лишь при условии повсеместной активной первичной и вторичной профилактики, направленной на коррекцию факторов риска [2]. Одним из таких ключевых факторов является гиперхолестеринемия. Особенностью профилактического лечения дислипидемии у больных с высокой степенью сердечно-сосудистого риска (ССР) является необходимость достижения в результате терапии целевых уровней атерогенных липидов крови, целевое значение которых должно зависеть от степени ССР [3, 4].

Наиболее эффективными средствами снижения уровня холестерина (ХС) и его атерогенных фракций являются статины [5]. К сожалению, приходится констатировать низкую приверженность пациентов гиполипидемической терапии и недостаточное назначение этих средств [6]: > 20% больных с высоким ССР не получают статинотерапию, а практически у 50-60% больных один или два показателя не достигают целевых значений [7]. Значимость статинотерапии для пациентов очень высокого ССР обусловлена наличием у этих препаратов ряда позитивных плеотропных эффектов — улучшение функции сосудистого эндотелия [8], снижение жесткости сосудистой стенки [9], степень нарушения которых тесно коррелирует с интенсивностью прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистой смертностью [10].

В настоящее время недостаточно проводится коррекция уровня атерогенных липидов у больных артериальной гипертензией (АГ). При этом наличие на фармацевтическом рынке нескольких поколений статинов порой затрудняет выбор оптимального препарата для лечения больных с очень высоким ССР и требует детальной оценки их эффективности в реальной амбулаторной практике.

Цель настоящей работы — определение сравнительной эффективности розувастатина (Розарта, Авентис, Исландия) и аторвастатина у больных АГ

и хронической ИБС с очень высокой степенью ССР в условиях амбулаторного наблюдения.

## Материал и методы

В исследование включены 2 группы больных с гиперхолестеринемией (таблица 1) по 50 пациентов. Критерием включения в исследование было наличие очень высокого ССР и отсутствие целевых уровней ХС и его фракций в крови, постоянный прием аторвастатина 20 мг/сут. в течение 1 года. В I группу вошли больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с различной степенью АГ, имеющих, соответственно, очень высокую степень ССР. II группа состояла из больных АГ различной степени тяжести в сочетании с гиперхолестеринемией, также имеющих очень высокую степень ССР по таблице SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). За 1 год до включения в исследование пациенты обеих групп систематически не получали гиполипидемическую терапию, но за 12 мес. до включения в исследование начали в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения систематический прием аторвастатина 20 мг/сут., при этом целевой уровень ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) не были достигнуты.

Наряду с гиполипидемической терапией больные I группы получали аспирин 100 мг/сут., метопролол 100-150 мг/сут., антиангинальные средства — изосорбида мононитрат 30 мг/сут. (нитраты получали лица с III ФК стенокардии), антигипертензивные препараты — эналаприл 20-40 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при наличии отеочного синдрома (n=5) — торасемид 5 мг/сут., при хронической сердечной недостаточности (ХСН) лечение дополнялось верошпироном 50 мг/сут. При ангинозных приступах больные использовали нитроглицерин сублингвально.

Больные II группы, наряду со статинами, получали метопролол 100-150 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при тяжелой степени АГ добавляли эналаприл 20-40 мг/сут. Дозовые режимы антигипертензивных и антиангинальных средств определялись антигипертензивной и антиангинальной эффективностью терапии.

После включения в исследования больным обеих групп назначался розувастатин (Розарт) 10 мг/сут. с контролем уровня липидов крови через 6 нед. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень, больные продолжали прием Розарта в дозе 10 мг/сут., в I группе таких больных оказалось 49, во второй — 42. Оставшимся больным доза Розарта была увеличена до 20 мг/сут., с контролем уровня липидов к 12 нед. с начала терапии Розартом. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень, больные продолжали прием Розарта в дозе 20 мг/сут.; в I группе оказался 1 больной, во II — 4. Оставшимся 4 больным II группы, уровень ХС и ХС ЛНП которых существенно превышал целевой, доза Розарта была увеличена до 40 мг/сут. Последующие оценки биохимических параметров проводились через 6 мес. и 12 мес. терапии Розартом. Базовая терапия

Таблица 1

## Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных ИБС, n=50	Группа больных АГ, n=50
Возраст	58,7±2,26	56,9±2,87
Муж.	82%	92%
Жен.	18%	8%
ФК стенокардии II	54%	0
III	46%	
ФК ХСН I	32%	16
II	10%	36%
III	28%	4%
Постинфарктный кардиосклероз	5	0
Длительность ИБС, лет	1,71±0,11	0
Длительность АГ, лет	9,7±2,7	8,3±1,7
Степень АГ 1	10%	8%
2	58%	64%
3	32%	28%

Таблица 2

## Динамика параметров липидного профиля и содержания АСТ, АЛТ в крови больных ИБС на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
ХС, ммоль/л	6,28±0,32	4,68±0,22*	4,02±0,20	3,64±0,17	3,55±0,16^	3,61±0,17^
ХС ЛНП, ммоль/л	4,18±0,19	2,67±0,14*	2,08±0,10	1,77±0,08	1,69±0,07^	1,63±0,08^
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,99±0,04	0,78±0,03*	0,75±0,03	0,77±0,02	0,75±0,03	0,73±0,03
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02±0,03	1,07±0,04	1,08±0,03	1,12±0,04^	1,14±0,05^	1,16±0,06^
ТГ, ммоль/л	2,18±0,09	1,71±0,08*	1,64±0,06	1,68±0,09	1,63±0,08	1,60±0,09
АСТ, ед/л	0,18±0,01	0,22±0,01	0,24±0,01	0,26±0,01	0,21±0,01	0,24±0,01
АЛТ, ед/л	0,26±0,01	0,32±0,02	0,27±0,02	0,24±0,01	0,34±0,02	0,38±0,02^

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина; ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина. ХС ЛОНП — ХС липопротеинов очень низкой плотности.

за весь период наблюдения в обеих группах существенно не изменялась. При лечении Розартом и увеличении его дозы безопасность терапии определялась отсутствием повышения уровня печеночных трансаминаз — аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), >3 допустимых значений верхней границы нормы, креатинфосфокиназы (КФК) >5. Оценка — АСТ, АЛТ и КФК проводилась одновременно с определением липидного спектра крови, при использовании Розарта в дозе 40 мг/сут. — дополнительно через 6 нед. после увеличения дозы.

Для повышения комплаентности при включении в исследование с каждым больным была проведена беседа о необходимости постоянной фармакотерапии, важности достижения целевых значений показателей липидного спектра, разъяснения по использованию таблиц SCORE и их значению.

При включении в исследование, к 6 нед., 12 нед., 6 мес. и 12 мес. терапии Розартом, а также ретроспективно с использованием амбулаторных карт за год до включения в исследование у больных оценивалась частота ангинозных приступов и регистрировали число принятых

таблеток нитроглицерина за 1 нед., уровень офисного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Ретроспективно за 1 год до включения и в процессе 12 мес. терапии Розартом учитывалось развитие ряда сердечно-сосудистых событий: число госпитализаций по причине ССЗ, число инфарктов миокарда (ИМ), эпизодов дестабилизации стенокардии, число гипертонических кризов, инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА), случаев смерти, в т.ч. и от сердечно-сосудистых причин. Больные, перенесшие ИМ, в процессе терапии статинами, после стационарного лечения и выполнения ангиопластики, продолжали прием статинов и других указанных кардиотропных препаратов, включая аспирин 100 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. в течение 6 мес. с последующим переходом на аспирин.

При включении в исследование, к 6 и 12 мес. терапии Розартом у больных обеих групп определялись параметры эластичности стенок магистральных артерий неинвазивным методом объемной сфигмографии на аппарате “VaSera-1000” (“Fukuda Denshi”): CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — показатель жесткости артериальной стенки в ин-



# РОЗАРТ

розувастатин

## ЗДОРОВЫЕ сосуды здоровое СЕРДЦЕ

- 🌱 **Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг<sup>1</sup>**
- 🌱 **Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов<sup>1</sup>**



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152–160.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ № ЛП-002213. RU.ROS.15.11.01

000 «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru

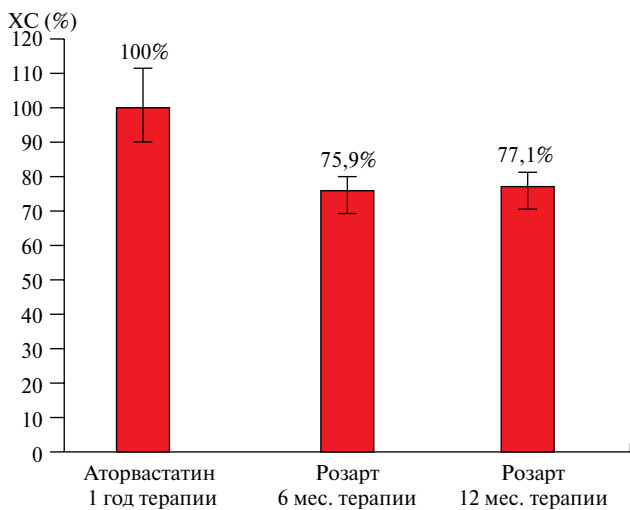


Рис. 1 Динамика ХС в крови больных ИБС на фоне терапии статинами.

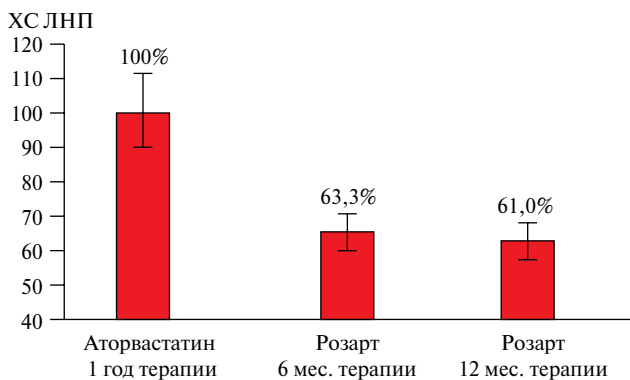


Рис. 2 Динамика ХС ЛНП в крови больных ИБС на фоне терапии статинами.

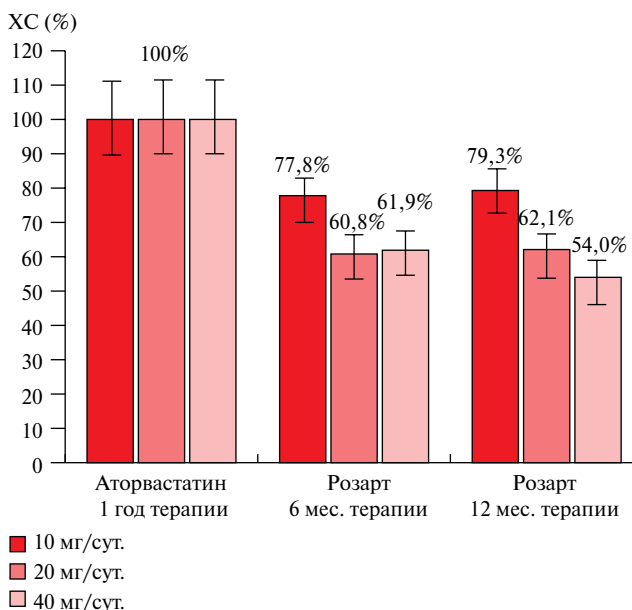


Рис. 3 Динамика ХС в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами.

тервале между клапаном аорты и артерией правой голени, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в артерии (у здоровых лиц его значение < 5,5); AI (Augmentation Index) — индекс аугментации, характеризующий растяжимость стенки артерии, определяется как отношение ударной волны к отраженной волне в период систолы на плечевых артериях.

В эти же сроки для оценки степени дисфункции сосудистого эндотелия проводилась манжеточная проба, позволяющая оценить состояние функциональной активности сосудистого эндотелия по степени эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием ультразвукового сосудистого датчика (7 МГц) на аппарате “Vivid S5” (General Electric). Рассчитывался коэффициент эндотелиальной дисфункции (К).  $K = ((D_0 - D_2) / D_0) / ((V_0 D_0 - V_2 D_2) / V_0 D_0)$ , где  $D_0 - D_2$  и  $V_0 - V_2$ , соответственно, — изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в процессе реактивной гиперемии (у здоровых лиц его значение > 1,85).

Статистическая обработка результатов проводилась по программе “Statistic 6,0” с использованием метода Стьюдента. Достоверность различий частотных (бинарных) показателей проводилась учетом arcsin-преобразования частот по Фишеру.

## Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ липидного профиля больных ИБС (I группа), включенных в исследование, показал, что применение аторвастатина 20 мг/сут. в течение года сопровождалось снижением ХС на 25,5%, ХС ЛНП на 36,1%, однако они не достигли целевого уровня: для ХС < 4,0 ммоль/л, для ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л [4]. Содержание триглицеридов (ТГ) снизилось на 22,2% и приблизилось к целевым значениям, однако концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) фактически не изменилась. Применение Розарта (10 мг/сут.) в течение 12 нед. у большинства больных (98%) сопровождалось (таблица 2, рисунки 3, 4) дополнительным снижением содержания в крови ХС на 22,2%, ХС ЛНП на 33,7%, ТГ до целевых значений с последующим сохранением на достигнутом уровне на фоне годичной терапии, повышением к 6 и 12 мес. концентрации ХС ЛВП на 6,5% и 8,4%, соответственно.

У больных АГ (II группа) исходный уровень атерогенных липидов был выше (таблица 3, рисунки 2, 3), терапия аторвастатином 20 мг/сут. в течение 1 года сопровождалась их снижением, но целевого уровня они не достигали, и только концентрация ТГ достигла целевых значений.

Применение Розарта в дозе 10 мг/сут. оказалось эффективным в 84% случаев: к 12 нед. терапии ХС дополнительно снизился на 19,5%, ХС ЛНП — на 30,6%, ТГ — на 15,9%, сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении годичной терапии. Уровень ХС ЛВП после замены аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт 10 мг/сут. достоверно не изменился. В тех случаях (16% больных АГ), когда Розарт в дозе



Таблица 3

Динамика параметров липидного профиля и содержания АСТ, АЛТ в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения					
		Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
ХС, ммоль/л	Вся группа, n=50	7,23±0,41	4,96±0,29*	4,36±0,25	3,95±0,23^	3,79±0,20^	3,80±0,21^
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	7,13±0,31	4,78±0,22*	4,11±0,22	3,85±0,15	3,72±0,16^	3,79±0,14^
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	7,34±0,43	5,86±0,31*	5,02±0,28	3,89±0,22^	3,56±0,19^	3,64±0,19^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	8,2±0,58	7,37±0,39*	6,20±0,36	5,42±0,28^	4,56±0,25^	3,98±0,22^
ХС ЛНП, ммоль/л	Вся группа, n=50	4,88±0,23	2,87±0,13*	2,34±0,14	1,98±0,16^	1,73±0,09^	1,70±0,13^
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	4,78±0,20	2,63±0,12*	2,07±0,12	1,82±0,08^	1,72±0,07^	1,68±0,09^
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	5,14±0,21	3,14±0,17*	3,10±0,16	2,18±0,11^	1,74±0,12^	1,71±0,09^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	5,66±0,18	5,12±0,12*	3,91±0,21	3,56±0,20	2,27±0,18^	1,9±0,11^
ХС ЛОНП, ммоль/л	Вся группа, n=50	0,85±0,05	0,69±0,05*	0,61±0,04	0,60±0,04	0,62±0,07	0,67±0,05
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	0,89±0,06	0,69±0,04*	0,59±0,03	0,58±0,04	0,61±0,04	0,66±0,04
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	0,98±0,07	0,73±0,04*	0,67±0,04	0,66±0,04	0,65±0,05	0,70±0,05
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	0,87±0,09	0,75±0,06*	0,69±0,04	0,68±0,05	0,70±0,06	0,64±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	Вся группа, n=50	1,34±0,07	1,39±0,07	1,43±0,06	1,45±0,05	1,47±0,04	1,44±0,06
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	1,35±0,06	1,42±0,08	1,45±0,07	1,46±0,06	1,49±0,06	1,47±0,05
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	1,10±0,09	1,12±0,07	1,15±0,09	1,16±0,09	1,21±0,08	1,23±0,08
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	1,48±0,09	1,52±0,08	1,59±0,12	1,58±0,11	1,59±0,12	1,42±0,11
ТГ, ммоль/л	Вся группа, n=50	1,89±0,11	1,52±0,09*	1,40±0,08	1,30±0,12	1,35±0,12	1,46±0,12
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	1,86±0,12	1,51±0,08*	1,31±0,07	1,27±0,08	1,33±0,06	1,44±0,09
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	1,95±0,11	1,60±0,10*	1,47±0,09	1,45±0,11	1,42±0,10	1,54±0,08
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	2,15±0,14	1,63±0,11*	1,52±0,11	1,49±0,12	1,53±0,09	1,42±0,08
АСТ, ед/л	Вся группа, n=50	21,8±1,1	23,6±1,2				
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42			21,9±0,9	25,7±1,1	27,4±1,2	24,7±1,2
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4			26,3±1,1	28,3±1,2	30,9±1,3^	29,1±1,4^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4			24,6±1,1	26,1±1,1	32,6±1,4^	35,1±1,5^
АЛТ, ед/л	Вся группа, n=50	25,4±1,2	27,1±1,4				
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42			30,6±1,4	25,8±1,2	22,3±1,0	23,9±1,1
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4			27,4±1,4	29,3±1,4	31,8±1,2	28,6±1,3
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4			22,3±1,1	25,7±1,1	42,7±2,6^	40,0±2,4^

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии статинами, ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина, ЭП — эффективное применение.

10 мг/сут. оказался недостаточно эффективным, хотя уровни ХС и ХС ЛНП продолжали снижаться, но не приближались к целевым значениям, доза Розарта была увеличена до 20 мг/сут. В 8% случаев это позволило достигнуть целевого уровня атерогенных фракций ХС: к 6 и 12 мес. терапии концент-

рация ХС снизилась в сравнении с уровнем в начале применения Розарта на 39,2% и 37,9%, ХС ЛНП — на 44,6% и 45,5%, соответственно. Уровень ХС ЛНП возрос к 12 мес. на 9,8%, содержание ТГ сократилось на 11,3%. У 8% пациентов с АГ доза Розарта была увеличена до 40 мг/сут. В этом случае концен-

Таблица 4

Уровень офисного АД, частота регистрируемых сердечно-сосудистых событий у больных ИБС на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
САД, мм рт.ст.	153,6±5,3	144,8±5,3	142,7±6,1	140,2±6,3	141,9±5,9 <sup>^</sup>	138,8±5,2 <sup>^</sup>
Доля больных, не достигших целевого САД (%)	44,2	32,6*	28	18 <sup>^</sup>	20 <sup>^</sup>	16 <sup>^</sup>
ДАД, мм рт.ст.	97,1±4,1	93,6±4,1	92,4±3,5	89,1±4,2	87,3±4,1	89,4±3,9
Доля больных, не достигших целевого ДАД (%)	42,7	36	32	26 <sup>^</sup>	22 <sup>^</sup>	20 <sup>^</sup>
Число госпитализаций по поводу ССЗ за 1 год, n		12				4 <sup>^</sup> , p=0,026
Доля больных, госпитализированных по поводу ССЗ за 1 год, n (%)		11 (22%)				4 <sup>^</sup> (8%), p=0,047
Число ангинозных приступов/нед.	4,12±0,28	3,07±0,24*			1,8±0,17 <sup>^</sup>	1,6±0,19 <sup>^</sup>
Число таблеток нитроглицерина/нед.	4,46±0,32	3,27±0,21*			2,05±0,17 <sup>^</sup>	1,86±0,22 <sup>^</sup>
Число развившихся ИМ за 1 год		4				1, p=0,151
Число случаев дестабилизации стенокардии		6				2, p=0,131
Число ТИА за 1 год		3				0 <sup>^</sup> , p=0,015
Число мозговых инсультов		0				0
Число гипертонических кризов за 1 год		17				8 <sup>^</sup> , p=0,037
Случаи смерти		0				0

Примечание: \* — p<0,05 — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина, <sup>^</sup> — p<0,05 — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

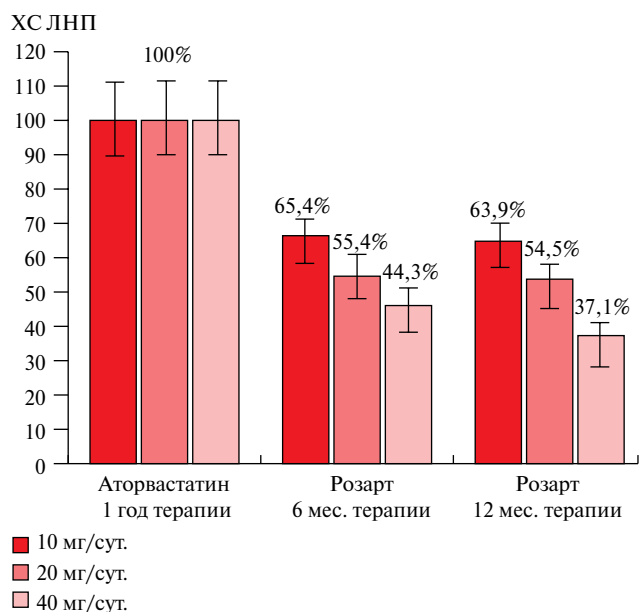


Рис. 4 Динамика ХС ЛНП в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами.

трация ХС в сравнении с моментом начала применения Розарта сократилась к 12 мес. терапии на 46% и достигла целевых значений. Уровень ХС ЛНП существенно снизился на 55,7%, но не достиг целевого значения у 2 пациентов, в связи с чем в даль-

нейшем гиполипидемическая терапия была усилена эзетимибом 10 мг/сут. Также у этих больных АГ не удалось повысить, в сравнении с началом терапии Розартом, уровень ХС ЛВП к 12 мес., в тоже время удалось сократить концентрацию ТГ на 12,9%.

Обращает внимание, что на протяжении всего периода исследования в обеих группах не наблюдалось существенного прироста АСТ, АЛТ, который мог бы потребовать коррекцию проводимой статинотерапии. При оценке активности КФК, ее значения не выходили за пределы нормы.

Таким образом, замена аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт 10 мг/сут. у больных АГ, хронической ИБС с очень высоким ССР позволил добиться более значимого снижения ХС, ХС ЛНП, в большинстве случаев достигнуть целевого уровня указанных параметров. В незначительном числе случаев у больных АГ с исходно тяжелой формой гиперхолестеринемии для достижения целевых значений ХС и ХС ЛНП потребовалось увеличить суточную дозу Розарта до 20 мг/сут. (8%) и до 40 мг/сут. (8% случаев). Только в 4% случаев Розарт 40 мг/сут. не позволил добиться целевого уровня ХС ЛНП, что потребовало назначения в качестве дополнительного средства эзетимиба 10 мг/сут.

Замена аторвастатина на Розарт не сопровождалась достоверным изменением величины САД и ДАД как в I, так и II группах больных, однако доля боль-

Таблица 5

Уровень офисного АД, частота регистрируемых сердечно-сосудистых событий у больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами ( $M \pm m$ )

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
САД, мм рт.ст.	147,4±6,2	144,6±5,4	143,8±5,1	141,6±5,1	138,4±5,2*	137,2±5,8
Доля больных, не достигших целевого САД (%)	68	56*	51	40	36^	34^
ДАД, мм рт.ст.	89,6±4,0	90,3±4,1	90,1±4,0	88,1±3,9	85,4±3,8	86,8±3,5
Доля больных, не достигших целевого ДАД (%)	52	44*	32	28	26^	22^
Число госпитализаций по поводу ССЗ за 1 год		9				5, p=0,132
Доля больных, госпитализированных по поводу ССЗ за 1 год, n(%)		11 (22%)				5 (10%), p=0,247
Число развившихся ИМ за 1 год		0				1, p=0,150
Появление впервые возникшей стенокардии		0				2^, p=0,047
Число ТИА за 1 год		2				0^, p=0,047
Число мозговых инсультов		0				0
Число гипертонических кризов за 1 год		24				11^, p=0,038
Случаи смерти		0				0

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина, ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

Таблица 6

Состояние параметров жесткости сосудистой стенки и коэффициент дисфункции сосудистого эндотелия у больных ИБС на фоне терапии статинами ( $M \pm m$ )

Параметры	Группы больных	Сроки наблюдения		
		Терапия аторвастатином в течение 1 нед.	Терапия Розартом 6 мес.	Терапия Розартом 12 мес.
R — CAVI	Вся группа, n=50	8,20±0,16	7,40±0,14^	7,20±0,17^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	8,16±0,15	7,42±0,14^	7,19±0,17^
AI	Вся группа, n=50	1,32±0,05	1,18±0,03	1,12±0,04^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	1,32±0,05	1,18±0,03	1,12±0,04^
K усл.ед.	Вся группа, n=50	0,863±0,027	1,013±0,039^	1,189±0,044^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	0,861±0,027	1,015±0,037^	1,193±0,042^

Примечание: ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

ных, не достигших целевого уровня САД и ДАД, достоверно снижалась в обеих группах (таблицы 4, 5).

Включение Розарта в комплексную терапию больных хронической ИБС (таблица 4) сопровождалось изменением числа регистрируемых сердечно-сосудистых событий: число госпитализаций за год по поводу ССЗ сократилось на 67,7%, частота дестабилизации стенокардии имела тенденцию к снижению, число гипертонических кризов за год уменьшилось на 52,9%, число ИМ за год также имело тенденцию к снижению; за год ретроспективного наблюдения 2 случая Q-ИМ, 2 случая неQ-ИМ, в период лечения Розартом — 1 случай Q-ИМ с ангиопластикой. В период ретроспективной оценки отмечено 3 случая ТИА, в период лечения Розартом случаи ТИА отсутствовали. Развитие моз-

говых инсультов и смерти в периоды оценки не наблюдали.

В группе больных АГ число госпитализаций по поводу ССЗ имело тенденцию к снижению: с 9 до 5 случаев. В ретроспективном периоде наблюдения было зарегистрировано 2 случая ТИА, на фоне терапии Розартом ТИА не отмечены. У 2 больных АГ развилась впервые возникшая стенокардия, которая в 1 случае закончилась Q-ИМ с выполнением отсроченной ангиопластики, хотя достоверно частота ИМ при замене статина не изменилась. Частота гипертонических кризов в период лечения Розартом сократилась на 54,2%. Случаи смерти и мозговых инсультов в группе отсутствовали.

Оценка степени выраженности эндотелий-протективного и ангиопротективного эффектов Розарта

показала, что у больных ИБС Розарт в дозе 10 мг/сут., после длительной терапии аторвастатином 20 мг/сут. приводил к достоверному снижению жесткости стенки магистральных артерий. В частности, CAVI при 6 мес. терапии снижался на 9,8%, AI на 7,8%, через 12 мес. — на 12,2% и 11,7, соответственно

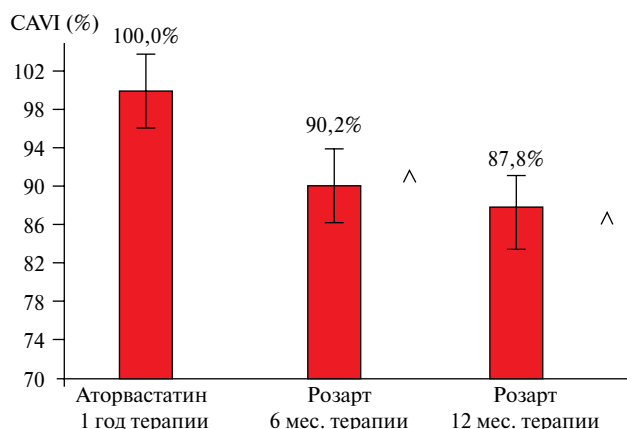


Рис. 5 Изменение параметров жесткости сосудистой стенки (CAVI) у больных ИБС на фоне терапии статинами.

Примечание: Λ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

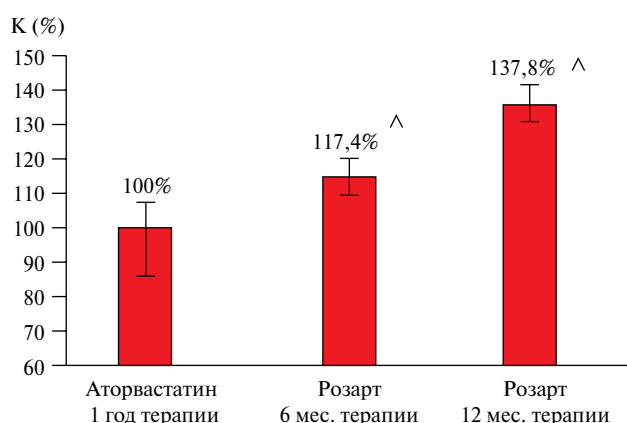


Рис. 6 Динамика коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (К) у больных ИБС на фоне терапии статинами.

Примечание: Λ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

(таблицы 6, рисунки 5, 6). Что сочеталось с улучшением вазодилатирующей функции эндотелия магистральных сосудов: значение К к 6 мес. терапии возросло на 17,4% к 12 мес. — на 37,8%.

У больных АГ с высоким ССР применение Розарта в средней дозе 10 мг/сут., назначенного после длительной терапии аторвастатином 20 мг/сут., позволило снизить значение CAVI через 12 мес. терапии на 14,1%, AI — 7,9%, хотя в первые 6 мес. терапии динамика указанных параметров была невыраженной (таблица 7, рисунки 7, 8). Последнее, вероятно, обусловлено незначительным повышением значений этих показателей перед началом терапии Розартом и предшествующим воздействием аторвастатина, который принимали больные, до включения в исследование. При этом под влиянием Розарта наблюдалось существенное улучшение функции сосудистого эндотелия: величина коэффициента эндотелиальной дисфункции (К) возрастала к 6 мес. терапии на 20,5%, к 12 мес. — на 28,1%.

Таким образом, замена аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт у больных ИБС и у лиц с АГ очень высокого ССР, позволяет провести дальнейшее снижение уровня ХС и ХС ЛНП до целевых значений у большинства больных, при назначения Розарта в стартовой дозе 10 мг/сут., оказавшейся эффективной и достаточной, хотя согласно АСС/АНА (2013), лечение таких больных нередко предполагает использование больших доз.

Полученные результаты согласуются с рядом многоцентровых, международных исследований, посвященных оценке гиполипидемической эффективности розувастатина и его влиянию на маркеры воспаления: STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), ORBITAL (Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL-C goals), DISCOVERY (Direct Statin Comparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy), COMETS (Comparative study with

Таблица 7

Состояние параметров жесткости сосудистой стенки и коэффициент дисфункции оудистого эндотелия у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами (M±m)

Параметры	Группы больных	Сроки наблюдения		
		Терапия аторвастатином в течение 1 нед.	Терапия Розартом 6 мес.	Терапия Розартом 12 мес.
R — CAVI	Вся группа, n=50	7,11±0,17	6,72±0,15	6,10±0,13 <sup>Λ</sup>
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	6,92±0,012	6,41±0,17	5,93±0,14 <sup>Λ</sup>
AI	Вся группа, n=50	1,16±0,03	1,08±0,04	1,05±0,04 <sup>Λ</sup>
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	1,12±0,03	1,05±0,03	1,01±0,04
К, усл.ед.	Вся группа, n=50	1,021±0,038	1,231±0,044 <sup>Λ</sup>	1,308±0,041 <sup>Λ</sup>
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	1,134±0,021	1,369±0,051 <sup>Λ</sup>	1,441±0,043 <sup>Λ</sup>

Примечание: <sup>Λ</sup> —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.



rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrom), PLUTO (Pediatric Lipid-redUction Trial of rOsuvastatin), POLARIS (A 26-Week, Double Blind, Randomised, Multi-Centre, Phase IIIb, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Rosuvastatin (40 mg) With Atorvastatin (80 mg) in Subjects With Hypercholesterolaemia and Coronary Heart Disease or CHD Risk Equivalents), SOLAR (Comparing the Efficacy and Safety of Rosuvastatin with Atorvastatin and Simvastatin), EXPLORER (Compare the Safety & Efficacy of Rosuvastatin 40 mg in Combination With Ezetimibe 10 mg) и др.; торможению и регрессу атеросклероза: ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin), ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound — Derived coronary atheroma burden), SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Travascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus AtorvastatiN Trial); сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (COntrolled ROsuvastatin multiNAtional Trial in Heart Failure), JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), LUNAR (Limiting Under treatment of lipids in ACS with Rosuvastatin). Было показано: STELLAR, MERCURY, SOLAR, что розувастатин в малых и средних дозах (10–20 мг/сут.) превосходит другие статины (аторвастатин, симвастатин), используемые в бóльших дозах, по гиполипидемической активности в отношении ХС, ХС ЛНП, увеличению ХС ЛВП [11–13] и клиническим проявлениям атеросклероза [14].

Полученные данные о фактическом отсутствии гепатотоксического и миопатического побочных эффектах Розарта согласуются с результатами международных исследований брендовой формы розувастатина, и подтверждают безопасность длительного применения розувастатина (Розарт, Актавис) [15, 16].

Применение Розарта у больных с очень высоким ССР на фоне АГ независимо от наличия или отсутствия ИБС сопровождается уменьшением жесткости сосудистой стенки, которое не зависит от выраженности гипохолестеринемического эффекта: для САVI —  $R=0,41\pm 0,11$ ; для AI —  $R=0,48\pm 0,13$ , что подтверждается аналогичными исследованиями других статинов и обусловлено, вероятно, угнетением синтеза геранил-пирофосфата, активирующий киназы Rho-типа [17], которые в свою очередь контролируют функциональную активность эндотелия клеточных структур интимы [18], изменяя их проницаемость [19], иницируя адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [20].

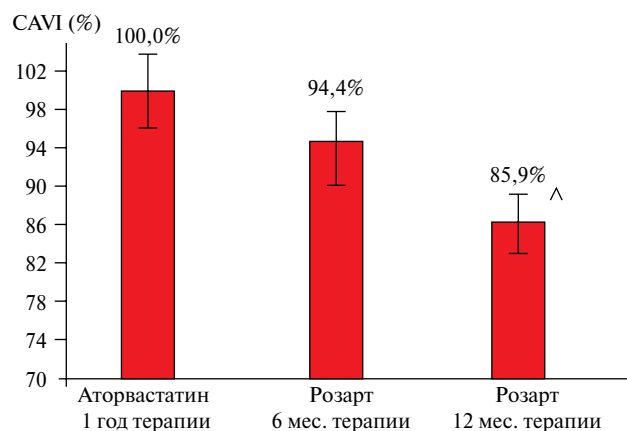


Рис. 7 Изменение параметров жесткости сосудистой стенки (CAVI) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами.

Примечание: ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

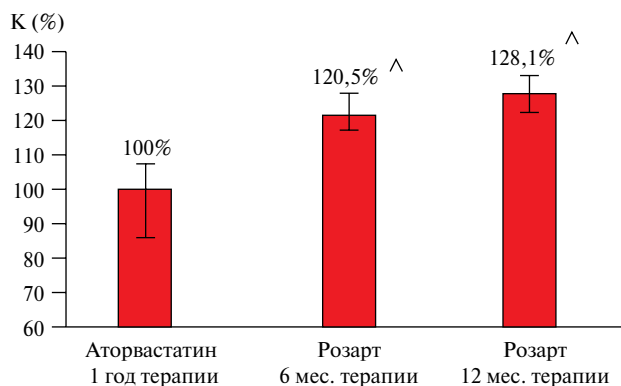


Рис. 8 Динамика коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (К) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами.

Примечание: ^ —  $p < 0,05$  — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

Описанная выше способность Розарта улучшать функцию сосудистого эндотелия артерий, активируя эндотелий-зависимую вазодилатацию, подтверждает эндотелий-протективный эффект Розарта [21], связанный, по всей видимости, со способностью розувастатина индуцировать транскрипцию генов NO-синтазы в эндотелиоцитах [22], чем могут быть обусловлены полученные нами данные о снижении частоты ангиальных приступов и потребности в сублингвальных нитратах у больных ИБС при длительной терапии Розартом.

Уменьшение параметров жесткости сосудистой стенки и улучшение NO-генерирующей функции эндотелия артерий на фоне приема Розарта, свидетельствуют о наличии антиатерогенных сдвигов со стороны морфофункциональной структуры артериального русла, т.к. ведущим пусковым фактором атерогенеза служит дисфункция эндотелия,

приводящая к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активации синтеза соединительного матрикса, утолщению меди артерий на фоне накопления ХС и других липидных компонентов в сосудистой стенке, что в итоге приводит к нарушению упруго-эластических свойств сосуда, регуляции его тонуса. Нарушения эластичности и вазорегулирующей функции артерий ассоциируется с началом и прогрессированием формирования атеросклеротической бляшки, дисбалансом системы коагуляции, что было подтверждено в исследованиях Rotterdam Study и ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) и находит отражение в Европейских рекомендациях [23] по лечению АГ.

## Заключение

Полученные результаты показали, что у пациентов очень высокого ССР, проходящих лечение в условиях реальной амбулаторной клинической практики замена аторвастатина (20 мг/сут.) на Розарт, позволяет повысить эффективность лечебно-профилактической фармакотерапии, что выражается:

— в дальнейшем снижении концентрации ХС, ХС ЛНП, что позволило в подавляющем большинстве случаев достигнуть целевого уровня атерогенных липидов;

— в увеличении доли больных, достигших целевого уровня АД за счет повышения эффективности антигипертензивной терапии;

— в улучшении параметров эластичности сосудистой стенки, о чем свидетельствуют САVI, AI;

— в повышении эндотелий-дилатирующей активности сосудистого эндотелия;

— в снижении частоты госпитализаций по поводу ССЗ, ангинальных приступов и потребности в сублингвальных нитратах у больных ИБС, уменьшении гипертонических кризов, частоты ТИА.

При этом повышение гиполипидемической эффективности статинотерапии, усиление отдельных плеотропных эффектов сочетались с отсутствием сколько-нибудь значимого гепатотоксического и миопатического эффектов, что позволяет рекомендовать широкое применение Розарта у больных с очень высоким ССР в условиях амбулаторного лечения таких пациентов.

## Литература

- Shalnova SA, Oganov RG, Share FG, Ford J. Coronary heart disease. The current reality according to the world Register CLARIFY. *Cardiology* 2013; 53(8):28-33. Russian (Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Т. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного Регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; 53(8):28-33).
- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Combination of ischemic heart disease other noncommunicable diseases in adult population: Association with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(4):44-5. Russian (Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(4):44-5).
- Murontseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of noncommunicable disease risk factors in Russian population in 2012-2013 the results of the study ESSAY of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6):4-11. Russian (Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6):4-11).
- Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. *Russ J Cardiol* 2012;4 (96):1-32, Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. *Российский кардиологический журнал* 2012;4(96):1-32, приложение 1).
- Susekov AV. Modern approaches in the treatment of dyslipidemia: from scientific discussions to a particular patient. *Medical Council* 2015;12:94-103. Russian (Сусеков А. В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. *Медицинский совет* 2015;12:94-103).
- Kotseva K, Wood D, DeBacker G, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- Van Gance E, Laforest L, Burke T. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observation study. *Clun. Ther* 2007;29:1671-81.
- Kireeva VV, Koch NV, Lifshits GI, Apartsyn KA. Dysfunction of the endothelium as a cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects. *Russ J Cardiol* 2014;10(114):64-8. Russian (Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Апарцын К. А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал* 2014;10(114):64-8).
- Drapkina O, Paladina L, Samenkov E. Pleiotropy effects of statins. The influence on the stiffness. *Doctor* 2012;9:5-8. Russian (Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плеотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость. *Врач* 2012;9:5-8).
- Shalnova SA, Deev AD. Mortality trends in Russia in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(6):5-10. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):5-10).
- Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006;151(975):e1-9.
- Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:343-52.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. For the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. The JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(2):2195-207.
- Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10(6):969-86.
- Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, et al. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 2012;221(2):471-7.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
- Ridley AJ. Rho family proteins: coordinating cell responses. *Trends Cell Biol.* 2001;11:471-7.
- Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res.* 2000; 261:44-51.
- Strey A, Janning A, Barth H, Gerke V. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration. *FEBS Lett.* 2002; 517:261-6.
- Statenko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with diabetes mellitus of the 2nd type on the background of combined antihypertensive therapy. *Therapeutic archive* 2014; 86(8): 90-3. Russian (Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив* 2014; 86(8): 90-3).
- Worthyake RA, Lemoine S, Watson JM, Burrige K. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration. *J Cell Biol.* 2001;154:147-60.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.

## Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

Тарловская Е. И.<sup>1</sup>, Чудиновских Т. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России. Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России. Киров, Россия

**Цель.** Сравнить клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов бисопролола у больных с сохранной фракцией выброса, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с исходом в стабильную стенокардию.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 больных после ОКС с исходом в стабильную стенокардию, не достигшие целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин в покое, средний возраст — 60,28±8,03 лет. Все пациенты были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол, пациенты группы Б получали генерический препарат. Длительность наблюдения 6 нед. Изучали динамику ЧСС. Для определения фактического потребления лекарственного средства был проведен расчет суммы установочных доз пульс-урежающих препаратов в каждой группе с использованием АТС/DDD-методологии.

**Результаты.** В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с генерическим. Сумма установоч-

ных суточных доз пульс-урежающих препаратов в группе А в среднем на 1 человека составила 33,5 мг за 6 нед. терапии, в группе Б — 44,2 мг. Для того чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин в группе А необходимо 28,15 мг суммы установочных пульс-урежающих препаратов на 6 нед., в группе Б — 48,0 мг.

**Заключение.** При сравнении двух β-адреноблокаторов — оригинального бисопролола и генерика, у пациентов после ОКС, выявлено, что оригинальный препарат значительно превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту; по безопасности препараты не различались между собой.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, оригинальный препарат, генерик, бета-блокатор, бисопролол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 29–35  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-29-35>

Поступила 30/11-2015

Принята к публикации 02/12-2015

### Treatment effectiveness and safety of the original and generic bisoprolol in patients with ischemic heart disease

Tarlovskaya E. I.<sup>1</sup>, Chudinovskikh T. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health. Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health. Kirov, Russia

**Aim.** To compare the clinical efficacy and safety of original and generic bisoprolol compounds in patients with normal ejection fraction after acute coronary syndrome (ACS) with the outcome to stable angina.

**Material and methods.** Totally, 60 ACS with the outcome to stable angina patients included, that had not reached target heart rate 55-60 bpm at rest, with mean age — 60,28±8,03 y.o. All patients were randomized to groups A and B. Patients from A group were taking original bisoprolol, B group were taking generic. Follow-up duration was 6 weeks. The dynamics of heart rate was assessed. For the factual drug intake there was calculation performed of the setting doses summation for pulse-decreasing drugs in each group using ATC/DDD-method.

**Results.** In quantitative expression, in both groups there was significant reducing of HR by the end of observation. However, it was found that

original bisoprolol decreases HR deeper, comparing to generic. The sum of setting doses for pulse-reducing drugs in A group in mean for 1 person was 33,5 mg by 6 weeks of therapy, in B group — 44,2 mg. To reduce HR by 10 bpm in A group, 28,15 mg needed of the sum of setting pulse-reducing drugs for 6 weeks, and in group B — 48,0 mg.

**Conclusion.** Comparing two beta-blockers — original and generic bisoprolol, in ACS patients, it was shown, that original drug was significantly better than generic within pulse-reducing effect. Safety of the drugs did not differ.

**Key words:** acute coronary syndrome, original drug, generic drug, beta-blocker, bisoprolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 29–35  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-29-35>

АД — артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, НЯ — нежелательное явление, ОКС — острый коронарный синдром, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокаторы, NDD — число установленных суточных доз.

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

Тел.: +7 (982) 388-44-84

e-mail: tanuha\_07@mail.ru;

etarlovskaya@mail.ru

[Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Чудиновских Т. И.\* — очный врач-аспирант кафедры госпитальной терапии].

## Введение

Главной причиной смерти в мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В 2012г от ССЗ умерли 17,5 млн человек, т.е. 3 из каждых 10. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,7 млн людей от инсульта (по данным ВОЗ, 2013). К группе препаратов, которые имеют доказательства положительного влияния на выживаемость больных ИБС, относятся  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). С применением препаратов этой группы было проведено большое количество исследований у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Они уменьшили летальность на 19-48% и частоту развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) на 28% [1, 2].

Высокая значимость этой группы лекарственных препаратов обуславливает большой интерес к качеству генерических форм. В целом на российском рынке представлены три вида лекарственных препаратов. Это оригинальные лекарства, т.е. препараты, эффективность и безопасность которых тщательно изучены в контролируемых, клинических исследованиях, проведенных в строгом соответствии с существующими стандартами; воспроизведенные препараты или генерики, на которые часто автоматически переносятся достоинства оригинальных препаратов и, наконец, фальсификаты. В принципе требования, предъявляемые к генерическим препаратам, хорошо известны. Этот препарат должен быть эквивалентен оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакотерапевтическим свойствам [3]. Важной проблемой практикующего врача становится решение вопроса о замене оригинального препарата на генерический ввиду высокой стоимости оригинального препарата.

Безусловно, именно оригинальный препарат в полной мере соответствует заявленным характеристикам лекарства, а его безопасность и эффективность доказаны в рандомизированных, контролируемых исследованиях. С другой стороны, в условиях реальной клинической практики невозможно игнорировать положительные стороны использования воспроизведенных копий: меньшая стоимость генерика позволяет повысить доступность лечения, сдерживать и даже снижать цены на оригинальные препараты, стимулирует разработку и внедрение новых лекарств [4].

Особенно актуальна эта проблема при лечении больных ИБС, у которых высока вероятность возникновения ИМ и внезапной смерти, существенно страдает качество жизни и, следовательно, использование только качественных фармакологических препаратов позволяет добиваться кардиопротективного, антиангинального эффектов и улучшения прогноза жизни в отсутствии побочных явлений [5]. Все это определяет актуальность данной работы.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов бисопролола у больных

ИБС с сохранной фракцией выброса после ОКС с исходом в стабильную стенокардию.

## Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета при Кировской государственной медицинской академии от 07 ноября 2012г (протокол №12-13 от 07.11.2012г). В исследование были включены 60 больных, из них 36 мужчин и 24 женщины в возрасте 35-75 лет. Средний возраст —  $60,28 \pm 8,03$  лет.

Критериями включения явились: пациенты после ОКС: эпизода нестабильной стенокардии со стабилизацией в I-II функциональный класс (ФК), и пациенты после острого не Q-ИМ, с исходом в стабильную стенокардию, с сохранной фракцией выброса  $>50\%$ , не достигшие целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин в покое, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IIА стадий, I-III ФК; возраст  $>18$  лет, с исходной артериальной гипертензией 1 и 2 степени повышения артериального давления (АД).

ФК стенокардии устанавливался согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов [5]. Стадия ХСН устанавливали на основании классификации хронической сердечной недостаточности, ФК ХСН — согласно классификации сердечной недостаточности (NYHA) [6]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: ЧСС  $<60$  уд./мин; Q-ИМ в анамнезе; исходно имеющаяся атрио-вентрикулярная блокада высокой степени, синдром слабости синусового узла; выраженная синоатриальная блокада; артериальная гипертензия 3 степени; стенокардия III-IV ФК; инсульт в течение 6 мес. до включения в исследование; сердечная недостаточность IIБ-III ст.; IV ФК; бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит; тяжелые нарушения функции печени (аланин-трансаминаза и/или аспартат-трансаминаза  $>3$  верхних границ нормы), печеночная энцефалопатия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность, лактация; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; прием других исследуемых препаратов на момент включения в исследование или в течение 30 сут. до включения; наличие в анамнезе непереносимости рекомендуемых препаратов; креатинин крови  $>220$  мкмоль/л; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; гемодинамически значимые пороки сердца; наличие искусственного водителя ритма.

В течение 2 нед. в стационаре проводилась титрация дозы по уровню ЧСС, АД, переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности считали урежение ЧСС  $\leq 60$  уд./мин и количество пациентов с достигнутым целевым значением офисной ЧСС. В случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу  $\beta$ -АБ к терапии был добавлен ивабрадин. Дозу  $\beta$ -АБ подбирали индивидуально, ориентируясь на ЧСС, уровень АД, переносимость и эффективность.

Измерение АД проводилось методом выслушивания тонов Короткова. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-каналь-



Таблица 1

## Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Возраст, лет	61,2±7,5	59,4±8,5	p>0,05
Пол, м/ж	17/13	19/11	
ГБ 1-2 ст.	4/26	4/26	
ФВ по Симпсону	62,2±4,0	60,0±7,0	p>0,05
ИМТ	28,4±5,0	26,9±3,1	p>0,05
ЧСС, уд./мин	70,0±5,6	69,5±5,2	p>0,05
САД, мм рт.ст.	128,2±10,4	129,8±12,5	p>0,05
ДАД, мм рт.ст.	79,7±6,3	81,5±5,6	p>0,05

Примечание: ФВ — фракция выброса, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела.

ный в 12 общепринятых отведениях; суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) с использованием аппаратно-програмного комплекса с цифровой записью “кардиотехника-04”.

Пациенты случайным образом (методом конвертов) были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол (Конкор, Мерк КГаА, Германия), пациенты группы Б получали генерический препарат (Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения  $M \pm \sigma$ . Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню  $p < 0,05$ .

Для определения фактического потребления пульсурежающих препаратов использовалась АТС/DDD-методология. Каждому лекарственному средству (ЛС), имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики устанавливает DDD (Defined Daily Dose). DDD-методология позволяет рассчитать лекарственную “нагрузку” на пациента, поскольку отражает не только количество назначаемых ЛС, их дозировку, но и длительность применения. Расчет показателя потребления ЛС представлен как число установленных суточных доз – NDDD (number of DDD). Для ЛС отечественного производства (белорусского, российского, украинского), которые применяются в локальном масштабе и не имеют международного DDD, а также для комбинированных препаратов, которым DDD не присвоена, при необходимости DDD можно принять равной средней суточной дозе ЛС за курс лечения у исследуемых больных. NDDD ЛС рассчитывается как отношение количества ЛС (Q-quantity) к DDD. Количество ЛС (Q) — это величина, учитывающая дозу препарата, число таблеток (ампул), число пациентов, принимающих определенный препарат и длительность потребления в сут. Использование для расчета интенсивности потребления установленных единиц ЛС (DDD) позволяет получить суммарный показатель “лекарственной нагрузки” в каждом конкретном классе ЛС [7].

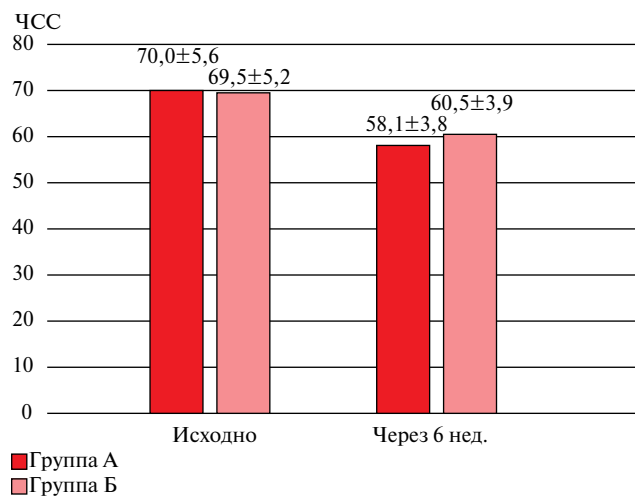


Рис. 1 Динамика ЧСС, в зависимости от варианта терапии.

## Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Группы не различались между собой. Из 60 пациентов до включения в исследование β-АБ принимали 59 (98,3%) пациентов. У пациента, не принимавшего этот препарат, побочных эффектов не зарегистрировано и противопоказаний к назначению β-АБ не выявлено.

Через 2 нед. все 100% пациентов достигли целевую ЧСС (рисунок 1). Однако в группе А монотерапию β-АБ продолжали получать 26 (86,7%) больных, а в группе Б — 23 (76,7%) ( $p > 0,05$ ). При этом средняя доза бисопролола в группе А составила  $6,63 \pm 3,0$  мг, в группе Б —  $7,72 \pm 2,81$  мг ( $p > 0,05$ ). В группе А 4 (13,3%) пациентам была назначена комбинация β-АБ + ивабрадин, а в группе Б — 7 (23,3%) пациентам.

В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения (таблица 2). Однако при оценке степени снижения ЧСС ( $\Delta\%$  ЧСС) было отмечено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более выражено по сравнению с генерическим.

Таблица 2

Динамика ЧСС на фоне терапии оригинальным (группа А) и генерическим бисопрололом (группа Б)

Показатель	Группа А		Группа Б	
	Исходно (n=30)	Через 6 нед. (n=30)	Исходно (n=30)	Через 6 нед. (n=30)
ЧСС, уд./мин	70,0±5,6	58,1±3,8*	69,5±5,2	60,5±3,9*
ΔЧСС, уд./мин		11,87±6,20		8,93±6,02
Δ% ЧСС, уд./мин		16,55±7,55		12,5±7,5 <sup>†</sup>

Примечание: \* — различия с исходным показателем (p<0,05), <sup>†</sup> — различия с группой А (p<0,05).

Таблица 3

ЧСС пациентов, получающих различные дозы бисопролола

Доза (мг)	Группа А		Группа Б		p
	n	ЧСС	n	ЧСС	
2,5	5	56,8±2,59	2	61 ± 1,41	>0,05
5	9	59,66 ±5,7	7	59,29 ±3,64	>0,05
7,5	2	55,5 ± 2,12	1	62	>0,05
10	10	57,4 ± 2,76	13	61,15± 4,48	<0,05

Таблица 4

Динамика ЧСС по данным СМЭКГ в процессе лечения оригинальным и генерическим бисопрололом

Показатель	Группа А		Группа Б	
	Исходно	Через 6 нед.	Исходно	Через 6 нед.
Макс. ЧСС	109,23±14,05	97,23±10,18*	107,87±11,50	95,80±11,13*
Ср. ЧСС	69,83±5,93	58,7±3,17*	70,23±5,18	63,10±6,23*
Ср. дневная ЧСС	73,07±6,42	62,17±5,11*	74,33±6,21	65,93±6,45*
Δ% макс ЧСС		9,98±11,90		10,37 ±13,07
Δ% ср.ЧСС		15,53±6,59		9,90±9,30 <sup>^</sup>
Δ% Ср. дневная ЧСС		14,41±9,50		10,81±10,74

Примечание: \* — различия с исходным значением (p<0,05), <sup>^</sup> — различия с аналогичными значениям в группе А (p<0,05).

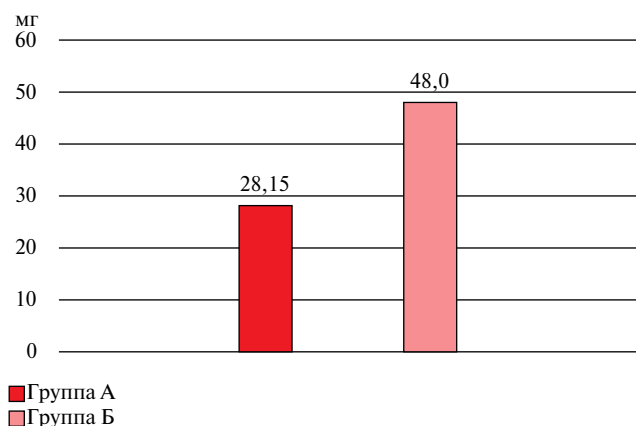


Рис. 2 NDDD пульс-урежающих препаратов на 6 нед., необходимая для снижения ЧСС на 10 уд./мин.

Через 6 недель терапии в группе А ЧСС 60 и менее уд./мин сохранили 26 человек (86,7%), в группе Б значимо меньше пациентов — 17 человек (56,7%) (p<0,05).

Для определения фактического потребления ЛС был проведен расчет NDDD пульс-урежающих препаратов в каждой группе. NDDD пульс-урежаю-

щих препаратов в группе А в среднем на 1 пациента составила 33,5 мг за 6 нед. терапии, в группе Б — 44,2 мг. Для того чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин, в группе А необходимо 28,15 мг суммы установочных пульс-урежающих ЛС на 6 нед., в группе Б — 48,0 мг (рисунок 2).

Чтобы оценить эффективность оригинального и генерического бисопролола, был проведен расчет средней дозы пульс-урежающих ЛС, которая необходима, чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин.

Также была рассчитана средняя ЧСС через 6 нед. у пациентов, получающих различные дозы оригинального и генерического препарата (таблица 3). При приеме одинаковой дозы бисопролола (10 мг) ЧСС у пациентов группы А была меньше, чем у пациентов группы Б, что свидетельствует о большем пульс-урежающем эффекте оригинального препарата.

Пульс-урежающий эффект подобранных доз препаратов оценивался также по данным СМЭКГ: максимальная ЧСС за 1 сут., среднесуточная ЧСС, средняя дневная ЧСС, смещение сегмента ST. Динамика ЧСС представлена в таблице 4.

# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

## Думай симпатически!



- Первый\* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН<sup>1</sup>
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов<sup>2,3</sup>
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью<sup>4</sup>

Сокращённая информация по назначению.

**Торговое название.** Конкор®, Конкор® Кор. **МНН или группировочное название:** бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\*По времени проведения исследования.

1. CIBIS III Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (Suppl. 1): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. *VASA*. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

дата выхода рекламы: ноябрь 2015.

Per: уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru



В абсолютных значениях достоверное урежение максимальной ЧСС за 1 сут., среднесуточной ЧСС, средней дневной ЧСС было зарегистрировано в обеих группах. В группе А оригинального препарата среднесуточная ЧСС снизилась более значимо, чем в группе генерического.

В группе Б к 6 нед. исследования по данным СМЭКГ у 2 пациентов было зарегистрировано смещение сегмента ST на  $>-1$  мм, которое сопровождалось болевым синдромом в области грудины, и было купировано нитроглицерином в течение 5 мин. В группе А смещения сегмента ST отсутствовали.

За время наблюдения не зарегистрировано ни одного нежелательного явления (НЯ), потребовавшего отмены препарата. По частоте и тяжести НЯ, которые не потребовали отмены терапии препараты не отличались. В группе А наблюдалось 2 случая тошноты и 1 случай запора, в группе В — 2 случая тошноты и 1 случай диареи.

Анализ результатов показал, что сумма установленных суточных доз пульс-урежающих препаратов в группе А для достижения целевой ЧСС значимо меньше в сравнении с группой Б. Оригинальный бисопролол превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту, что может быть обусловлено строением молекулы основного вещества, степенью ее очистки и составом наполнителей. По безопасности терапии существенных различий между группами не выявлено. Все НЯ, которые были зарегистрированы в обеих группах, были несущественными, носили временный характер.

Результаты исследования позволили сделать вывод об отсутствии терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола Конкора и его генерика Нипертена по пульс-урежающему эффекту.

## Обсуждение

Необходимость применения  $\beta$ -АБ у пациентов с ИБС подтверждено многими исследованиями.  $\beta$ -АБ являются антиангинальными препаратами первой линии [5].

Доказательная база бисопролола основана на данных, полученных в результате крупных исследований, подтверждает разнонаправленное действие препарата [8, 9]. Согласно результатам исследования АТР-survey (Angina Treatment Pattern) при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение в России отдается нитратам (11,9%), затем —  $\beta$ -АБ (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%) [10, 11]. Однако при комбинированном лечении  $\beta$ -АБ (обычно в сочетании с нитратами) назначаются значительно чаще — в 75% случаях. В рандомизированном исследовании CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

III) убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как  $\beta$ -АБ бисопролола (Конкор), так и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприла. Однако в группе, получавшей первичную монотерапию бисопрололом, была зафиксирована более низкая (на 30%) смертность в течение 18 мес. периода наблюдения, чем в группе, получавшей первичную монотерапию ИАПФ ( $p=0,44$ ) [12]. Также было продемонстрировано благоприятное влияние бисопролола на, так называемый, “спящий” (hibernating) миокард у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии, даже без одновременного использования в лечении ИАПФ [13].

В последнее время на фармацевтическом рынке увеличилось количество генерических препаратов бисопролола. Из-за низкой стоимости генерики большинству пациентов доступнее оригинального препарата бисопролола. Но не всегда генерические препараты обладают такой же эффективностью, как оригинальные.

При сравнении оригинального бисопролола с генерическим по терапевтической эквивалентности было показано, что генерик статистически значимо снижает АД, однако в меньшей степени, чем оригинальный бисопролол. В этом исследовании лечение более дорогим оригинальным препаратом было дешевле, чем лечение генерическим из-за более слабой терапевтической активности последнего [14]. Аналогичные данные были получены в исследовании [15]. Было показано, что только Конкор позволил достичь целевого уровня ЧСС у 100% пациентов. Более того, отмечено, что оригинальный препарат значительно в меньшей степени влиял на функцию внешнего дыхания пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, чем генерический препарат. Полученные данные, в общем, соответствуют данным похожего сравнительного исследования, где снижение ЧСС под влиянием оригинального бисопролола также было больше, чем под влиянием генерика [16].

Таким образом, представленное исследование по сравнению клинических эффектов бисопролола производства компании “Мерк” (Германия) — Конкора и генерика Нипертена показало, что оригинальный бисопролол превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту.

## Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что с точки зрения эффективности оригинальный бисопролол является предпочтительнее генерического. С точки зрения безопасности, препараты не различаются между собой, и являются безопасными для достижения целевой ЧСС.



## Литература

1. Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-blocker under use in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (2): 286-93.
2. Tarlovskaya EI. Beta-adrenoblockers and heart-rate-lowering therapy: practitioner's view. *Russian Heart Journal* 2014; 6: 383-8. Russian (Тарловская Е.И. Бета-адреноблокаторы и пульс-урежающая терапия: взгляд практического врача. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2014; 6: 383-8).
3. National guidelines on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases (First edition). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6), Suppl. 4. Russian (Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (первое издание). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6), Приложение 4).
4. Yakusevich VV. Assessment of quality of generics in cardiology: reality and possibilities. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005; 1: 13-8. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; 1: 13-8).
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease 2013. *Russ J. Cardiol* 2014; 7: 77-79. Russian (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7: 77-79).
6. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (forth revision). *Russian Heart Failure Journal* 2013; 14(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 379-472).
7. Kozhanova, IN, Romanova IS, Napaljuk AV, et al. Basics of pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic analysis of drug use in chronic diseases: ucheb.-metod. posobie. — Minsk: BelMAPO, 2006. 38 p. Russian (Кожанова, И.Н., Романова И.С., Хапалюк А.В. и др. Основы фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие. — Минск: БелМАПО, 2006. 38 с).
8. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. *TTBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
9. Ferguson JD, Ormerod O, Lenox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000; 54(6): 360-3.
10. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitiliev SB, et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern. *Kardiologija* 2003; 43(5): 9-15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование — ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 43(5): 9-15).
11. Oganov RG, Pozdnyakov YM, Karpov YA. New approaches to the treatment of patients with stable coronary artery disease. *Kardiologija* 2004; 44(10): 95-101. Russian (Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 44(10): 95-101).
12. Willenheimer R, Lechat P, van Veldhuisen DJ, et al. Effect on survival and hospitalization of initiation of treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril compared to the opposite sequence: results of the randomized CIBIS-III trial. *Abstract ESC, Stockholm, 2005.*
13. Ivanenko VV, Riazantseva NV, Tarasov DL. Effect of beta-Blocker Bisoprolol on Function of Hibernating Myocardium in Patients With Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology. *Kardiologija* 2004; 44(7): 57-61. Russian (Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2004; 44(7): 57-61).
14. Tolpygina SN, Shilova EV, Martsevich SY. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1-2 grade. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3: 15-21. Russian (Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3: 15-21).
15. Grigorieva NYu, Sharabrin EG, Kuznetsov AN. Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6(4): 498-501. Russian (Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 6(4): 498-501).
16. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Voronina VP, et al. A comparative study of the efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in monotherapy or in combination with S-amlodipine and indapamide in patients with arterial hypertension 1-2 degrees. Results of the clinical randomized crossover study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(2): 167-73. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Воронина В.П. и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и дженерического препаратов бисопролола в виде монотерапии или комбинации с S-амлодипином или индапамидом у больных с артериальной гипертензией 1-2-й степени. Результаты клинического рандомизированного, перекрестного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 167-73).

### Об использовании сокращений в научных статьях, подаваемых в редакцию журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”:

1. При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раз.
2. Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС).
3. Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы.
4. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку.
5. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раз).

## Эффективность коронарного шунтирования и радиочастотной абляции у больных фибрилляцией предсердий, страдающих хронической болезнью почек

Искендеров Б. Г.<sup>1</sup>, Сисина О. Н.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. Пенза; <sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить влияние дисфункции почек на эффективность симультанной операции коронарного шунтирования в сочетании с радиочастотной абляцией (РЧА) у больных с коморбидностью персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** Обследованы 247 больных (156 мужчин и 91 женщина) в возрасте 50-67 лет (средний возраст — 60,5±6,7). Величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до операции составила от 60 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Через 12 мес. после операции у 160 (68,4%) больных показатели СКФ увеличились в среднем на 39,4% (p<0,001) и составили >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1 группа) и у 74 (31,6%) больных изменения СКФ были незначительными и оставались <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2 группа).

**Результаты.** Отсутствие поздних рецидивов ФП без применения антиаритмической терапии в 1 группе выявлено у 73,8% больных и во 2 группе — у 58,1% больных (p=0,011). При успешной РЧА спустя 12 мес. после операции величина СКФ была достоверно выше, чем у больных с рецидивами ФП независимо от наличия ХБП в исходном состоянии: 77,5±10,4 и 60,8±9,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно, (p<0,001). Через 12 мес. после операции динамика морфофункциональных и электрофизиологических показателей в 1 группе более выражена, чем во 2. Получена прямая корреляция СКФ с показателями эффективного рефрактерного периода левого

предсердия (r=0,65; p=0,006) и частотного порога индуцирования ишемии миокарда (r=0,53; p=0,012). Во 2 группе по сравнению с 1 группой острый коронарный синдром, ишемический инсульт, длительно персистирующая и/или постоянная ФП и тромбоэмболии диагностировались достоверно чаще, а также была выше потребность в терапии непрямыми антикоагулянтами — 41,89% vs 25,0% (p=0,014), проведении программного гемодиализа — 6,75% vs 0% (p=0,005) и имплантации кардиостимулятора — 5,41% vs 3,13% (p>0,05).

**Заключение.** Таким образом, увеличение СКФ после операции коронарного шунтирования в сочетании с РЧА у больных с персистирующей ФП и коморбидной ХБП ассоциируется с сохранностью синусового ритма и благоприятным кардиоваскулярным прогнозом.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, радиочастотная абляция, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 36–41  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-36-41>

Поступила 03/08-2015

Принята к публикации 09/09-2015

### Efficacy of coronary bypass and radiofrequency ablation in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease

Iskenderov B. G.<sup>1</sup>, Sisina O. N.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute for Physicians Education of the Ministry of Health. Penza; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the influence of kidney dysfunction on the efficacy of simultaneous coronary bypass grafting together with radiofrequency ablation (RFA) in patients with comorbid persisting atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** Totally, 247 patients studied (156 men and 91 women) of the age 50-67 y.o. (mean — 60,5±6,7). Values of glomerular filtration rate (GFR) at baseline were from 60 to 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In 12 months after operation in 160 (68,4%) patients values of GFR increased in average by 39,4% (p<0,001) and were >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1st group) and in 74 (31,6%) patients the changes of GFR were no significant and retained at levels <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2nd group).

**Results.** The absence of late recourses of AF without antiarrhythmic treatment in the 1st group was found in 73,8% patients and 58,1% in the 2nd (p=0,011). Also, in successful RFA in 12 months after operation, GFR was significantly higher, than in patients with returned AF independently from baseline CKD: 77,5±10,4 and 60,8±9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, resp., (p<0,001). In 12 months after operation the dynamics of morphofunctional and electrophysiological parameters in the 1st group was higher than in the 2nd. There was direct correlation of GFR with effective refractory period values of the left atrium (r=0,65; p=0,006) and frequency threshold of ischemia inducing (r=0,53; p=0,012). In the 2nd group comparing to the first, acute coronary syndrome, ischemic stroke, long time persisting AF and thromboembolisms were diagnosed significantly more often and the

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

Тел./факс: +7 (906) 399-56-72

e-mail: iskenderovbg@mail.ru

[Искендеров Б. Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Сисина О. Н. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой нефрологии, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний].

need for indirect anticoagulants was more significant — 41,89% vs 25,0% ( $p=0,014$ ), in planned hemodialysis — 6,75% vs 0% ( $p=0,005$ ) and in implanting of cardiac pacemaker — 5,41% vs 3,13% ( $p>0,05$ ).

**Conclusion.** So the increase of GFR after the operation of coronary shunting together with RFA in patients with persistent AF and comorbid CKD is associated with sinus rhythm retention and benign cardiovascular prognosis.

**Key words:** aorto-coronary bypass grafting, radiofrequency ablation, chronic kidney disease, atrial fibrillation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 36–41  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-36-41>

ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДРЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КТО — кардиоторакальное отношение, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, СИ — сердечный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧПИА — частотный порог индуцирования аритмии, ЧПИИ — частотный порог индуцирования ишемии миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭРПлп — эффективный рефрактерный период левого предсердия.

## Введение

В последние годы стали широко использоваться хирургические и интервенционные методы лечения нарушений сердечного ритма, в т.ч. у больных с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2]. Это обусловлено внедрением нефлюороскопического способа визуализации в интервенционную аритмологию, обоснованием топической диагностики аритмогенных субстратов и совершенствованием технических факторов воздействия, а также улучшением доступности оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями в России [3, 4].

Известно, что ФП является серьезным и независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1]. ФП относится к наиболее часто встречающимся видам тахикардий в популяции, и 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца связана с ФП, а также финансовые затраты на лечение этих больных на 30% выше, чем у больных той же возрастной группы с синусовым ритмом [2, 5].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению ФП предложены две тактики терапии: контроль (поддержание) синусового ритма и контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) [1, 4]. Доказано, что абляция аритмогенных зон у больных с ФП, выполненная эндоваскулярным (катетерным) способом или в ходе “открытых” операций на сердце, по сравнению с фармакотерапией обладает высокой эффективностью и безопасностью [6, 7]. Эффективность радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен в зависимости от формы ФП — пароксизмальная, персистирующая и постоянная, значительно варьирует: от 50% до 90% [1, 8, 9].

В последние годы большое значение придается изучению коморбидных поражений сердца и почек, и в связи с этим предложены такие понятия как кардиоренальный синдром и кардиоренальный континуум [5, 6]. Доказано, что наличие морфофункциональных поражений почек значительно ухудшает сердечно-сосудистый прогноз [7, 9]. Одним из важных аспектов кардиоренальных взаимоотношений

является неблагоприятное влияние сниженной клубочковой фильтрации на прогноз у больных с ФП. Установлено, что риск возобновления пароксизмов ФП после успешной медикаментозной и электрической кардиоверсии зависит от функции почек — от наличия протеинурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8, 10–12]. Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) коррелирует с повышенным риском поздних рецидивов ФП и тромбоэмболических осложнений у больных, подвергшихся РЧА [10, 12, 13].

Показано, что после операций коронарного шунтирования (КШ) и/или протезирования клапанов сердца у большинства больных наблюдается улучшение кардиальных и ренальных функций, отдаленного прогноза и выживаемости [9, 14]. Поэтому оценка функции почек у больных с ФП до операции, особенно после симультанных кардиохирургических вмешательств, представляется важным для прогнозирования эффективности процедуры РЧА.

Цель исследования — оценить влияние дисфункции почек на эффективность симультанной операции КШ в сочетании с РЧА у больных с коморбидностью персистирующей ФП и ХБП.

## Материал и методы

В клиническое исследование были включены 247 больных, 156 мужчин и 91 женщина, в возрасте 50–67 лет (средний возраст  $60,5 \pm 6,7$ ) с персистирующей ФП, подвергнутых симультанной операции КШ и процедуре РЧА легочных вен в Пензенском федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии. В большинстве случаев одномоментно выполнялась изоляция ушка левого предсердия с целью профилактики кардиоэмболического инсульта, особенно в случае неуспешной процедуры РЧА. У всех включенных в исследование больных СКФ составила от 60 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, определяемая по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [15].

Критериями исключения из исследования являлись: первичные заболевания почек; сахарный диабет 2 типа; послеоперационное острое повреждение почек; проведение программного гемодиализа до операции; синдром слабости синусового узла и/или атриовентрикулярная блокада; клапанные пороки сердца; патология щитовидной железы с нарушением гормональной активности.

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика обследованных больных до операции (n=247)

Параметры	Величины
Мужчины, n/%	156/63,2
Возраст, годы (M±SD)	60,5±6,7
Продолжительность ФП, годы (M±SD)	4,7±1,5
Частота пароксизмов ФП в год (M±SD)	3,45±0,53
Частота асимптомных пароксизмов ФП (M±SD)	0,72±0,14
Длительность пароксизма ФП, часы (M±SD)	6,1±1,5
Хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса, n/%	95/39,1
Артериальная гипертензия, n/%	147/60,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n/%	106/43,6
Перенесенный инсульт, n/%	35/14,2
Анемия (Hb<110 г/л), n/%	22/8,9
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	53,8±6,1
Абдоминальное ожирение, n/%	102/41,3
Хроническая обструктивная болезнь легких, n/%	18/7,3
Индекс EuroSCORE, баллы (M±SD)	6,5±0,9

Примечание: EuroSCORE — European system for cardiac operative risk evaluation.

У обследованных больных продолжительность ФП до операции составила 1,5-8 лет, в среднем — 4,7±1,5 лет (таблица 1). Пароксизмы ФП рецидивировали от 2 до 6 раз в год (3,45±0,53) и купировались в основном с помощью антиаритмической терапии в виде внутривенной инфузии кордарона или перорального приема пропранолола. Величина СКФ колебалась от 46 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (в среднем — 53,8±6,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Суммарный операционный кардиоваскулярный риск — индекс EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation), составил от 4 до 8 баллов (в среднем — 6,5±0,9 балла).

Допплер-эхокардиографию выполняли на аппарате Acuson X300 (“Siemens-Acuson”, Германия) при синусовом ритме. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР-ЛЖ, КСРЛЖ), индекс объема левого предсердия (иОЛП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, сердечный индекс (СИ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS) и удельное периферическое сосудистое сопротивление. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли показатели трансмитрального диастолического потока: максимальная скорость быстрого и медленного кровенаполнения (V<sub>e</sub>, V<sub>a</sub>); их соотношение (V<sub>e</sub>/V<sub>a</sub>); время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT); время замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения (DT), а также вычисляли кардиоторакальное отношение (КТО).

При электрофизиологическом исследовании сердца использовали чрепнищеводную электростимуляцию ЛП. Вычисляли следующие показатели: продолжительность кардиоцикла (интервал R–R); дисперсию зубца P; время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ); корригированное ВВФСУ; эффективный рефрактерный период ЛП (ЭРПлп); эффективный рефрактерный период АВ соединения (ЭРПав); показатель “точка Венкебаха”; частотные пороги индуцирования аритмии и ишемии миокарда (ЧПИИ, ЧПИА). Холтеровское мониторирова-

ние электрокардиограмм проводили с помощью системы “Astrocard” (“Медитек”, Россия) с целью выявления нарушений сердечного ритма, в т.ч. бессимптомных и неустойчивых пароксизмов ФП (длительностью <30 сек), эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда. Инструментальные исследования больным проводили до, через 6 и 12 мес. после операции.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом института, и до включения в исследование больные подписывали письменное информированное согласие.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 6.0. Нормальность распределения признаков определяли по тесту Колмогорова-Смирнова. В зависимости от характера распределения признаков достоверность различий определяли с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни). Сравнение частот бинарного признака осуществлялось путем определения непараметрического критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Данные были представлены в виде M±SD. Различия считались достоверными при p<0,05. Сопряженность изучаемых параметров определяли методом однофакторного корреляционного анализа по Пирсону.

## Результаты

В ближайшие 30 сут. после операции у 86 (35,2%) больных возникли рецидивы ФП и/или трепетания предсердий, по поводу которых назначалась антиаритмическая терапия. Необходимо отметить, что у больных с ранними рецидивами ФП сердечно-сосудистые осложнения — периоперационный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая почечная недостаточность и т.д., выявлялись достоверно чаще, чем у больных с сохраненным синусовым ритмом. Госпитальная летальность составила 5,3%.

Оценка эффективности процедуры РЧА спустя 12 мес. после операции показала, что у 161 (68,8%) больного сохранялся стабильный синусовый ритм, и 63 (26,9%) больных получали антиаритмическую терапию по поводу рецидивов ФП. Дальнейшие наблюдения показали, что у больных с ранними рецидивами ФП в 50% случаев поздние рецидивы ФП отсутствовали, а также у 42% больных рецидивы ФП возникли спустя 12 мес. после операции. Это свидетельствует о том, что наличие ранних рецидивов ФП после операции КШ в сочетании с РЧА не исключает вероятность сохранения синусового ритма в отдаленном периоде.

Важно отметить, что через 12 мес. после операции КШ в сочетании с РЧА у 160 (68,4%) больных показатели СКФ увеличились достоверно в среднем на 39,4% (p<0,001), составляя >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1 группа), и у 74 (31,6%) больных показатели СКФ изменились незначительно и оставались <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2 группа). Сравнительная оценка эффективности РЧА показала (рисунок 1), что



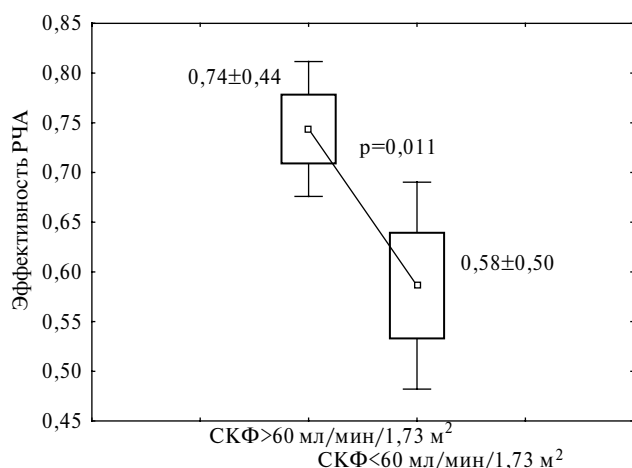


Рис. 1 Сравнение эффективности РЧА в зависимости от величины СКФ через 12 мес. после операции.

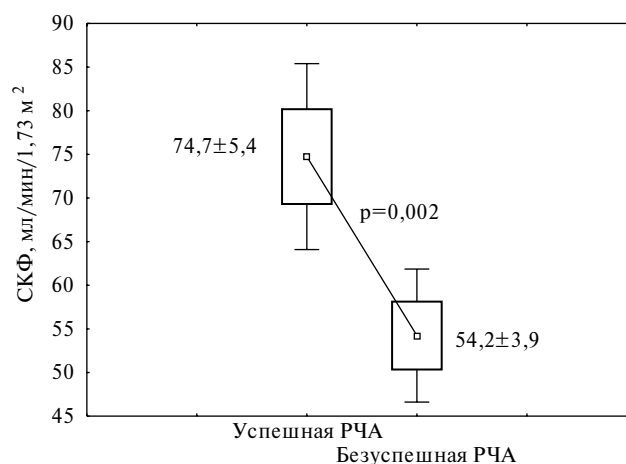


Рис. 2 Сравнение величин СКФ в зависимости от эффективности РЧА.

Таблица 2

Сравнение эхокардиографических показателей через 12 мес. после операции в зависимости от функции почек (M±SD)

Показатели	1 группа (n=160)			2 группа (n=74)		
	Исходно	После операции	p	Исходно	После операции	p
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53,6±6,3	74,7±5,4	<0,001	54,1±5,7	54,5±3,9	нд
КДР ЛЖ, мм	55,4±4,7	51,8±5,1	нд	54,9±4,2	53,0±5,2	нд
КСР ЛЖ, мм	35,0±3,6	32,2±4,5	нд	35,0±4,5	34,7±3,3	нд
ФВ ЛЖ, %	46,7±4,1	54,6±5,2	0,026	47,1±3,8	50,3±5,0*	нд
ΔS, %	29,3±2,6	35,0±4,1	0,017	30,2±3,5	32,9±3,4	нд
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,38±0,19	2,71±0,23	0,008	2,35±0,21	2,54±0,26*	0,014
УПСС, усл. ед.	55,0±6,4	43,0±5,5	<0,001	54,6±5,9	47,0±6,1	0,011
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	118,3±12,7	108,2±11,6	0,029	117,4±13,2	114,5±12,3	нд
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	42,7±3,6	34,5±4,3	0,014	43,2±4,0	38,6±3,2*	0,031
КТО, %	44,3±5,0	39,6±4,7	0,032	44,5±5,6	41,7±3,8	нд
Ve, см/с	75,2±6,1	86,4±7,6	0,019	76,1±6,8	83,0±7,3	0,022
Va, см/с	87,3±7,4	76,1±8,0	0,021	88,2±8,6	80,4±7,3	0,027
Ve/Va	0,86±0,07	1,14±0,13	<0,001	0,85±0,09	1,03±0,12*	0,006
IVRT, мс	101,5±9,7	92,4±10,6	0,011	102,6±9,4	96,5±8,3	нд
DT, мс	189,4±16,2	180,3±15,1	нд	191,0±17,2	185,4±14,7	нд

Примечание: нд — недостоверно ( $p > 0,05$ ), \* — различие показателей после операции в группах, ΔS — степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ, УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, DT — время замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления, Ve и Va — максимальная скорость быстрого и медленного кровенаполнения.

рецидивы ФП без применения антиаритмической терапии отсутствовали в 1 группе у 118 (73,8%) больных и во 2 группе — у 43 (58,1%), различие достоверно ( $p = 0,011$ ). Кроме того, выявлено (рисунок 2), что в 1 группе показатели СКФ превосходят таковые во 2 группе в среднем на 37,8% ( $p = 0,002$ ).

Изучение динамики морфофункциональных показателей сердца после операции показало, что в 1 группе улучшение показателей систолической и диастолической функций сердца, а также уменьшение кардиометрических параметров более выражены, чем у больных 2 группы (таблица 2). При этом только в 1 группе достоверно уменьшились кардиометрические показатели — КДРЛЖ, КТО, ИММЛЖ, и, наоборот, увеличились показатели ФВ и ΔS ЛЖ. Кроме того, средние показатели ФВ, СИ, иОЛП и Ve/Va в 1 группе после операции достоверно отличались от таковых во 2 группе.

Необходимо отметить, что исходные электрофизиологические показатели в сравниваемых группах отличались недостоверно (таблица 3). Однако через 12 мес. после операции в обеих группах произошло достоверное уменьшение ЧСС и частоты волн f во время рецидива ФП и увеличение показателей ЭРПлп, ЧПИИ и амплитуды волн f. При этом средние показатели ЭРПлп и ЧПИИ после операции у больных 1 группы были достоверно выше, чем у больных 2 группы: на 7,4% ( $p = 0,023$ ) и 35,2% ( $p < 0,001$ ), соответственно. В 1 группе у большинства больных после РЧА не удалось индуцировать пароксизмы ФП, или индуцировались неустойчивые пароксизмы. Критерием успешной реваскуляризации миокарда после операции КШ является достоверное увеличение ЧПИИ, свидетельствующее о повышении коронарного резерва, особенно в 1 группе: в среднем на 13,9% ( $p = 0,004$ ).

Таблица 3

Сравнение электрофизиологических показателей сердца  
через 12 мес. после операции в зависимости от функции почек ( $M \pm SD$ )

Показатели	1 группа (n=160)			2 группа (n=74)		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
Интервал R–R синусового ритма, мс	830,4±43,1	841,5±50,2	нд	835,7±46,0	843,5±60,2	нд
ЧСС во время ФП, мин	132,5 ±12,3	114,4±15,0	0,012	130,6 ±14,2	119,0±13,1	0,016
Частота волн f, мин	680,3±68,2	544,2±71,6	0,015	692,5±59,7	586,2±62,3	0,021
Амплитуда волн f, мВ	1,30±0,11	1,52±0,16	0,024	1,22±0,14	1,45±0,17	0,035
Дисперсия зубца P, мс	41,8±3,9	36,4±3,5	0,036	42,3±4,5	40,2±4,8	нд
ВВФСУ, мс	1123,4±132,6	1096,2±89,0	нд	1186,2±115,4	1077,1±90,4	нд
КВВФСУ, мс	290,8±22,5	245,1±18,3	нд	318,0±27,6	263,1±30,2	нд
ЭРЛп, мс	244,5±18,1	276,4±23,9	0,008	241,6±20,3	255,4±24,9*	0,031
ЭРПав, мс	327,0±26,4	321,0±21,5	нд	329,4±25,1	320,6±22,3	нд
Точка Венкебаха, имп/мин	152,6±12,3	156,8±13,7	нд	149,7±13,2	151,0 ±11,4	нд
ЧПИА, имп/мин	477,0±63,2	822,5±74,3	<0,001	485,1±70,6	608,5±56,0*	0,022
ЧПИИ, имп/мин	113,6±12,8	129,4±9,2	0,004	115,2±10,4	125,1±11,7	0,027

Примечание: нд — недостоверно ( $p > 0,05$ ), \* — различие показателей после операции в группах ( $p < 0,05$ ), ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла, КВВФСУ — скорректированное ВВФСУ, ЭРПав — ЭРП атриовентрикулярного соединения.

Таблица 4

Сравнение клинических исходов КШ в сочетании с РЧА  
в зависимости от динамики функции почек спустя 12 мес. после операции (n/%)

	1 группа (n=160)	2 группа (n=74)	p
Кардиоваскулярные осложнения и манипуляции			
Острый коронарный синдром/инфаркт миокарда	4/2,50	5/6,76	нд
Ишемический инсульт/ транзиторная ишемическая атака	4/2,50	8/10,81	0,018
Манифестация синдрома слабости синусового узла	6/3,75	4/5,41	нд
Длительно персистирующая/постоянная ФП	3/1,88	9/12,16	0,003
Имплантации кардиостимулятора	5/3,13	4/5,41	нд
Частота госпитализаций по кардиальным причинам ( $M \pm SD$ )	0,49±0,50	0,99±0,69	<0,001
Чрескожные коронарные вмешательства	3/1,88	5/6,76	нд
Тромбозы/тромбоэмболии	2/1,25	3/4,10	нд
Больные, принимающие непрямые антикоагулянты	40/25,0	31/41,89	0,014
Сердечно-сосудистая смертность	3/1,88	4/5,41	нд
Программный гемодиализ	0/0	5/6,76	0,005

Примечание: нд — недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Важно отметить, что наличие дисфункции почек у больных с персистирующей ФП как в исходном состоянии, так и после операции КШ в сочетании с РЧА влияет на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, смертности и дальнейшее течение аритмического синдрома. Показано, что к концу первого года наблюдения после операции кардиоваскулярные осложнения во 2 группе возникали чаще, чем в 1 группе (таблица 4). Кроме того, во 2 группе преобладали случаи имплантации кардиостимулятора, длительно персистирующей и/или постоянной ФП и приема непрямых антикоагулянтов, а также потребность в программном гемодиализе в связи с развитием хронической почечной недостаточности. Годовая смертность после выписки больных из стационара во 2 группе была выше, чем в 1 группе, хотя различие недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Выявлено, что при успешной РЧА спустя 12 мес. после операции величина СКФ была достоверно выше, чем у больных с рецидивами ФП независимо от наличия ХБП в исходном состоянии:  $77,5 \pm 10,4$  и  $60,8 \pm 9,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно, ( $p < 0,001$ ).

Это подтверждается наличием тесной прямой корреляции СКФ с электрофизиологическими показателями, характеризующими электрическую стабильность предсердий, — показателями ЭРЛп ( $r=0,65$ ;  $p=0,006$ ) и ЧПИА ( $r=0,53$ ;  $p=0,013$ ).

Таким образом, у больных с персистирующей ФП наличие коморбидной ХБП со сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с низкой эффективностью процедуры РЧА в сочетании с КШ по сравнению с интактной функцией почек, а также неблагоприятно влияет на кардиоваскулярный и ренальный прогнозы.

## Обсуждение

Доказано, что наличие коморбидных состояний, проявляющихся с дисфункцией почек у больных ишемической болезнью сердца, повышает риск возникновения ФП и снижает эффективность медикаментозного контроля синусового ритма [5, 8, 10–14]. Результаты настоящего исследования подтверждают, что эффективность процедуры РЧА, выполненной в ходе КШ, зависят в большей сте-

пени от послеоперационной динамики ХБП, нежели от исходного функционального состояния почек. Показано, что у больных с успешной РЧА сохранение синусового ритма способствует повышению кардиогемодинамической эффективности операции КШ, а операция реваскуляризации миокарда, в свою очередь, оптимизирует внутривисцеральную гемодинамику и увеличивает СКФ.

Важным является то, что послеоперационная динамика морфофункционального ремоделирования сердца коррелирует с эффективностью РЧА. Сохранение стабильного синусового ритма через 12 мес. после КШ в сочетании с РЧА ассоциируется с регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением кардиогемодинамических показателей, достоверным уменьшением размеров ЛП, которые в совокупности снижают “аритмогенный потенциал” предсердий.

Показано, что исходные морфофункциональные и электрофизиологические факторы риска поздних рецидивов ФП коррелируют с неэффективностью процедуры РЧА, наоборот, у больных с успешным исходом РЧА большое значение имеют послеоперационные значения этих показателей, независимо от динамики исходных параметров. Это означает что, на основании исходных морфофункциональных показателей сердца нельзя убедительно предсказывать эффективность РЧА и, тем более, проводить профилирование больных, которым может быть отказано в этой процедуре.

Выявлено, что эффективная РЧА сопровождается достоверными сдвигами электрофизиологических показателей, характеризующих электрическую гетерогенность (“аритмогенную готовность”) предсердий. Показано, что в группе больных с отсутствием поздних рецидивов ФП отмечается достоверное увеличение дооперационных показателей ЭРПлп и ЧПИА. Палиативный эффект процедуры

РЧА рассматривается как значительное уменьшение частоты и длительности пароксизмов ФП, увеличение удельной частоты асимптомных пароксизмов ФП после РЧА, что выгодно отличает этих больных от тех, у которых практически не происходят изменения клинического течения ФП, улучшения кардиоваскулярного прогноза и, как правило, требуется выполнение повторной катетерной РЧА. Поэтому исходные морфофункциональные показатели сердца, а также сниженная СКФ почек обладают менее выраженной предсказательной ценностью эффективности хирургической РЧА в отдаленном периоде, чем их послеоперационные значения.

Очевидно, что эффективность РЧА непосредственно зависит от правильности топографической диагностики аритмогенных субстратов в предсердиях и максимальной изоляции зон “re-entry” [2-4]. Поэтому отсутствие полного антиаритмического эффекта диктует необходимость выполнения повторных процедур РЧА, в т.ч. расширения потенциальных аритмогенных участков, подвергающихся аблационным воздействиям, и устранения постинцизионных наджелудочковых тахикардий [6, 7].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что сниженная СКФ как до операции, так и после КШ в сочетании с РЧА, имеет неблагоприятное прогностическое значение для поддержания стабильного синусового ритма в отдаленном периоде. Поэтому у больных с персистирующей ФП, нуждающихся в операции КШ, наличие коморбидной ХБП до операции, а также сохранение дисфункции почек после операции являются важным условием проведения нефропротективной терапии, включая использование программного гемодиализа. Выявлено, что улучшение клубочковой функции почек, благодаря симультанной операции КШ и процедуре РЧА, способствует улучшению кардиоваскулярного прогноза.

## Литература

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.
- Veasey RA, Segal OR, Large JK, et al. The efficacy of intraoperative atrial radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery: the Surgical Atrial Fibrillation Suppression (SAFS) Study. J Interv Card Electrophysiol 2011; 32(1): 29-35.
- Willems S, Drewitz I, Steven D, et al. Interventional therapy of atrial fibrillation: possibilities and limitations. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135(Suppl 2): 48-54.
- Bokeriya LA, Revishvili ASH. Modern approaches to nonpharmacological treatment of atrial fibrillation. Vestnik aritmologii 2006; 45: 5-18. Russian (Бокерия Л.А., Ревившвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2006; 45: 5-18).
- Sandhu RK, Kurth T, Conen D, et al. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. Am J Cardiol 2012; 109: 538-42.
- Beukema WP, Sie HT, Misier AR, et al. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34(4): 771-5.
- Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18(1): 69-74.
- Naruse Y, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Concomitant chronic kidney disease increases the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of atrial fibrillation: a mid-term follow-up. Heart Rhythm 2011; 8: 335-41.
- Iskenderov BG, Sisina ON. Reduced renal glomerular filtration and short- and long-term prognosis in patients after coronary artery bypass graft surgery. Russ J Cardiol 2014; 4: 86-91. Russian (Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Влияние сниженной клубочковой фильтрации почек на ближайший и отдаленный прогноз у больных, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. Российский кардиологический журнал 2014; 4: 86-91).
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 2009; 119(10): 1363-9.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2011; 123: 2946-53.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). Am Heart J 2010; 159(6): 1102-7.
- Fomin VV, Kiyakbaev GG. Chronic kidney disease and atrial fibrillation. Klinicheskaya nefrologiya 2010; 6: 34-8. Russian (Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий. Клиническая нефрология 2010; 6: 34-8).
- Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. Am J Cardiol 2008; 102(8): 1056-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3(1): 1-150.

## Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Зятенкова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздрава России. Москва, Россия

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) ускоряют ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена. Печеночной манифестацией метаболического синдрома (МС) служит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Сочетание НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний приводит к нарастанию риска сердечно-сосудистых осложнений, и оказывает значимое влияние на прогноз и исход ХСН. Ключевым звеном патогенеза и фактором прогрессирования ХСН служит ремоделирование миокарда. N-терминальный пропептид коллагена III типа (PIIINP) рассматривается в качестве перспективного на роль маркера процесса ремоделирования миокарда и развития ХСН.

**Цель.** Изучить взаимосвязь между PIIINP и клинической картиной ХСН, структурно-функциональным состоянием миокарда и состоянием печени у пациентов с ХСН и МС.

**Материал и методы.** В исследование включены 77 больных с ХСН. У всех пациентов диагноз ХСН подтвержден качественным измерением мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В основную группу (ОГ) были включены 39 пациентов с ХСН и МС. В контрольную группу (КГ) вошли 38 пациентов с ХСН, без МС. Оценивались тяжесть клинических проявлений ХСН, функциональный статус пациента. Всем больным были выполнены клинические и биохимические анализы крови, электрокардиография. Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок миокарда и эпикардального жира по данным эхокардиографии. Всем больным проводился расчет Fatty Liver Index (FLI), NAFLD Fibrosis Score (NFS).

**Результаты.** Уровень PIIINP в ОГ —  $3,3 \pm 1,5$  мкг/л, в КГ —  $2,3 \pm 1,3$  мкг/л ( $p=0,00046$ ). При статистическом анализе выявлены досто-

верные взаимосвязи между лабораторными данными и PIIINP: уровень мочевой кислоты ( $r=0,37$ ;  $p=0,001$ ); уровень глюкозы ( $r=0,29$ ;  $p=0,011$ ). Скорость клубочковой фильтрации ( $r=-0,37$ ;  $p=0,002$ ); значение FLI ( $r=0,47$ ;  $p=0,001$ ); NFS ( $r=0,31$ ;  $p=0,007$ ); между данными эхокардиографии и PIIINP: толщина эпикардального жира ( $r=0,33$ ;  $p=0,004$ ); толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,33$ ;  $p=0,003$ ); масса миокарда левого желудочка ( $r=0,36$ ;  $p=0,002$ ); размеры правого предсердия ( $r=0,34$ ;  $p=0,043$ ); левого предсердия ( $r=0,35$ ;  $p=0,034$ ); конечно-систолический размер левого желудочка ( $r=0,31$ ;  $p=0,006$ ); отношение E/A ( $r=0,28$ ;  $p=0,013$ ); отношение E/e ( $r=0,24$ ;  $p=0,038$ ).

**Заключение.** Использование PIIINP в клинической практике позволит выявить пациентов с ХСН и МС со структурными и функциональными изменениями миокарда уже на ранних этапах заболевания. Определение уровня PIIINP у пациентов с ХСН и МС позволит определить пациентов с патологией печени и отобрать больных для дальнейшего обследования и лечения с учетом сопутствующей патологии.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, фиброз, N-терминальный пропептид коллагена III типа, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis Score.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 42–47  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-42-47>

Поступила 12/10-2015

Принята к публикации 03/11-2015

### Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Zyatenskova E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Development and progress of chronic heart failure (CHF) are faster in obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders. The liver presentation of metabolic syndrome (MS) is the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Comorbidity of NAFLD and cardiovascular diseases leads to increase of cardiovascular risk and dramatically influences outcomes and prognosis of CHF. The key element of pathogenesis and the factor of progression of CHF is myocardium remodeling. N-terminal collagen III-type propeptide (PIIINP) is regarded as promising in the role of myocardium remodeling and CHF development.

**Aim.** To assess the relation of PIIINP and clinical signs of CHF, condition of myocardium and liver condition in CHF patients with MS.

**Material and methods.** Totally 77 patients included with CHF. In all the diagnosis was confirmed with qualitative measurement of brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Main group (MG) included 39 patients with CHF and MS. Controls (CG) included 38 patients with CHF, but not MS. The severity of clinical manifestation of CHF was evaluated, and patients functioning status. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, electrocardiography. The heart chambers were

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

e-mail: ezyatenkova@gmail.com

[Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, Зятенкова Е. В. — врач-кардиолог отделения кардиологии клиники профилактической медицины им. В. Х. Василенко].



measured, myocardium walls thickness and thickness of epicardial fat via echocardiography. To all patients the calculations were done with Fatty Liver Index (FLI), NAFLD Fibrosis Score (NFS).

**Results.** The level of PIIINP in MG —  $3,3 \pm 1,5$  mcg/L, in CG —  $2,3 \pm 1,3$  mcg/L ( $p=0,00046$ ). In statistical analysis there were significant relations of laboratory data and PIIINP: uric acid level ( $r=0,37$ ;  $p=0,001$ ); glucose level ( $r=0,29$ ;  $p=0,011$ ). Glomerular filtration rate ( $r=-0,37$ ;  $p=0,002$ ); value of FLI ( $r=0,47$ ;  $p=0,001$ ); NFS ( $r=0,31$ ;  $p=0,007$ ); between echocardiography and PIIINP: epicardial fat thickness ( $r=0,33$ ;  $p=0,004$ ); interventricular septum thickness ( $r=0,33$ ;  $p=0,003$ ); left ventricle myocardium mass ( $r=0,36$ ;  $p=0,002$ ); right atrium sizes ( $r=0,34$ ;  $p=0,043$ ); left atrium sizes ( $r=0,35$ ;  $p=0,034$ ); end-diastolic size of the left ventricle ( $r=0,31$ ;  $p=0,006$ ); relation E/A ( $r=0,28$ ;  $p=0,013$ ); relation E/e ( $r=0,24$ ;  $p=0,038$ ).

**Conclusion.** Application of PIIINP measurement in clinical practice makes it to reveal those with CHF and MS who have structural and functional changes of myocardium even at early stages of the disease. Measurement of PIIINP in CHF and MS patients makes it to find patients with liver disorders and to select patients for further investigation taking into consideration comorbidities.

**Key words:** chronic heart failure, metabolic syndrome, fibrosis, N-terminal collagen III-type propeptide, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis Score.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 42–47  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-42-47>

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВКМ — внеклеточный матрикс, ГБ — гипертоническая болезнь, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, КГ — контрольная группа, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОГ — основная группа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЖ — эпикардиальный жир, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид, NFS — NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза печени), PIIINP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа, vPICP — C-терминальный пропептид проколлагена I типа, FLI — Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени).

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из главных проблем здравоохранения. В России, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) — 7,9 млн человек. На лечение ХСН тратится от 55 до 295 млрд руб. в год, а расходы на госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН достигают 184,7 млрд руб. [1].

Развитие и прогрессирование ХСН ускоряют ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена. В настоящее время данные состояния объединены термином “метаболический синдром” (МС). Метаболические изменения, возникающие при МС, приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, сосудов, возникновению и прогрессированию артериальной гипертензии, а также высокому риску развития ишемической болезни сердца и ХСН [2].

Клинические проявления МС многообразны и не укладываются в рамки одной нозологической формы. Существует несколько вариантов клинического течения МС: гипертонический, коронарный, диабетический, печеночный, желчнокаменный, дислипидемический и смешанный вариант МС. Таким образом, основу клинической классификации вариантов МС составили ассоциированные с МС заболевания, объединенные общим этиопатогенетическим механизмом развития МС — инсулинорезистентностью [2].

Печеночной манифестацией МС служит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

НАЖБП — это патологические изменения печени, включающие в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит с фиброзом или без него и цирроз печени с его осложнениями. Сочетание НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний приводит к нарастанию риска сердечно-сосудистых осложне-

ний, и оказывает значимое влияние на прогноз и исход ХСН [3].

Ключевым звеном патогенеза и фактором прогрессирования ХСН служит ремоделирование миокарда. К ремоделированию миокарда приводит длительное воздействие различных физиологических и патогенных факторов на сердце.

При ХСН в миокарде возникают изменения, как в кардиомиоцитах (КМЦ), так и во внеклеточном матриксе (ВКМ). Основные белки ВКМ представлены коллагеном I типа (>50%) и коллагеном III типа (45%). Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников, содержащих C-терминальный пропептид проколлагена-I типа (PICP) и N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIINP) [4].

Организация коллагена I и III типов обеспечивает структурную целостность КМЦ, направление миофибрилл в нем. В результате ремоделирования сердца происходит изменение синтеза и деградации коллагена, преобладание синтеза коллагена III типа над I типом, потеря связей между КМЦ, порядка перекрестных связей коллагена, что вызывает повреждение структуры и изменение функции миокарда.

Процесс преобладания синтеза коллагена над его распадом называется фиброзом. Данный процесс подвержен влиянию многочисленных гуморальных факторов, среди которых ведущая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

Для определения фракции фиброза в миокарде используются различные методы диагностики. Прижизненная биопсия миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена является “золотым стандартом”. Высокая травматичность, стоимость и сложность данной процедуры ограничивают широкое применение биопсии миокарда в клинической практике. В связи с чем,

ведется активная работа по изучению неинвазивных методов диагностики [5].

Одним из методов диагностики, привлекающих большой интерес ученых и клиницистов, служит оценка уровня сывороточных маркеров обмена коллагена. К ним относятся маркеры синтеза — P1СР, P11NР, и деградации коллагена — С-терминальный телопептид коллагена I типа, маркеры активности фибробластов — трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , и маркеры угнетения деградации коллагена — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [6].

Для достижения успеха в снижении смертности от ХСН необходима ранняя диагностика и лечение ХСН. В связи с этим, ведется активный поиск новых биологических маркеров, которые помогут детализировать диагноз и улучшить прогноз ХСН.

Продукты метаболизма коллагена могут рассматриваться в качестве перспективных кандидатов на роль маркеров процессов ремоделирования миокарда и развития ХСН.

P11NР — белок, образующийся в процессе синтеза коллагена III типа. В целом ряде работ повышенный уровень P11NР являлся предиктором сердечной смертности или повторной госпитализации в связи с декомпенсации ХСН [7].

В связи с этим, изучали уровень P11NР для оценки вклада фиброза миокарда в развитие ХСН у пациентов с МС.

## Материал и методы

В исследование были включены 77 больных с ХСН. У всех пациентов диагноз ХСН подтверждался качественным измерением мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ( $>125$  пг/мл) с помощью экспресс-теста (Getein Biotechnology, Китай).

Основную группу (ОГ) составили 39 пациентов с ХСН и МС. Контрольную группу (КГ) — 38 пациентов с ХСН, без МС.

Оценивались тяжесть клинических проявлений ХСН с помощью шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), функциональный статус пациента с помощью теста шестиминутной ходьбы.

Всем больным проводились клинические и биохимические анализы крови, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ). Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок миокарда и эпикардального жира (ЭЖ) по данным ЭхоКГ на аппарате Siemens Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs.

Согласно практическим рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике НАЖБП для диагностики фиброза печени предлагается использовать NAFLD fibrosis score (NFS) — индекс фиброза печени. Ценность применения NFS показана в мета-анализе 13 исследований, включающих 3064 пациентов. Значение  $<1,455$  (90% чувствительность и 60% специфичность) свидетельствует об отсутствии значительного фиброза, при значении  $>0,676$  (67% чувствительность и 97%

специфичность), вероятность фиброза печени очень высока [8].

Еще одним суррогатным маркером НАЖБП служит Fatty Liver Index (FLI) — индекс стеатоза печени. Ценность FLI была показана в исследовании RISC (Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease) Study. В исследование были включены 1307 пациентов  $<60$  лет без сахарного диабета с высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты исследования показали, что FLI связан с инсулинорезистентностью, толщиной интимы меди, с повышенным риском ишемической болезни сердца [9].

Всем пациентам производился расчет FLI и NFS для оценки наличия стеатоза и фиброза печени.

NFS рассчитывался по формуле [8]:  
 $-1,675 + 0,037 \cdot B + 0,094 \cdot \text{ИМТ} + \text{АСТ} / \text{АЛТ} - 0,013 \cdot \text{ТР} - 0,66 \cdot A$ ,

где ИМТ — индекс массы тела,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; B — возраст, годы; АСТ — аспаратаминотрансфераза, ед/л; ТР — тромбоциты,  $10^9/\text{л}$ ; АЛТ — аланинаминотрансфераза, ед/л; A — альбумин, г/дл.

FLI рассчитывается по формуле [9]:  
 $e^{0,953 \cdot \log_e(\text{TГ} + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ} + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745)) / 1 + (e^{0,953 \cdot \log_e(\text{TГ} + 0,139 \cdot \text{ИМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ} + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745))} \cdot 100$ ,

где ТГ — триглицериды, мг/дл; ИМТ — индекс массы тела,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; ГГТ — гамма-лутамилтранспептидаза, ед/л; ОТ — окружность талии, см.

У пациентов проводили измерение маркера синтеза коллагена — P11NР, для оценки процесса фиброза и вклад этого процесса в развитие ХСН с помощью твердофазного иммуноферментного анализа набором фирмы “USCN Life Science”, Китай.

## Результаты

**Клиническая характеристика больных.** Все пациенты имели клинические признаки и симптомы ХСН. Из 77 больных — 25 (32%) мужчин. Средний возраст  $63,9 \pm 10,3$  лет. В ОГ 17 (43%) мужчин, в контрольной группе 18 (47%). Средний возраст в ОГ —  $63,0 \pm 11,0$  лет, в КГ —  $64,8 \pm 9,5$  лет.

Длительность анамнеза ХСН у всех пациентов варьировала от 2 до 19 лет, средняя продолжительность анамнеза ХСН —  $8,3 \pm 6,3$  лет. У пациентов ОГ средняя продолжительность анамнеза ХСН —  $9,6 \pm 7$  лет, КГ —  $7 \pm 5,2$  ( $p=0,07$ ). Различия в длительности анамнеза ХСН в двух группах не выявлено.

Средний балл по ШОКС среди всех больных составил 5 (50% ДИ 4-7); в ОГ средний балл по ШОКС — 6 (50% ДИ 4-7), в КГ — 5 (50% ДИ 4-7).

**Лабораторные исследования.** При оценке лабораторных данных выявлены статистически значимые различия уровней АЛТ и ГГТ в двух группах. Показатели не превышают нормальных значений, но в группе пациентов с ХСН и МС данные показатели выше, что отражает вовлечение печени в патологический процесс. У данной группы пациентов отмечался более высокий уровень мочевой кислоты ( $p=0,00003$ ) и он увеличивался по мере увеличения стадии гипертонической болезни (ГБ). Уровень гликированного гемоглобина был достоверно

Таблица 1

Показатели, влияющие на уровень PIIINP у пациентов с ХСН + МС

Показатель	Пациенты с ХСН + МС (n=39)		p (U-критерий Манна-Уитни)	
	нет	да		
Стеатоз печени	2,07±0,8 мкг/л	3,3±1,5 мкг/л	0,025	
Атерогенная дислипидемия	2,2±1,0 мкг/л	3,1±1,5 мкг/л	0,015	
Нарушение углеводного обмена	норма	гипергликемия	сахарный диабет 2 типа	p (Критерий Крускала-Уоллиса)
	2,8±0,8 мкг/л	3,3±1,6 мкг/л	3,6±1,6 мкг/л	

(p=0,0014) выше в ОГ (5,8±1,8%) и коррелировал с уровнем ГГТ (r=0,69; p=0,04), что, скорее всего, отражает процесс повреждения печени по мере увеличения уровня гликированного гемоглобина у пациентов с ХСН и МС.

**N-терминальный пропептид коллагена III типа (PIIINP).** Значение уровня PIIINP в ОГ составили 3,3±1,5 мкг/л, в КГ — 2,3±1,3 мкг/л (p=0,00046). Данные различия статистически значимы.

Для оценки клинической информативности уровня PIIINP были проанализированы взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками у всех пациентов в исследовании.

**Основная группа:**

В ОГ уровень PIIINP достоверно выше у пациентов с III стадией ГБ (p=0,007 критерий Крускала-Уоллиса);

У пациентов с абдоминальным ожирением уровень PIIINP достоверно выше (p=0,0009 U-критерия Манна-Уитни) и составляет 3,3±1,5 мкг/л;

Наличие стеатоза печени, нарушений углеводного, липидного обменов в ОГ достоверно влияет на уровень PIIINP.

У пациентов с ХСН + МС при наличии стеатоза печени уровень PIIINP составил 3,3±1,5 мкг/л, при сахарном диабете 2 типа — 3,6±1,6 мкг/л, при атерогенной дислипидемии — 3,1±1,5 мкг/л (таблица 1).

При статистическом анализе выявлены достоверные взаимосвязи между лабораторными данными и PIIINP: уровень мочевой кислоты (r=0,37; p=0,001); уровень глюкозы (r=0,29; p=0,011); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (r=-0,37; p=0,002); значение FLI (r=0,47; p=0,001) (рисунок 1); NFS (r=0,31; p=0,007) (рисунок 2).

При статистическом анализе отмечены достоверные взаимосвязи между показателями ЭхоКГ и PIIINP: толщиной ЭЖ (r=0,29; p=0,004) (рисунок 3); толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,33; p=0,003); масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) (r=0,36; p=0,002); размеры правого предсердия (r=0,34; p=0,043); левого предсердия (r=0,35; p=0,034); конечно-систолический размер ЛЖ (r=0,31; p=0,006); отношение E/A (r=0,28; p=0,013); отношение E/e (r=0,24; p=0,038).

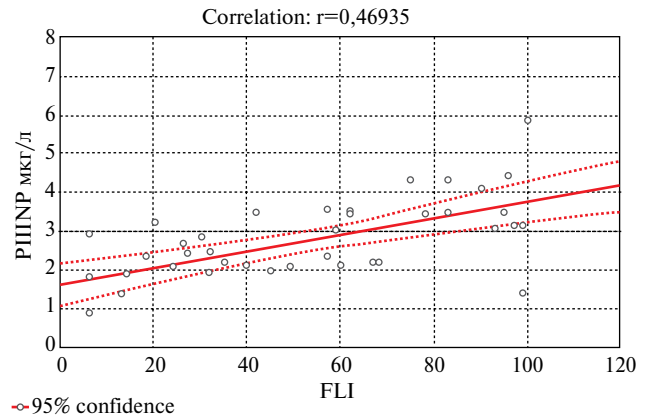


Рис. 1 Прямая корреляционная связь между уровнем PIIINP и значением FLI у больных ХСН + МС (n=39).

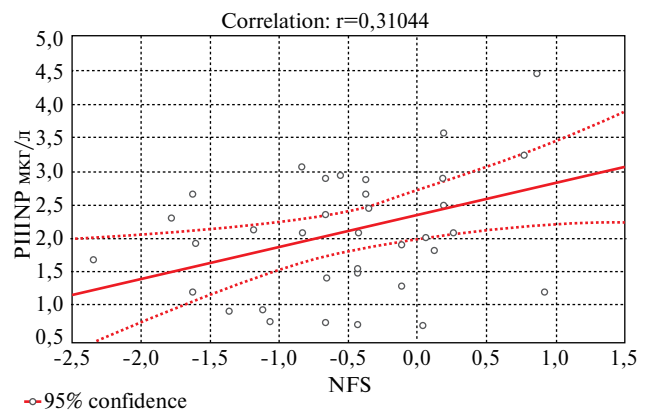


Рис. 2 Прямая корреляционная связь между уровнем PIIINP и значением NFS у больных ХСН + МС (n=39).

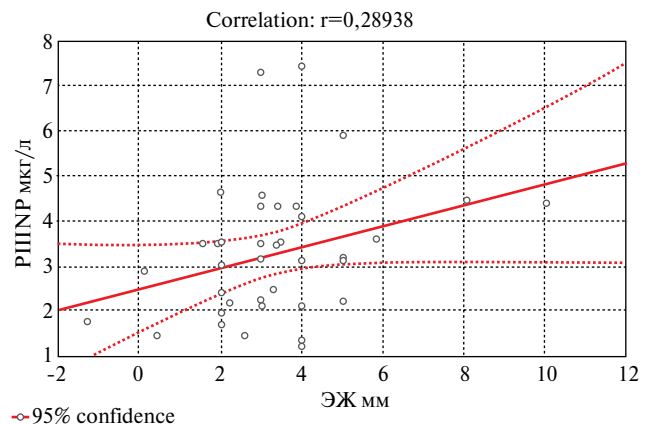


Рис. 3 Прямая корреляционная связь между уровнем PIIINP и толщиной ЭЖ у больных ХСН + МС (n=39).

### Контрольная группа:

Уровень PIIINP так же достоверно выше у пациентов с III стадией ГБ ( $p=0,044$  критерий Крускала-Уоллиса);

Наличие ишемической болезни сердца влияет на различия в уровне PIIINP ( $p=0,032$  U-критерия Манна-Уитни);

У пациентов без абдоминального ожирения уровень PIIINP  $2,2 \pm 0,9$  мкг/л ( $p=0,0009$  U-критерия Манна-Уитни).

При статистическом анализе выявлены достоверные взаимосвязи между лабораторными данными и PIIINP: уровень мочевой кислоты ( $r=0,34$ ;  $p=0,048$ ); NFS ( $r=0,38$ ;  $p=0,017$ ); СКФ ( $r=-0,49$ ;  $p=0,001$ ).

При статистическом анализе выявлены достоверные взаимосвязи между данными ЭхоКГ и PIIINP: пик E ( $r=0,4$ ;  $p=0,015$ ); размеры левого предсердия ( $r=0,4$ ;  $p=0,012$ ); правого желудочка ( $r=0,44$ ;  $p=0,009$ ); конечно-систолический размер ЛЖ ( $r=0,44$ ;  $p=0,005$ ); конечно-диастолический объем ЛЖ ( $r=0,35$ ;  $p=0,029$ ); конечно-систолический объем ЛЖ ( $r=0,49$ ;  $p=0,002$ ); фракция выброса ( $r=-0,69$ ;  $p=0,001$ ); отношение E/A ( $r=0,54$ ;  $p=0,001$ ).

Таким образом, уровень PIIINP в обеих группах коррелирует с показателем нарушения работы почек, показателями фиброза и стеатоза печени. Так же уровень PIIINP в обеих группах коррелирует со многими показателями ЭхоКГ.

### Обсуждение

Патогенез ХСН тесно связан с процессами фиброза миокарда и сосудов. До настоящего времени для оценки количества коллагена в миокарде и сосудах использовалась биопсия. Появление возможности оценки биомаркеров синтеза и деградации коллагена позволило значительно продвинуться в понимании патогенеза ХСН. В последнее время, большое внимание специалистов привлекает такой биомаркер клинического течения ХСН как PIIINP, который представляет собой белок, образующийся в процессе синтеза коллагена III типа. В ряде исследований у пациентов с декомпенсированной ХСН и метаболическими нарушениями отмечен более высокий уровень этого маркера. При оценке PIIINP в работе было выявлено, что его уровень существенно выше в группе пациентов ХСН + МС ( $3,3 \pm 1,5$  мкг/л,  $p=0,00046$ ). Наличие таких компонентов МС как нарушение углеводного, липидного обменов, стеатоз печени, достоверно ассоциировано с более высоким уровнем PIIINP у пациентов с ХСН + МС.

Повышенный уровень PIIINP был ассоциирован с наличием стеатоза и фиброза печени и коррелировал с гистологической картиной НАЖБП [10]. В работе получены подобные результаты, а именно, уровень PIIINP коррелировал со значением FLI ( $r=0,47$ ;  $p=0,001$ ) и NFS ( $r=0,31$ ;  $p=0,007$ ) у пациентов с ХСН + МС.

В работах [7, 11] было показано, что повышение уровня PIIINP ассоциировалось с более тяжелым течением ХСН и повышенным риском смерти у пациентов с ХСН. Таким образом, более высокий уровень данного маркера у пациентов с ХСН + МС свидетельствует о более тяжелом течении ХСН.

В настоящем исследовании в ОГ уровень PIIINP достоверно коррелировал с размерами камер сердца: левого предсердия, правого предсердия, конечно-систолический размер ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки и массой миокарда ЛЖ. Как известно, PIIINP отражает синтез коллагена, процессы фиброза и ремоделирования сердца. У пациентов с ХСН + МС данные процессы протекают более активно, чем у пациентов без МС [12]. Результаты представленной работы также подтверждают это положение.

У обследованных больных с ХСН + МС выявлена взаимосвязь между уровнем PIIINP и толщиной ЭЖ ( $r=0,33$ ;  $p=0,004$ ). Увеличение толщины ЭЖ ассоциировано с увеличением массы миокарда ЛЖ, толщины и размеров камер сердца у пациентов ОГ. Увеличение толщины ЭЖ приводит к повышенной аритмогенности миокарда. В основе этих процессов лежит усиление процессов фиброгенеза миокарда [13]. Полученная корреляция между уровнем PIIINP и толщиной ЭЖ подтверждает данную теорию.

В представленном исследовании, в обеих группах выявлена корреляционная связь между уровнем PIIINP и отношением E/A, что позволяет использовать PIIINP как ранний маркер диастолической дисфункции у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия МС.

В работе выявлены корреляционные связи между СКФ, уровнем мочевой кислоты и PIIINP в обеих группах. Повышение уровня PIIINP ассоциировано с более тяжелым течением ХСН и повышенным риском смерти у таких пациентов.

Таким образом, можно прийти к заключению, что ухудшение функционального состояния почек, является фактором риска тяжелого течения ХСН и повышенного риска смерти у пациентов с ХСН вне зависимости от МС. Аналогичные данные получены в работах отечественных и иностранных ученых [14].

### Заключение

Изложенные выше результаты подтверждают важность определения уровня PIIINP для оценки тяжести течения ХСН. Использование этого маркера в клинической практике позволит выявить пациентов с ХСН + МС со структурными и функциональными изменениями миокарда уже на ранних этапах заболевания. Также определение уровня PIIINP у пациентов с ХСН + МС, позволит определить пациентов с патологией печени и отобрать больных для дальнейшего обследования и подбора терапии, учитывая сопутствующую патологию.



## Литература

1. Belenkov YN, Mareev VV, Ageev FT, et al. Etiologic causes of CHF development in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Chronic heart failure*. 2011;12 (6): 333-8. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность* 2011;12 (6): 333-8).
2. Drapkina OM, Ivashkin VT, Korneeva ON. Clinical variants of metabolic syndrome. *MIA. M.*, 2011. 220 p. Russian (Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. *МИА. М.*, 2011; 220 с).
3. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Failure* 2009; 11: 170-7.
4. Drapkina OM, Gegenava BB. Myocardial fibrosis in patients with diabetes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(1): 58-61. Russian (Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(1): 8-61).
5. Drapkina OM, Cherkunova EV. Evaluation of disorders of contractile function and atrial fibrosis as a predictor of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(2): 231-7. Russian (Драпкина О.М., Черкунова Е.В. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(2): 231-7).
6. Drapkina OM, Dubolazova YV. Application of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure. *Heart failure* 2011; 12(6): 364-72. Russian (Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2011; 12(6): 364-72).
7. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
8. Angulo P, Hui J, Marchesini G, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology* 2004; 4(45): 846-54.
9. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006; 6: 33-40.
10. Tanwar S, Trembling PM, Guha IN, et al. Validation of PIIINP for the detection and assessment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 103-11.
11. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.
12. Quilliot D, Alla F, Bohme P, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 1321-8.
13. Drapkina OM, Korneeva ON, Drapkina YS. Epicardial fat: Forward or replacement. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 3(9): 287-91. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 3 (9): 287-91).
14. Renal function and prediction of cardiovascular risk. *Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2008; 7(6): 41 p. Suppl. 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008; 7(6): 41 с, приложение 3).

### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Поскольку журнал переводит свой архив и текущие номера на новую издательскую платформу, просим каждого автора зарегистрировать свои данные на сайтах:

**ResearcherID** — <http://www.researcherid.com/Home.action>

ResearcherID позволяет решить проблему распознавания автора в рамках исследований научного сообщества. Каждому члену присваивается уникальный идентификатор, что позволит исследователям управлять списками их публикаций, отслеживать статистику цитирования и индекс Хирша, выявлять потенциальных партнеров для сотрудничества и избежать неверной идентификации автора. В дополнение, ваша информация ResearcherID интегрируется в *Web of Science* и совместима с ORCID, позволяя вам продемонстрировать публикации от одного аккаунта.

Поиск на ресурсе позволяет найти партнеров для сотрудничества, пересмотреть список публикаций и изучить, как исследование используется по всему миру.

**ORCID** — <http://orcid.org/>

ORCID предоставляет постоянный числовой идентификатор, который отличает вас от любого другого исследователя и, благодаря интеграции в ключевые исследования рабочих процессов — таких, как рукопись и предоставление гранта, поддерживает автоматизированные каналы связи между вами и вашей профессиональной деятельностью, гарантируя, что ваша работа признана.

### УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Всем, кто ожидают публикацию в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и в “Российском кардиологическом журнале” в 2016 году (т.е. имеется подтверждение, что статья принята к печати, но в текущем году не будет опубликована), необходимо сделать подписку на 2016 год на указанный журнал (можно одну на весь авторский коллектив). Подписку можно оформить — <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

**Издательство журнала не рассылает авторские экземпляры ни в бумажном, ни в электронном виде. По дополнительному запросу авторов мы можем передавать авторские экземпляры через нашу редакцию в ГНИЦ ПМ.**

## Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., Гинзбург М. Л. от имени Рабочей группы исследования ЛИС-2<sup>#</sup>

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить результаты отдаленного наблюдения за больными, выжившими после острой стадии мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки (МИ/ТИА) и выписанными для дальнейшего амбулаторно-поликлинического наблюдения.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе регистра пациентов, госпитализированных с диагнозом МИ в Люберецкую районную больницу №2 в 2009-2011гг. Включены 960 человек, в стационаре умерли 207 (21,6%), 753 (78,4%) были выписаны для продолжения амбулаторного лечения. Через 2,8 лет (2,1; 3,5) после выписки установлен жизненный статус пациентов, проведен осмотр и клинико-лабораторное обследование выживших пациентов, определены причины смерти умерших.

**Результаты.** Жизненный статус установлен у 688 (91,4%) пациентов: умерли 237 (31,5%), 374 (49,7%) пациента были осмотрены, от осмотра и обследования отказались 77 (10,2%). Средний возраст осмотренных — 72,0±8,9 года, у мужчин — 70,2±8,5, у женщин — 72,2±9,9 года, женщины составили ~2/3 от общего числа пациентов. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 91,7% пациентов, сахарный диабет 2 типа — у 21,4%, фибрилляция или трепетание предсердий — у 17,1%. Через 3,5 года в живых осталось ~50%

от всех перенесших острую стадию заболевания больных. Основная причина смерти — повторный МИ (36,3%) и сердечная недостаточность (22,4%), 67,6% от всех случаев смерти — кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания.

**Заключение.** Основные причины смерти на отделенном этапе наблюдения у пациентов, перенесших МИ/ТИА, приходятся на долю кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Большинство больных умирали от повторного МИ или сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость совершенствования системы вторичной профилактики и реабилитации таких больных и активного внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, регистр, вторичная профилактика, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 48–51  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-48-51>

Поступила 09/11-2015

Принята к публикации 12/11-2015

### Evaluation of longterm outcomes after stroke: results of the LIS-2 registry

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu., Ginzburg M. L. on behalf of Workgroup of the Study LIS-2<sup>#</sup>  
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the results of long-term observation of the patients survived after acute stage of brain stroke or transient ischemic attack (ST/TIA) and discharged for outpatient care.

**Material and methods.** The study was conducted based upon the registry of patients hospitalized with ST diagnosis in Lubertsy District Hospital №2 in 2009-2011 y. Totally, 960 persons included, inpatient died 207 (21,6%), 753 (78,4%) discharged for the continuation of outpatient care. In 2,8 years (2,1;3,5) after the discharge, life status of patients was checked, examination and instrumental study performed of the survived, and causes of death revealed for the dead.

**Results.** Life status was updated for 688 (91,4%) patients.; died 237 (31,5%) persons, 374 (49,7%) patients were examined, 77 (10,2%) patients refused. Mean age of the examined — 72,0±8,9 y., in men — 70,2±8,5 y., in women — 72,2±9,9 y., women consisted ~2/3 of the total.

Arterial hypertension was found in 91,7% patients, 2nd type diabetes — in 21,4%, atrial flutter of fibrillation — in 17,1%. In 3,5 years only ~50% survived amongst survivors of acute phase. Main cause of death — second ST (36,3%) and heart failure (22,4%), 67,6% of all lethal cases — cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**Conclusion.** The main causes of death at long term period in ST/TIA survivors are cardio- and cerebrovascular. Most patients died from second ST or cardiovascular complications, that dictates the need for improvement of secondary prevention system and rehabilitation of such patients and active implementation of evidence based medicine data to real clinical practice.

**Key words:** brain stroke, registry, secondary prevention, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 48–51  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-48-51>

AG — артериальная гипертензия, ЛИС-2 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ЛРБ — Люберецкая районная больница, МИ — мозговой инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

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

Тел.: +7 (499) 553-68-13

e-mail: smartsevich@gnicpm.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Суворов А. Ю. — н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Гинзбург М. Л. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением МУЗ “Люберецкая районная больница №2”, с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии].

Мозговой инсульт (МИ) является серьезной медицинской и социальной проблемой, т.к. вносит существенный вклад в показатели смертности населения, и является частой причиной инвалидизации больных, выживших после него [1, 2]. Современная медицина активно и достаточно успешно разрабатывает способы первичной и вторичной профилактики МИ, однако эти способы не всегда быстро и полно внедряются в реальную клиническую практику. В разных странах и даже внутри одной и той же страны качество первичной и вторичной профилактики МИ может существенно различаться [3-5]. Оценка реальной ситуации в отдельных странах и регионах представляет значительный научный и практический интерес. Как известно, наилучшим способом для проведения такой оценки служат медицинские регистры [6, 7]. Наблюдательные исследования или регистры остаются источником очень важного материала, позволяющего оценить, и проанализировать определенные тенденции в лечении, развитии осложнений и исходов основного заболевания. Они также предоставляют уникальную возможность для развития новых концепций и подходов к лечению пациентов и профилактике осложнений, поэтому интерес к их организации в последнее время постоянно возрастает.

Известно, что в РФ существует целый ряд регистров МИ [8-12], однако большинство из них концентрируют внимание на остром периоде заболевания и почти не изучают отдаленные исходы болезни. Регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку) ставил задачу изучения как ближайших, так и отдаленных исходов МИ. В предыдущих публикациях подробно рассматривались данные о ближайших исходах болезни [13]. В представленной публикации впервые приводятся результаты отдаленного наблюдения за больными, выжившими после острой стадии МИ и выписанными для дальнейшего амбулаторно-поликлинического наблюдения.

## Материал и методы

Протокол регистра ЛИС-2 был подробно описан ранее [14]. Необходимо напомнить, что в него включались все больные, поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы (ЛРБ) №2 за период с 01 января 2009г по 31 декабря 2011г с подтвержденным диагнозом МИ (по и ишемическому или геморрагическому типу) или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Из 960 больных, включенных в регистр, в стационаре умерли 207 (21,6%), остальные 753 (78,4%) пациента составили группу, вошедшую в проспективную часть работы.

На этом этапе со всеми пациентами, выписанными из стационара, или их родственниками устанавливался телефонный контакт, и выяснялся жизненный статус больного. Если пациент был жив и мог посетить ЛРБ или поликлинику, то его приглашали на амбулаторное обследование, в которое входили: опрос и осмотр пациента

врачом, исследование основных биохимических показателей, заполнение пациентом вопросника — унифицированной анкеты приверженности лечению. Если пациент не мог посетить ЛРБ, то опрос, обследование и заполнение анкеты проводили на дому. Анкету заполняли пациенты собственноручно, а при невозможности самостоятельного заполнения — либо врачи, либо родственники больного. Эта проспективная часть исследования была начата не ранее, чем через 1 год после выписки больного из стационара. В случае смерти больного уточнялась дата смерти и ее причина, для чего использовали данные поликлиник, где ранее наблюдались пациенты, либо направлялись официальные запросы в ЗАГС.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета SAS (Statistical Analysis System) v.9.2. Для количественных признаков с распределением отличным от нормального, были рассчитаны медианы (Me), а также вычислены 25 и 75 процентиля. Различия по количественным признакам были оценены с помощью U-критерия Манна-Уитни, по качественным — с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при необходимости был использован точный тест Фишера, статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для определения прогностически значимых клинических показателей использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Влияние на выживаемость пациентов рассчитывалось с учетом поправок на пол и возраст, включаемых в модель принудительно, значимость тестируемых переменных определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Вальда, статистически значимым считали  $p < 0,05$ . Анализ выживания пациентов на отдаленном этапе наблюдения проводился с помощью построения кривой Каплана-Мейера.

## Результаты

На отдаленном этапе наблюдения жизненный статус удалось установить у 688 (91,4%) пациентов; установить контакт не удалось с 65 (8,6%) больными. После выписки из стационара умерли 237 (31,5%) человек, от осмотра и обследования отказались 77 (10,2%), 374 (49,7%) пациента были осмотрены повторно в поликлинике или на дому (рисунок 1). Медиана времени между выпиской пациента из больницы и осмотром составила 2,8 [2,1; 3,5] лет.

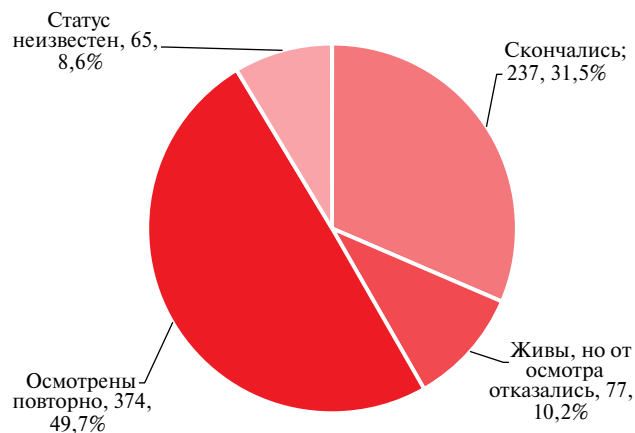


Рис. 1 Результаты определения жизненного статуса пациентов на отдаленном этапе наблюдения (n=753).

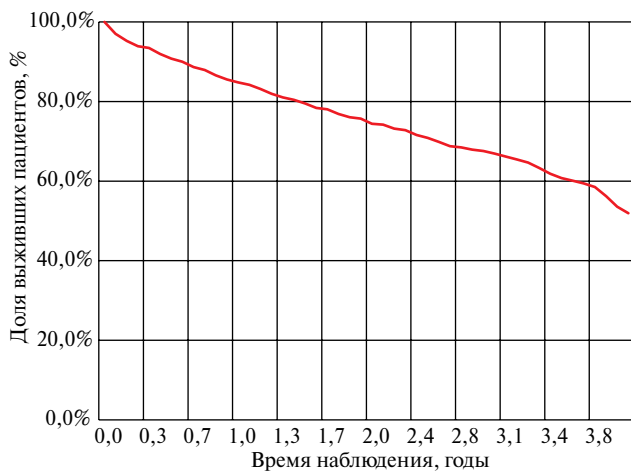


Рис. 2 Кривая выживаемости пациентов после перенесенного референсного МИ (n=753).

Таблица 1

Распространенность факторов риска и наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, осмотренных на повторном этапе (n=374)

Показатель	n	%
Курение	107	14,2%
Избыточное употребление алкоголя	84	11,2%
Гиперхолестеринемия	82	21,9%*
АГ	343	91,7%
Сахарный диабет 2 типа	80	21,4%
ФП/ТП	64	17,1%
Перенесенный МИ	65	17,4%
ТИА ранее	30	8,0%
ИБС в анамнезе	174	46,5%
Перенесенный ОИМ	44	11,8%
ХСН	92	24,6%

Примечание: \* — в анамнезе до госпитализации или повышение общего холестерина >5,0 ммоль/л на момент госпитализации. ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Структура причин смерти на постгоспитальном этапе (n=237)

Причины смерти	n	%
Повторный МИ	86	36,3%
ЦВБ ДЭП	6	2,5%
ОИМ	10	4,2%
ХСН	53	22,4%
ТЭЛА	5	2,1%
Онкологические заболевания	20	8,4%
Другое (травмы и другое)	19	8,0%
Нет данных	38	16,1%
Всего умерших	237	100%

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия, ДЭП — дисциркуляторная эцефалопатия.

В таблице 1 показаны клиничко-анамнестические характеристики больных, осмотренных на амбулаторном этапе наблюдения. Средний возраст респондентов составил  $72,0 \pm 8,9$  года, у мужчин —  $70,2 \pm 8,5$ , у женщин —  $72,2 \pm 9,9$  года; мужчин было 137 (36,6%), женщин — 237 (63,4%); таким образом, женщины составили ~2/3 от общего числа пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась наиболее часто у 91,7% пациентов. Обращает внимание относительно невысокая распространенность таких факторов риска как курение, избыточное употребление алкоголя, гиперхолестеринемия. У 21,4% больных был выявлен сахарный диабет 2 типа, у 17,1% — фибрилляция или трепетание предсердий, у ~17,4% больных референсный МИ был повторным.

На рисунке 2 представлена кривая общей смертности больных, при этом срок наблюдения составил 2,8 [2,1; 3,5] лет. Через 3,5 года в живых осталось ~50% от всех больных, перенесших острую стадию заболевания.

Основные причины смерти на постгоспитальном этапе отражены в таблице 2. Ведущая роль в структуре причин смерти принадлежала повторному МИ, доля которого составила 36,3% всех зарегистрированных случаев смерти, в 22,4% случаев причиной смерти была сердечная недостаточность. В целом более половины всех случаев смерти (67,6%) приходилось на долю кардиоваскулярных и цереброваскулярных болезней (ЦВБ).

## Обсуждение

Как отмечалось выше, регистр ЛИС-2 практически первый регистр в РФ, отслеживающий отдаленные исходы после принесенного МИ. В дальнейших публикациях будут представлены основные факторы, влиявшие на показатели смертности на отдаленном этапе наблюдения. Необходимо отметить, что, несмотря на достаточно большое количество зарубежных исследований, в первую очередь регистров, изучавших отдаленные исходы после перенесенного МИ, их результаты достаточно противоречивы и в значительной степени зависят от существующей в стране системы регистрации причин смерти, вида перенесенного МИ, возраста больных, при котором возникает МИ [3-5, 11, 15].

Главной задачей исследования ЛИС-2 была оценка отдаленных исходов болезни у больных, перенесших МИ/ТИА. В РФ ранее такие исследования практически не проводились. Хорошо известно, что отслеживание судьбы больного в отдаленном периоде является очень непростой задачей, поэтому отклик, полученный в исследовании ЛИС-2 >90% — можно считать очень хорошим. Соответственно, и результаты, полученные в отношении смертности больных, могут считаться адекватными.



Факторы, влиявшие на отдаленные исходы заболевания, будут подробно проанализированы в дальнейших публикациях. Здесь следует обратить внимание на очень важный факт: у значительной части умерших (36,3%) в отдаленном периоде причиной смерти был повторный МИ. Это дает право предположить, что вторичная профилактика МИ проводилась недостаточно активно и, соответственно, ее совершенствование, основанное в первую очередь на данных доказательной медицины и современных клинических рекомендациях, позволит рассчитывать на улучшение отдаленного прогноза болезни.

## Заключение

Таким образом, в представленной части исследования ЛИС-2 показано, что в РФ реально организовать регистр пациентов, перенесших МИ, и отследить исходы заболевания на отдаленном этапе.

## Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): e28-92.
2. Federal service of state statistics (Rosstat). Morbidity of population of Russia in 2013. *Statistical materials*. Moscow 2014; 64 s. [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2014/rus14.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2014/rus14.pdf) Russian (Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистические материалы. Москва 2014; 64 с. [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2014/rus14.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2014/rus14.pdf)).
3. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, et al. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008; 39(11): 3036-41.
4. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, et al. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006; 37(7): 1837-43.
5. Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke* 2006; 37(7): 1844-9.
6. 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. Russian (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).
7. Martsevich SYu, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Registries as a way to study the effectiveness and safety of drugs. *Klinitsist* 2012; 3(4): 4-9. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист* 2012; 3(4): 4-9).
8. Oshhepkova EV. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and ways to reduce it. *Kardiologiya* 2009; 2: 267-72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; 2: 267-72).
9. Bel'skaja GN, Samojlova OB. Epidemiological aspects of stroke in Chelyabinsk. *Bulletin of the South Ural State University* 2008; 19: 71-4. Russian (Бельская Г.Н., Самойлова О.Б. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения в г. Челябинске. *Вестник ЮУрГУ* 2008; 19: 71-4).
10. Malakshinova ZH, Manzhueva TK, Tsyrenov BTs. Morbidity and mortality from stroke in Ulan-Ude, according to the register in 2005-2007. *Bulletin of VSNC SO RAMN* 2008; 3(61): 99-100. Russian (Малакшинова З.Х., Манжуева Т.К., Цыренов Б.Ц. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта в г. Улан-Удэ по данным регистра за 2005-2007 гг. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2008; 3(61): 99-100).
11. Starodubceva OS, Begicheva SV. Analysis of the incidence of stroke with the use of information technology. *Basic research* 2012; 8: 424-7. Russian (Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012; 8: 424-7).
12. Spirin NN, Korneeva NN. Data from hospital stroke in Kostroma. *Basic research* 2012; 4: 123-8. Russian (Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального инсульта в Костроме. *Фундаментальные исследования* 2012; 4: 123-8).
13. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, Ginzburg ML, 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. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 122(6): 14-9. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург 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; 122(6): 14-9).
14. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(1): 18-24. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная фармако-терапия в кардиологии* 2015; 11(1): 18-24).
15. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Connected high cardiovascular Mortality in Russiawith Incorrect Coding of Causes of Death? *Kardiologiya* 2015; 1: 47-51. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Связана ли высокая смертность от болезней системы кровообращения в России с неправильным кодированием причин смерти? *Кардиология* 2015; 1: 47-51).

Наличие данных о выживаемости пациентов на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения, анализ причин их смерти и факторов, влияющих на отдаленный прогноз, позволят предложить научно-обоснованные методы по совершенствованию системы вторичной профилактики и реабилитации. Принципиально важно отметить, что большинство больных умирали от повторного МИ или сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость активного внедрения в реальную клиническую практику данных доказательной медицины, показавших возможность существенного улучшения прогноза жизни таких пациентов.

#Рабочая группа: Акимова А. В., Гинзбург М. Л., Даниэльс Е. В., Дмитриева Н. А., Дроздова Л. Ю., Журавская Н. Ю., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Суворов А. Ю., Смирнов В. П., Фокина А. В.

## Клинический пример пациента с семейной гиперхолестеринемией, вызванной новой мутацией с.1859G>C (p.W620S) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека

Корнева В. А.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>1</sup>, Богословская Т. Ю.<sup>2</sup>, Муртазина Р. З.<sup>2,3</sup>, Дидио А. В.<sup>2,3</sup>, Серебренническая М. П.<sup>4</sup>, Константинов В. О.<sup>4</sup>, Мандельштам М. Ю.<sup>2,3</sup>, Васильев В. Б.<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 52–53  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-52-53>

Поступила 07/09-2015  
Принята к публикации 15/10-2015

### Clinical case of a patient with family hypercholesterolemia caused by mutation c.1859G>C (p.W620S) in the gene of human low density lipoproteins receptor

Korneva V. A.<sup>1</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>1</sup>, Bogoslovskaya T. Yu.<sup>2</sup>, Murtazina R. Z.<sup>2,3</sup>, Didio A. V.<sup>2,3</sup>, Serebrenitskaya M. P.<sup>4</sup>, Konstantinov V. O.<sup>4</sup>, Mandelshtam M. Yu.<sup>2,3</sup>, Vasiliev V. B.<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; <sup>2</sup>FSBSI «Institute of Experimental Medicine». Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Saint-Petersburg State University. Saint-Petersburg; <sup>4</sup>I. I. Mechnikov North-West State Medical University. Saint-Petersburg, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 52–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-52-53>

ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПДРФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) не является распространенным заболеванием, ее симптомы не специфичны, в связи с чем она редко диагностируется, но при своевременном выявлении и лечении возможны профилактика прогрессирования атеросклероза и благоприятный прогноз [1, 2]. Ниже приводим клинический пример пациента молодого возраста, не имеющего клинических проявлений атеросклероза. Диагноз СГХС установлен на основании данных липидного спектра и генетического исследования, позволившего выявить новую мутацию гена рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Несмотря на известный анамнез изменений липидного спектра, диагностика СГХС стала возможна после углубленного целенаправленного обследования в Петрозаводском государственном университете, где создан регистр больных СГХС в республике Карелия. Генетический анализ про-

дили на базе Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург.

Пациент А., 44 года, русский. Знал о повышении уровня холестерина (ХС) ~8 лет до данного обращения, гиполипидемических препаратов не принимал. Отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 40 лет. Постоянно занимается спортом, высокая переносимость нагрузок. Общий ХС (ОХС) — 10,6 ммоль/л, ЛНП — 8,7 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛВП) — 1,1 ммоль/л, триглицериды — 1,7 ммоль/л, другие показатели в пределах нормы. Диагностирована СГХС, определенная по Dutch Lipid Clinic (DLC). Клинических проявлений атеросклероза нет.

В течение 2 лет принимает аторвастатин 40 мг/сут. При этом ОХС — 5,6 ммоль/л, ЛВП — 1,37 ммоль/л, ЛНП — 3,76 ммоль/л, триглицериды — 1,01 ммоль/л. От увеличения дозы категорически отказался в связи с диспептическими явлениями.

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

Тел.: +7 (921) 454-82-28, 8 (8142) 78-06-85

e-mail: vikkorneva@mail.ru

[Корнева В. А.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, физиотриии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой, Богословская Т. Ю. — к.б.н., н.с. отдела молекулярной генетики, Муртазина Р. З. — <sup>3</sup>магистр, Дидио А. В. — <sup>2</sup>бакалавр, Серебренническая М. П. — аспирант, Константинов В. О. — д.м.н., профессор, Мандельштам М. Ю. — <sup>3</sup>д.б.н., доцент, в.н.с. отдела молекулярной генетики, <sup>3</sup>профессор кафедры биохимии, Васильев В. Б. — <sup>2</sup>д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной генетики, <sup>3</sup>профессор кафедры фундаментальной медицины и медицинских технологий].

При осмотре ксантелазм век, липоидной дуги роговицы, ксантом сухожилий нет. По органам и системам — без особенностей.

При обследовании данных за ишемическую болезнь сердца и атеросклероз периферических сосудов не получено.

При проведении молекулярно-генетического анализа обнаружен необычный паттерн разделения однонитевых конформеров в 13-ом экзоне гена рецептора ЛНП (рисунок 1, дорожка 1). По результатам секвенирования у этого пациента была охарактеризована новая мутация с.1859 G>C (W620S [W599S]), приводящая к замене триптофана на серин (рисунок 2).

Мутация у пациента находится в гетерозиготном состоянии. Для идентификации этой мутации методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ)-анализа была подобрана эндонуклеаза рестрикции *TaqI*. Однонуклеотидная замена в случае мутации приводит к появлению сайта для рестрикции, при этом образуются два фрагмента длиной 196 и 90 пар нуклеотидов.

Обследованы дети пациента. У дочери выявлены изменения липидного спектра: ОХС и ЛНП — 6,4 и 4,8 ммоль/л, соответственно, и обнаружено, что она унаследовала мутацию, у сына липидный спектр в пределах нормы, мутация не обнаружена (рисунок 3). Стигм СГХС у детей нет.

Мутация с.1859 G>C была найдена только в одной семье из всех обследованных жителей республики Карелия.

Проведение каскадного скрининга у пациентов с СГХС позволяет выявлять мутацию рецептора ЛНП у молодых пациентов и соответственно ориентировать их на раннюю первичную профилактику атеросклероза.

Электрофорез проводили в 8% полиакриламидном геле, окрашивании бромистым этидием.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО “Петрозаводский государственный университет”. Настоящее исследование поддержано грантом РФФИ № 15-04-03513а. Секвенирование образцов выполнено с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета “Развитие молекулярных и клеточных технологий”.

## Литература

1. Presidium of the Expert Council: Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2015; 2(19): 5-16. Russian (Президиум экспертного совета: Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА).

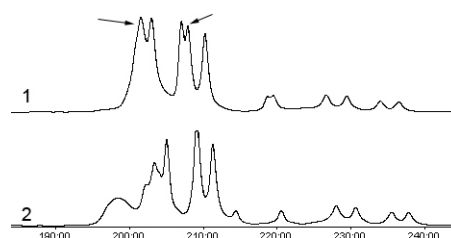


Рис. 1 Поиск мутации с.1859 G>C в экзоне 13 гена рецептора ЛНП методом анализа конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты. Примечание: стрелки на дорожке 1 указывают на расположение однонитевых конформеров в образце с мутацией.

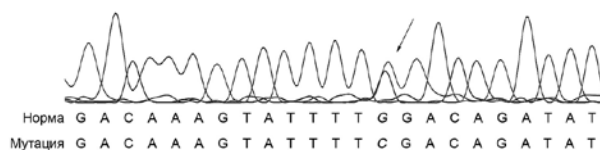


Рис. 2 Идентификация мутации с.1859 G>C методом секвенирования. Примечание: место несовпадения смысловой нити экзона 13 образца с мутацией при наложении на хроматограмме указано стрелкой.

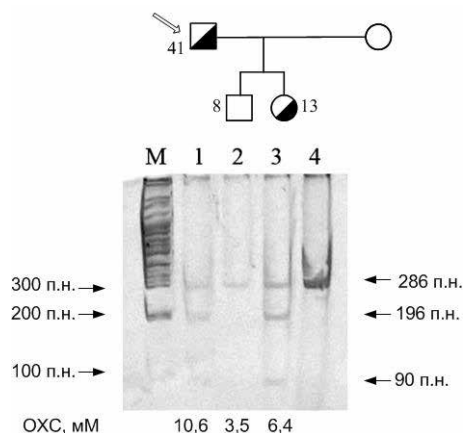


Рис. 3 Идентификация мутации с. 1859 C>G методом ПДРФ-анализа. Примечание: М — маркер с шагом 100 п.н., 1, 3 — образцы с мутацией (отец и дочь), 2 — образец без мутации (сын), 4 — отрицательный контроль (образец без мутации). Слева и справа подписаны размеры фрагментов.

2. Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии 2015; 2(19): 5-16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478-90a.

## Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей

Концевая А. В., Шальнова С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России”. Москва, Россия

В статье обобщены данные о подходах к моделированию популяционного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая методологические аспекты и практическую значимость результатов моделирования. Представлена общая схема популяционного моделирования, состоящая из трех этапов: сбор исходных данных для входных параметров, непосредственно процесс моделирования и его результаты, а также практическое применение результатов моделирования. Описаны основные популяционные модели популяционного риска ССЗ с примерами и результатами их использования. Дано заключение о целесообразности разработки отечественной модели прогнозирования популяционного сердечно-сосудистого риска, максимально адаптированной как к специфике России,

так и к требуемым исходам моделирования в российской популяции. Наличие такого инструмента позволит лицам, принимающим решение, прогнозировать эффективность профилактических мер и адекватно распределять ограниченные ресурсы.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, популяционный сердечно-сосудистый риск, марковские модели.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 54–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-54-58>

Поступила 22/10-2015

Принята к публикации 29/10-2015

### Population models of cardiovascular risk prediction: expedience of modeling and analytic review of current models

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The review collects the data on the approaches to modeling of population risk of cardiovascular diseases (CVD), including methodological aspects and practical significance of modeling results. The general scheme is provided for population modeling that includes three steps: collection of data for incoming parameters, the modeling process itself and its results, and practical application of the modeling. The main population models are described of the CVD risk with examples and results of its usage. The conclusion provided on the airworthiness for national model development of the prediction of population cardiovascular risk,

maximally adapted for Russia specifics and for the expected outcomes of modeling in Russian population. The presence of such instrument makes it, for the policy makers, to predict efficacy of prevention meres and effectively disperse shortened resources.

**Key words:** mathematic modeling, population cardiovascular risk, Markov models.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 54–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-54-58>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Одним из значимых достижений эпидемиологии является многофакторная теория развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и применение многофакторной модели оценки риска, т.е. переход от изучения отдельных факторов риска (ФР) к оценке суммарного риска ССЗ. В эпидемиологических исследованиях было впервые показано, что от 70% до 90% заболеваемости и смертности населения может быть обусловлено ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в которых ССЗ занимают ведущее место [1].

Прогнозирование риска в настоящее время включает два основных направления: прогнозирование индивидуального риска человека и прогнозирование популяционного риска (все население, отдельный регион и др.). Прогнозирования индивидуального риска необходимо для оценки прогноза конкретного человека в клинических условиях для принятия решений в отношении стратегии лечения. Во многих случаях именно определение суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) позволяет принимать клинические решения о назначении или

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru

[Концевая А. В.\* — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии ХНИЗ, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела].



отказе от медикаментозной терапии или ее интенсификации, что, например, отражено в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) [2]. Разработано большое количество моделей прогнозирования индивидуального риска в клинических условиях, наиболее известными из которых Фремингемская шкала, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) и SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [3]. Создан также российский способ оценки индивидуального риска, основанный на отечественных данных [4], который представляет собой шкалу оценки риска фатальных сердечно-сосудистых событий и других ХНИЗ в течение ближайших 10 лет. Разработанная шкала включает в себя демографические параметры, ФР ХНИЗ, и позволяет определять врачебную лечебную и профилактическую тактику в реальной клинической практике

Популяционные прогностические модели ССР необходимы для анализа прогноза в популяции (страны, региона и др.) в целом и планирования мер по укреплению здоровья. Моделирование ССР — это распространенный подход к прогнозированию не только здоровья популяции, но и социально-экономического бремени ССЗ, позволяющий трансформировать научные знания о ССР в результаты моделирования, применимые на практике для принятия решения в сфере здравоохранения и профилактики. Эти модели называют симуляционными моделями, и они представляют собой моделирование/симуляцию риска развития основных сердечно-сосудистых исходов в течение определенного периода времени на основе комплекса входных данных, характеризующих определенную популяцию. Популяционные модели, как правило, позволяют прогнозировать влияние профилактических мер, направленных на коррекцию ФР и/или улучшение процессов оказания медицинской помощи.

В систематическом обзоре 2006г были описаны 42 популяционные модели, прогнозирующие только риск ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. В целом, процесс популяционного моделирования ССР и применения его результатов на практике представлен на рисунке 1.

Первым этапом моделирования является сбор исходной информации — входных параметров модели. Их набор может существенно варьировать в зависимости от типа модели и целей моделирования. Но в целом это обычно распространенность ФР в популяции по данным эпидемиологических исследований. При отсутствии таковых достоверность входных параметров модели будет весьма низкой, т.к. результаты эпидемиологических исследований, выполненных в других странах, экстраполировать сложно, а данные полученные в первичном звене здравоохранения не всегда репрезентативны. Примером эпидемиологиче-

ского исследования, которое может стать источником данных по ФР для популяционного моделирования в России может служить исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) [6]. Второй блок входных данных — это социально-демографическая структура популяции, заболеваемость и смертность. Как правило, эти данные доступны в официальной статистике. Осложнения возникают в том случае, если необходима информация по каким-либо заболеваниям, которые не отражаются в официальной статистике. Например, в России сложно найти данные по сердечной недостаточности, которая не кодируется, как основное заболевание и не попадает в официальную статистику отдельной строкой. Для некоторых моделей нужны, так называемые, вероятности перехода из одного состояния/болезни в течение 1 года, которые могут быть получены в проспективных исследованиях/регистрах.

Третий блок входных данных — это типичная практика лечения имеющихся ССЗ, т.е. частота



Рис. 1 Прогнозирование ССР на популяционном уровне.

Примечание: ФОМС — фонд обязательного медицинского страхования.

использования тех или иных методов лечения. Эти данные могут быть получены в регистрах пациентов (желательно проспективных для анализа исходов) и фармакоэпидемиологических исследованиях.

После сбора информации наступает процесс моделирования, в основе которого могут лежать различные математические методы. Это могут быть микросимуляционные модели или модели перехода состояния — это марковские модели или ее вариант — модель Монте-Карло, может быть анализ таблиц выживаемости и др. методы. На выходе модели могут быть относительные показатели — уровни популяционного риска ССЗ и смертей, абсолютные показатели — количество новых случаев заболеваний и смертей, в т.ч. потенциально предотвратимых при определенных профилактических и лечебных мерах. Экономические результаты моделирования могут включать прогноз затрат системы здравоохранения и других элементов экономического ущерба от ССЗ, а также прогнозирование экономической эффективности мер по снижению бремени ССЗ с расчетом экономии затрат системы здравоохранения и затрат на 1 год сохраненной качественной жизни (QALY).

Популяционное моделирование используется для решения конкретных практических задач, таких как определение оптимальных стратегий популяционного скрининга в рамках конкретной популяции с расчетом количества лиц, которых необходимо скринировать для выявления одного случая заболевания (целесообразность скрининга) и числа пациентов, которых необходимо пролечить в последующем, чтобы предотвратить один случай ССЗ [7].

С другой стороны моделирование может использоваться для прогноза объема затрат системы здравоохранения, связанного с увеличением продолжительности жизни и соответственно ростом бремени ХНИЗ и снижением качества жизни [8]. Например, в США показано, что улучшение лечения ССЗ и снижение курения не перекроет отрицательных эффектов увеличения продолжительности жизни и роста ожирения на систему здравоохранения, поэтому затраты будут расти.

#### **Основные модели прогнозирования популяционного ССР**

Марковские модели — это относительно несложный способ моделирования, часто применяемый для прогноза экономической целесообразности того или иного вмешательства в конкретной популяции/группе пациентов. Это модель перехода состояний, когда в определенный момент времени каждый человек может находиться в определенном состоянии и через дискретные промежутки времени, как правило, 1 год, может осуществляться переход между состояниями. Марковские состояния реалистичны для изучаемого заболевания/состояния только в том случае, когда есть достовер-

ные исходные данные для анализа вероятностей переходов [9]. Однако биологические и клинические процессы гораздо сложнее тех марковских процессов, которые данная модель включает, так, например, она учитывает состояние только в текущей точке и не учитывает то, что было ранее, это приводит к существенному упрощению реальных процессов.

Примером марковской модели является Cardiovascular Disease Policy Model, разработанная на основе исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), позволяющая прогнозировать новые случаи, распространенность, смертность и затраты на ИБС и инсульт у лиц в возрасте 35-94 лет в США [10]. Эту модель использовали для анализа трендов смертности от ИБС, прогнозирования эффективности мер первичной профилактики ССЗ, включая пропаганду здорового образа жизни, а также лечебных мер при отдельных ССЗ. Одним из последних примеров ее использования является прогноз эффективности полного следования Рекомендациям по АГ 2014г в масштабе всей американской популяции с точки зрения предотвращенных смертей и экономических последствий [11]. Показано, что полное следование рекомендациям позволило бы предотвратить 56 тыс сердечно-сосудистых событий и 13 тыс. смертей от ССЗ в год, что приведет к экономии затрат системы здравоохранения в целом, однако лечение отдельных категорий пациентов, в частности молодых женщин с неосложненной АГ 1 степени, экономически нецелесообразно.

Марковское моделирование используется и в РФ, примером этого является моделирование экономической целесообразности интервенционных методов лечения резистентной АГ в масштабах российской популяции [12].

Еще один из вариантов модели перехода состояний является модель Монте-Карло, которая также относится к классу марковских моделей. Данная модель симулирует возникновение сердечно-сосудистых событий у лиц с и без ССЗ в анамнезе на основе вероятностей перехода, зависящих от ФР с использованием регрессии Кокса [13]. Примером такой модели является RISC model (The Rotterdam Ischemic Heart Disease and Stroke Computer Simulation), основанная на результатах Роттердамского проспективного исследования, которая позволяла прогнозировать вероятность новых случаев ИБС, инсульта, смертей от ССЗ и внесердечных причин.

Модель IMPACT (CHD mortality model) изучает эффекты изменения в лечении и распространенность факторов риска относительно тенденций в изменении показателей смертности от ИБС среди взрослого населения в возрасте 25-84 года [14]. Моделирование ведется в программе MS EXCEL

по двум временным точкам. На основании параметров в первой точке получают *ожидаемый* показатель смертности от ИБС. Разница между *ожидаемым* и *наблюдаемым* количеством смертельных случаев, вызванных ИБС, представляет собой падение смертности, т.е. общее число *предотвращенных или отсроченных смертельных случаев* (DPP), полученное вследствие комбинированных изменений в схемах лечения и распространенности ФР. Входные параметры модели — это распространенность ФР, заболеваемость, охват различными методами лечения по группам пациентов.

Модель позволяет оценить вклад различных профилактических мер и методов лечения в положительную/отрицательную динамику смертности от ИБС на протяжении анализируемого периода, как правило, 10 лет, и на основании этого спрогнозировать потенциальные эффекты снижения ФР и улучшения лечения. Данная модель использовалась в целом ряде исследований в разных странах [15]. В частности показано, что в конце XX века в Великобритании основное снижение смертности происходило за счет коррекции ФР на популяционном уровне (58%), а за счет вторичной профилактики смертность от ИБС снизилась на 42%. Были проанализированы случаи предотвращенных смертей и сохраненные годы жизни. Также изучены эффекты увеличения охвата пациентов с ИБС лечением [16]. При увеличении охвата лечением и профилактическими мерами пациентов ИБС до 80% от необходимого объема в британской популяции, удалось бы предотвратить 20 910 смертей от ИБС в год [16].

Эта модель позволяет оценить прогноз по количеству предотвращенных смертей от ИБС при сохранении текущих трендов ФР и при более значимом снижении ФР за счет дополнительных мер.

GBD (The Global Burden of Disease) — модель, разработанная Всемирной организацией здравоохранения, в которой используется популяционный атрибутивный риск. Модель позволяет рассчитать атрибутивный ущерб заболевания для определенного ФР, популяции и времени, определяемого как разница между текущим бременем и бременем, которое наблюдали бы, если бы уровни ФР в прошлом соответствовали наименьшему относительному риску [17]. Модель включает 5 компонентов: причины смерти, описательную эпидемиологию, риски, ассоциированные с определенными ФР, проекции бремени болезни на будущее и анализ чувствительности. Модель включает 107 состояний/заболеваний, и позволяет рассчитывать ущерб, ассоциированный с 10 ФР. На выходе модели получают потерянные годы жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) как выражение ущерба, ассоциированного с определенными ФР.

Модель Archimedes ориентирована на прогнозирование потребностей системы здравоохранения,

в т.ч. клинических, организационных и финансовых [18]. Она состоит из двух основных частей: “физиологической модели” и “модели процессов оказания помощи”. Детальные анатомические, биологические и клинические данные являются как входными параметрами модели, так частью смоделированных биологических процессов. Модель позволяет прогнозировать элементы системы здравоохранения: процессы, персонал, оборудование и бюджеты, что позволяет рассчитывать потребности как врачей, так и организаторов здравоохранения разного уровня. В моделирование включены такие заболевания как ИБС, инсульт, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ожирение, курение, бронхиальная астма и метаболический синдром.

Примером использования этой модели является оценка потребности в профилактических вмешательствах взрослой популяции США в возрасте 20-80 лет [19]. В этом исследовании показано, что 78% популяции нуждаются хотя бы в одном профилактическом вмешательстве, а внедрение 11 профилактических стратегий позволило бы предотвратить 36% инфарктов миокарда и 20% инсультов [19] и увеличить продолжительность жизни на 1,3 года. Вместе с тем большинство профилактических мер потребуют значительных затрат, за исключением мер по стимулированию отказа от курения, которые приведут к экономии затрат.

Модель Архимеда использовалась для прогнозирования эффективности профилактических мер в России. Исследование представляло собой прогнозирование эффективности комплекса мер, направленных на улучшение приверженности лечению АГ и контроля АГ в популяции [20]. Часть входных параметров модели была откалибрована под российскую популяцию, однако ряд данных для калибровки входных параметров не удалось найти. В исследовании показано, что улучшение контроля АГ до 40% и 60%, соответственно, привело бы к снижению смертности от ССЗ на 13,2% и 29,6% за 10 лет (1 млн и 2,4 млн, соответственно), предотвращенные потери системы здравоохранения составили бы 1,1 и 2,65 млрд долл. США, соответственно. Однако при моделировании не учитывали затраты на реализацию вмешательств, что снижает ценность экономического фрагмента результатов моделирования.

Многие страны осознали важность подобных популяционных моделей для оценки ущерба ассоциированного с ССЗ и необходимости прогнозирования для принятия решений в сфере охраны здоровья и профилактики заболеваний. Однако модели, разработанные в других странах, бывает достаточно сложно адаптировать под нужды и особенности другой страны. Поэтому ряд стран пошли по пути разработки собственных моделей с учетом националь-

ной специфики, которые обладали бы максимально возможной точностью для конкретной популяции.

В Шотландии разработана Cardiovascular disease policy model, которая прогнозирует ожидаемую продолжительность жизни с учетом социальной депривации [21]. В настоящее время в Канаде разрабатывается CVDPoRT (Cardiovascular Disease Population Risk Tool) [22]. Целью этой модели будет улучшение принятия решений в области здоровья популяции с точки зрения потенциального ущерба и потенциального эффекта профилактических мер, а также стратегии для снижения неравенства состояния здоровья, а особенностью — включение такого параметра как ощущение принадлежности к местному сообществу [22], что было бы вряд ли важно, для РФ.

## Заключение

В мире накоплен большой опыт разработки и применения популяционных моделей прогнозирования ССР и целесообразность их разработки в настоящее время не вызывает сомнений. Популяционные модели являются важным инструментом принятия решений в сфере охраны здоровья, позволяющим оценить социально-экономическую целесообразность тех или иных мер первичной и вторичной профилактики и спрогнозировать их эффектив-

ность, что может быть крайне важно для принятия решений при выборе альтернативных мер в условиях ограниченных ресурсов как в системе здравоохранения, так и социальной политики в целом.

Универсальных моделей не существует, и задача исследователя выбрать или разработать ту модель, которая в наибольшей степени будет соответствовать поставленной задаче и характеристикам анализируемой популяции. Модели, которые существуют в настоящее время, разработаны на основе данных, полученных в той или иной стране и с учетом специфических потребностей этой страны, поэтому не всегда могут быть применимы в России, либо их применение ассоциировано с очень большим количеством допущений, что снижает прогностическую ценность модели.

Вместе с тем накопленный международный опыт позволяет выбрать оптимальные подходы к моделированию и разработать собственную модель, максимально адаптированную как к специфике страны, включая доступность данных и важность тех или иных параметров, так и к исходам моделирования в российской популяции. Наличие такого инструмента позволит лицам принимающим решение прогнозировать эффективность профилактических мер и целесообразно распределять ограниченные ресурсы.

## Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
3. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
4. Shalnova SA, Kalinina AM, Deev AD, et al. Russian expert system for risk assessment of major noncommunicable diseases (ORISKON). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (4):51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д. и др. Российская экспертная система Оценки РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний (ОРИСКОН). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12 (4): 51-5).
5. Unal B, Capewell S, Critchley JA. Coronary heart disease policy models: a systematic review. *BMC Public Health* 2006; 6: 213.
6. Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA. Prevalence of behavior cardiovascular risk factors in Russian population: results of ESSE epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. *Профилактическая медицина* 2014; 5: 42-52).
7. Chamnan P, Simmons RK, Khaw K-T, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693.
8. Pandya A, Gaziano TA, Weinstein MC, et al. More Americans Living Longer With Cardiovascular Disease Will Increase Costs While Lowering Quality Of Life. *Health Aff* 2013; 32(10): 1706-14.
9. Eddy D. Bringing Health Economic Modeling to the 21st Century. *Value in health* 2006; 9(3): 168-78.
10. Weinstein MC, Coxson PG, Williams LW, et al. Forecasting coronary heart disease incidence, mortality, and cost: the Coronary Heart Disease Policy Model. *Am J Public Health* 1987; 77: 1417-26.
11. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. *N Engl J Med* 2015; 372: 447-55.
12. Kontsevaia AV, Suvorova EI, Khudiakov MB. Economic efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension: results of Markov modeling. *Kardiologiya* 2014; 54(1): 41-7. Russian (Концевая А.В., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономическая эффективность ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: результаты марковского моделирования. *Кардиология* 2014; 54(1): 41-7).
13. van Kempen BJ, Ferket BS, Hofman A, et al. Validation of a model to investigate the effects of modifying cardiovascular disease (CVD) risk factors on the burden of CVD: the Rotterdam ischemic heart disease and stroke computer simulation (RISC) model. *BMC Med* 2012; 10: 158.
14. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81: 380-6.
15. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005; 331: 614.
16. Capewell S, Unal B, Critchley JA, et al. Over 20000 avoidable coronary deaths in England and Wales in 2000: the failure to give effective treatments to many eligible patients. *Heart* 2006; 92(4): 521-3.
17. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
18. Schlessinger L, Eddy DM. Archimedes: a new model for simulating health care systems—the mathematical formulation. *J Biomed Informat* 2002; 35: 37-50.
19. Kahn R, Robertson RM, Smith R, et al. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 576-85.
20. Shum K, Alperin P, Shalnova S, et al. 2014 Simulating the Impact of Improved Cardiovascular Risk Interventions on Clinical and Economic Outcomes in Russia. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e103280.
21. Lewsey JD, Lawson KD, Ford I, et al. A cardiovascular disease policy model that predicts life expectancy taking into account socioeconomic deprivation. *Heart* 2015; 101(3): 201-8.
22. Taljaard M, Tuna M, Bennett C, et al. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting. A study protocol. *BMJ Open* 2014; 4: e006701.



## Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномальной жары лета 2010г в ряде районов Нижегородской области, оказавшихся в эпицентре пожаров, на заболеваемость и смертность населения

Смирнова М. Д.<sup>1</sup>, Бадин Ю. В.<sup>2</sup>, Бадина О. Ю.<sup>2</sup>, Вайсберг А. Р.<sup>2</sup>, Поляков Д. С.<sup>2</sup>, Щербинина Е. В.<sup>2</sup>, Агеев Ф. Т.<sup>1</sup>, Фомин И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК" Минздрава России. Москва;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия. Нижний Новгород, Россия

Влияние аномальной жары (АЖ) 2010г на заболеваемость и смертность в регионах РФ, изучена недостаточно. Нижегородская область была в числе наиболее пострадавших регионов.

**Цель.** Ретроспективная оценка непосредственного и отсроченного воздействия АЖ и пожаров лета 2010г на течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных, проживающих в ряде районов Нижегородской области.

**Материалы и методы.** 779 жителей населенных пунктов Выксунского района Нижегородской области, пострадавших от АЖ и пожаров. Проводился анализ амбулаторных карт (данные 2010-2012гг), заполнялись опросники.

**Результаты.** Период АЖ (ПАЖ) сопровождался приростом смертности от внешних причин ( $p < 0,001$ ) по сравнению с летом 2011г. Смертность в сентябре-декабре 2010г, как сердечно-сосудистая, так и от других причин, была достоверно ниже, чем в аналогичный период 2011г ( $p < 0,05$ ). Комбинированных конечных точек (ККТ) было больше в ПАЖ по сравнению как с аналогичным периодом в 2011г и 2012г, так и сентябрем-декабром 2010г. ККТ в сентябре-декабре 2010г меньше, чем в 2012г. Количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в ПАЖ не отличалось от обычного в летний период, и было меньше, чем в осенне-зимний период 2011г и 2012г. Больше ККТ в ПАЖ было у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, постинфарктным кардиосклерозом,

цереброваскулярной болезнью. Независимым фактором риска возникновения ККТ в ПАЖ показал себя возраст, развития ССО — функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Предикторы ухудшения качества жизни в ПАЖ: мужской пол, курение, проживание рядом с автотрассой и на верхних этажах, высшее образование. С лучшим качеством жизни в ПАЖ ассоциировались наличие кондиционера или вентилятора, больший индекс массы тела и прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

**Заключение.** АЖ привела к увеличению общей смертности, но не оказала достоверного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и ССО. С большим риском осложнений во время жары ассоциировались: наличие артериальной гипертензии, постинфарктного кардиосклероза, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной болезни, пожилой возраст.

**Ключевые слова:** период аномальной жары 2010г, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, сердечно-сосудистые осложнения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 59–65  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-59-65>

Поступила 02/10-2015

Принята к публикации 16/10-2015

### Evaluation of the short-term and delayed risks of the abnormal summer 2010 heat impact in several districts of Nizhny Novgorod Oblast, close to wildfires, on the morbidity and mortality of inhabitants

Smirnova M. D.<sup>1</sup>, Badin Yu. V.<sup>2</sup>, Badina O. Yu.<sup>2</sup>, Vaisberg A. R.<sup>2</sup>, Polyakov D. S.<sup>2</sup>, Shcherbinina E. V.<sup>2</sup>, Ageev F. T.<sup>1</sup>, Fomin F. T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A. L. Myasnikov Institute for Clinical Cardiology, Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy. Nizhny Novgorod, Russia

The influence of abnormal summer heat (AH) in the year 2010 on morbidity and mortality in Russian Federation regions is not studied good enough. Nizhny Novgorod Oblast was one of the most involved and harmed.

**Aim.** Retrospective assessment of short- and long-term influence of AH and fires of the summer 2010 on the course of cardiovascular diseases living in several districts of Nizhny Novgorod Oblast.

**Material and methods.** Totally, 779 inhabitants of Vyksunsky district of Nizhny Novgorod Oblast were included. The analysis of outpatient charts was done (data 2010-2014), questionnaires were used.

**Results.** The period of AH (PAH) was followed by the increase of mortality from external causes ( $p < 0,01$ ) comparing to the summer 2011. Mortality in September-December 2010, cardiovascular as from other reasons, was significantly lower that during the same period in 2011 ( $p < 0,05$ ). Combination endpoints (CEP) were more common for PAH comparing to the same period of 2011 and 2012, and September-December 2010. CEP were lower in September-December 2010 than in 2012. Quantity of cardiovascular complications (CVC) in PAH did not differ from average for this period of the year, and was lower than in fall-winter period of 2011 and 2012. More CVC in PAH developed in cardiovascular patients, with arterial hypertension, post

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

Тел.: +7 (495) 414-61-66, 8 (926) 165-11-39

e-mail: Naliya1@yandex.ru

[Смирнова М. Д.\* — к.м.н., с.н.с. научно-диспансерного отдела, Бадин Ю. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Бадина О. Ю. — врач-терапевт Приволжского окружного медицинского центра, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Поляков Д. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Щербинина Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Фомин И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.]

infarction cardio sclerosis, cerebrovascular disease. An independent risk factor for CEP in PAH were age, for CVC — functional class of chronic heart failure. Predictors of life quality worsening in PAH: male sex, smoking, living close to roads and on upper floors, higher education. With better life quality in PAH were associated the presence of climat-control of even ventilator, higher body mass index and taking of angiotensin-converting enzyme inhibitor.

**Conclusion.** AH led to the increase of general mortality but did not led significantly to increase of cardiovascular morbidity and CV complications.

With the highest risk of complications during the heat were associated: existence of arterial hypertension, post infarction cardio sclerosis, chronic heart failure, cerebrovascular disease, older age.

**Key words:** period of the abnormal heat 2010, cardiovascular morbidity and mortality, cardiovascular complications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 59–65  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-59-65>

АГ — артериальная гипертензия, АЖ — аномальная жара, АКК — антагонисты кальциевых каналов, β-АБ — β-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка (ССО+госпитализации, вызовы СМП по некардиальным причинам)/кол-во недель), ККТж — ККТ в период аномальной жары, НЯ — нежелательные явления, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАЖ — период аномальной жары, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения (ОИМ+ОНМК+госпитализации+внеплановые визиты к врачу+вызовы СМП+гипертонические кризы) /количество недель), ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

Влияние аномально высокой температуры воздуха и его загрязненности на смертность населения, в т.ч. в РФ, стало темой большого числа исследований [1-3], однако данная проблема остается актуальной и недостаточно изученной. Для России эта проблема актуализировалась в июле-августе 2010г. Лето в 2010г стало самым жарким в центральной части России за всю историю метеонаблюдений. Наличие длительной постоянной волны жары стало значительным фактором риска для здоровья населения. Помимо непосредственного воздействия высокой температуры, аномальная жара (АЖ) способствовала возникновению лесных и торфяных пожаров на многих территориях Европейской части России и, соответственно, росту уровня загрязнения атмосферного воздуха. Наиболее сложная обстановка сложилась на территориях Московской, Нижегородской, Рязанской, Владимирской и Свердловской областей, республик Марий Эл и Мордовии. Как бывает в таких случаях, волна жары привела к росту смертности. По данным Росстата, за январь-август 2010г в РФ умерли 1385 тыс человек, что на 37,7 тыс человек больше, чем за соответствующий период 2009г. По данным [4] за июль-август 2010г, по сравнению тем же периодом 2009г, смертность от болезней системы кровообращения в Москве возросла на 58,8%, от болезней органов дыхания — на 84,5%, от инфекционных болезней — на 61,5%, от новообразований — на 70,2%. В период АЖ (ПАЖ) на 32% увеличилось число выездов бригад скорой медицинской помощи (СМП) из-за заболеваний системы кровообращения [5].

Влияние АЖ 2010г на заболеваемость и смертность в других регионах РФ менее изучено. Нижегородская область была в числе наиболее пострадавших регионов от АЖ, что определило цель исследования.

Целью настоящего исследования является ретроспективная оценка непосредственного и отсроченного воздействия АЖ и пожаров лета 2010г на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных, проживающих в ряде районов Нижегородской области.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 779 жителей населенных пунктов Выксунского района Нижегородской области: города Выкса, деревень Борковка и Томболес, сел Верхняя Верея и Навашинского района, наблюдающихся в участковых поликлиниках. Критерием включения в исследование послужило: (1) пребывание пациента в зоне АЖ и пожаров в июле-августе 2010г; (2) согласие участвовать в исследовании. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

### Методы исследования:

- Опросник, специально разработанный для этого исследования. Вопросы, задаваемые в нем, касались местонахождения больного ПАЖ, его самочувствия, продолжительности рабочего дня, количества гипертонических кризов, вызовов СМП, обращений к врачу, характера терапии и т.п.
- Анализ амбулаторных карт (данные 2010-2012гг),
- Клиническое обследование на момент включения.

Конечными точками рассматривали смерть — сердечно-сосудистая и от других причин, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по сердечно-сосудистым и другим причинам, вызовы СМП, произошедшие в ПАЖ либо в период с сентября 2010г по декабрь 2012г. Также рассматривались комбинированные конечные точки (ККТ):

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) = (ОИМ + ОНМК + госпитализации + внеплановые визиты к врачу+вызовы СМП + гипертонические кризы) / кол-во нед.

ККТ = (ССО + госпитализации, вызовы СМП по некардиальным причинам) / кол-во нед.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение значений с распределением признаков отличным от нормального проводился с помощью критерия Мак-Уитни. Проводился анализ таблиц сопряженности 2•2 и 2•3 с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, и приведены соответствующие р-значения. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Различия считались статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера не превышающей 5% (p<0,05). Данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении признака или Me (-95% доверительный интервал (ДИ); +95% ДИ) — при асимметричном.

## Результаты

**Данные по метеорологической ситуации.** В Нижегородской области ПАЖ продолжался 6 нед. (рисунок 1, <http://www.pogodaiklimat.ru/>): весь июль и 2 нед. августа 2010г. В июле средняя фактическая температура месяца по данным наблюдений была +25,6° С. Было зафиксировано рекордное повышение температура от обычного уровня до +6,9° С. Параллельно отмечено рекордное снижение выпавших осадков за исследуемый период: 4 мм, что составило всего 5% от среднемесячной нормы в этот период года. Самая высокая температура воздуха (38,2° С) была 29 июля (рекорд). Фактическая температура августа составила +21,6° С, превышение среднемесячного показателя составило +5,3° С. Самая высокая рекордная температура воздуха была установлена 5 августа и составила +38,0° С. В июле-августе 2010г на границе Нижегородской области и республики Мордовия произошел самый большой в Европе лесной пожар за последние 25 лет. Дым от пожаров привел к росту уровня загрязнения атмосферного воздуха. Комплексный показатель загрязнения воздуха — индекс загрязнения атмосферы, вырос до 21,4 мкг/м<sup>3</sup> по сравнению с 7,4 мкг/м<sup>3</sup> в аналогичный период в 2009г [6]. Пожаром было уничтожено >30000 га леса, в зону распространения лесного пожара в Выксунском районе попали 7 населенных пунктов. Огнем были уничтожены 648 домов, вследствие пожаров были эвакуированы 1734 человек. По официальным данным, погибли 20 человек, по неофициальным >50 (по материалам средств массовой информации). К АЖ и задымленности добавился еще один мощный фактор — психологический стресс у людей, потерявших свое имущество и близких.

**Заболеваемость и смертность за период 2010-2012гг.** Частота смертельных исходов и ССО, потребность в госпитализациях и вызовах СМП в период АЖ и в последующие два года представлены в таблице 2.

ПАЖ сопровождался достоверным приростом смертности от внешних причин ( $p < 0,001$ ) по сравнению со следующим летом 2011г, также в этот период

была тенденция к увеличению частоты вызовов СМП по некардиальным причинам: ожоги, отравление продуктами горения. Однако не было отмечено роста сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, увеличения числа госпитализаций и вызовов СМП в связи с ССЗ в этот период по сравнению с летними месяцами 2011-2012гг, когда температура соответствовала климатической норме.

Что касается периода осень-зима 2010г, он был на редкость “благоприятным”, демонстрируя так называемый “эффект жатвы” — сдвиг по времени

Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

Средний возраст M±SD	58,8±17,0 лет
% мужчин	39,8%
Курение	12,3%
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) M±SD	27,7±4,6
АГ 1-3 степеней	47,1%
ИБС	22,5%
ПИКС	1,7%
ОНМК в анамнезе	3,2%
β-АБ	23%
ИАПФ+БРА	35%
АКК	10%
Статины	1%
Аспирин	19%
Сопутствующие заболевания	
• ХОБЛ	1,1%
• ЦВБ	10,1%
• СД-2	4,6%

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

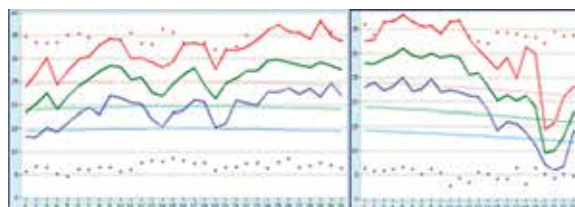


Рис. 1 Метеоусловия в июле-августе 2014г (<http://www.pogodaiklimat.ru/>).

Таблица 2

### Диагностированные НЯ среди исследуемых в районах Нижегородской области, находившихся в зоне АЖ и пожаров летом 2010г

n=779	АЖ 2010 (6 нед.)	IX-XII 2010	Лето 2011 (6 нед.)	IX-XII 2011	Лето 2012 (6 нед.)	IX-XII 2012
Смерть от ССЗ	4 (3 ОНМК, 1 ВСС)	16	3	30*	8	22
Смерть от др. причин	15 (13 пожар, 2 рак)	6	1***	18*	4	8
ОИМ	1	3	1	0	1	1
ОНМК	5	8	2	11	2	4
Госпитализации	1	0	1	5	1	6
Госпитализации по др. причинам	2	2	2	1	2	6
СМП	27	71	26	181**	35	217**
СМП (др. причины)	13	26	5 <sup>1</sup>	59**	7	72**

Примечание: <sup>1</sup> —  $p < 0,1$ , \* —  $p < 0,05$  по сравнению с IX-XII 2010, \*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с АЖ, ВСС — внезапная сердечная смерть.

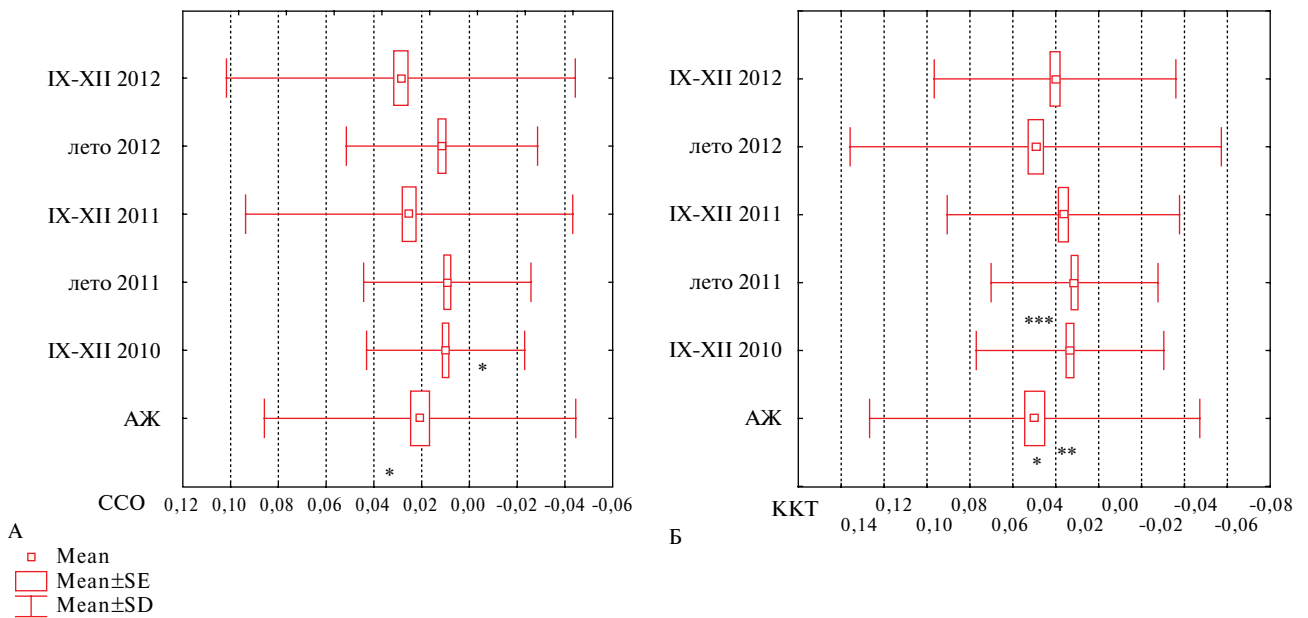


Рис. 2 НЯ среди больных, проживающих в районах Нижегородской области, находившихся в зоне АЖ и пожаров летом 2010г, за период 2010–2012гг: А — ССО, Б — ККТ (по данным анкетирования).

Примечание: (А) \* —  $p < 0,001$  по сравнению с IX-X 2011 и 2012гг, (Б) \* —  $p < 0,001$  период АЖ по ср. с летом 2011, \*\* —  $p < 0,01$  период АЖ с летом 2012, \*\*\* —  $p < 0,001$  по ср. IX-XII 2012, ССО = (ОИМ + ОНМК + госпитализации + внеплановые визиты к врачу + вызовы СМП + гипертонические кризы) / количество недель. ККТ = (ССО + госпитализации, вызовы СМП по некардиальным причинам)/количество недель.

некоторого числа смертей с 2011г на 2010г из-за АЖ летом 2010г. Смертность в этот период, как сердечно-сосудистая, так и от других причин, была достоверно ниже, чем в аналогичный период 2011г ( $p < 0,05$ ). Это верно и для вызовов СМП ( $p < 0,001$ ), причем по сравнению не только с 2011г, но и 2012г.

Также проанализировали динамику ККТ, за период наблюдения. За основу были взяты данные анкетирования. В этой части исследования принимали участие только лица, пережившие ПАЖ и заполнившие анкеты ( $n=604$ ). Результаты представлены на рисунке 2. ККТ, т.е. количество нежелательных явлений (НЯ) за неделю, была достоверно больше в ПАЖ по сравнению как с аналогичным периодом в 2011 и 2012гг, так и сентябрем-декабром 2010г. С другой стороны, здесь наблюдаем тот же “эффект жатвы”: ККТ в сентябре-декабре 2010г меньше, чем в 2012г. Что касается собственно ССО, то их число в ПАЖ не отличалось от обычного в летний период, и было меньше, чем в осенне-зимний период 2011 и 2012гг. Описанный выше “эффект жатвы”, как и следовало ожидать, актуален и для ССО в сентябре-октябре 2010г. Их было меньше чем осенью и зимой два последующих года.

Таким образом, АЖ в регионах Нижегородской области, повлекла за собой увеличение общей смертности и заболеваемости, но не повлияла на сердечно-сосудистую смертность и частоту ССО.

#### Факторы риска возникновения НЯ в ПАЖ.

По результатам анализа анкет и данных медицинской документации большее число НЯ (ККТж) в ПАЖ

было у больных ССЗ —  $0,0 [0,01;0,02]$  vs  $0,0 [-0,00;0,00]$ , в т.ч. у больных артериальной гипертензией (АГ) —  $0,0 [0,0;0,03]$  vs  $0,0 [0,01;0,02]$  и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) —  $0,0 [-0,06;0,08]$  vs  $0,0 [0,01;0,02]$ , а также у больных цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) —  $0,0 [0,02;0,05]$  vs  $0,0 [0,01;0,02]$  (рисунок 3).

Не было выявлено влияния наличия сахарного диабета 2 типа (СД-2) либо хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на ККТж, возможно из-за малой доли лиц, страдающих этими заболеваниями.

ККТж у женщин была больше, чем у мужчин —  $0,0 [0,01;0,02]$  vs  $0,0 [0,0;0,01]$  ( $p < 0,001$ ). Однако следует учесть, что женщины — участники исследования были старше, чем мужчины —  $61,7 \pm 16,5$  лет vs  $54,2 \pm 16,9$  ( $p < 0,001$ ).

Выявлена слабая, но достоверная корреляционная связь между числом НЯ в жару (ККТж), в т.ч. и сердечно-сосудистых (ССОж) и возрастом пациентов, степенью АГ, функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также приемом  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), антагонистов кальциевых каналов (АКК) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (таблица 3).

По данным многофакторного пошагового регрессионного анализа независимым фактором риска возникновения НЯ в ПАЖ показал себя только возраст ( $\beta=0,23$ ,  $p < 0,05$ ), независимым фактором риска развития ССО — ФК ХСН ( $\beta=0,23$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты соответствуют данным крупных эпидемиологических исследований как зарубежных, так и отечественных. Определенные группы



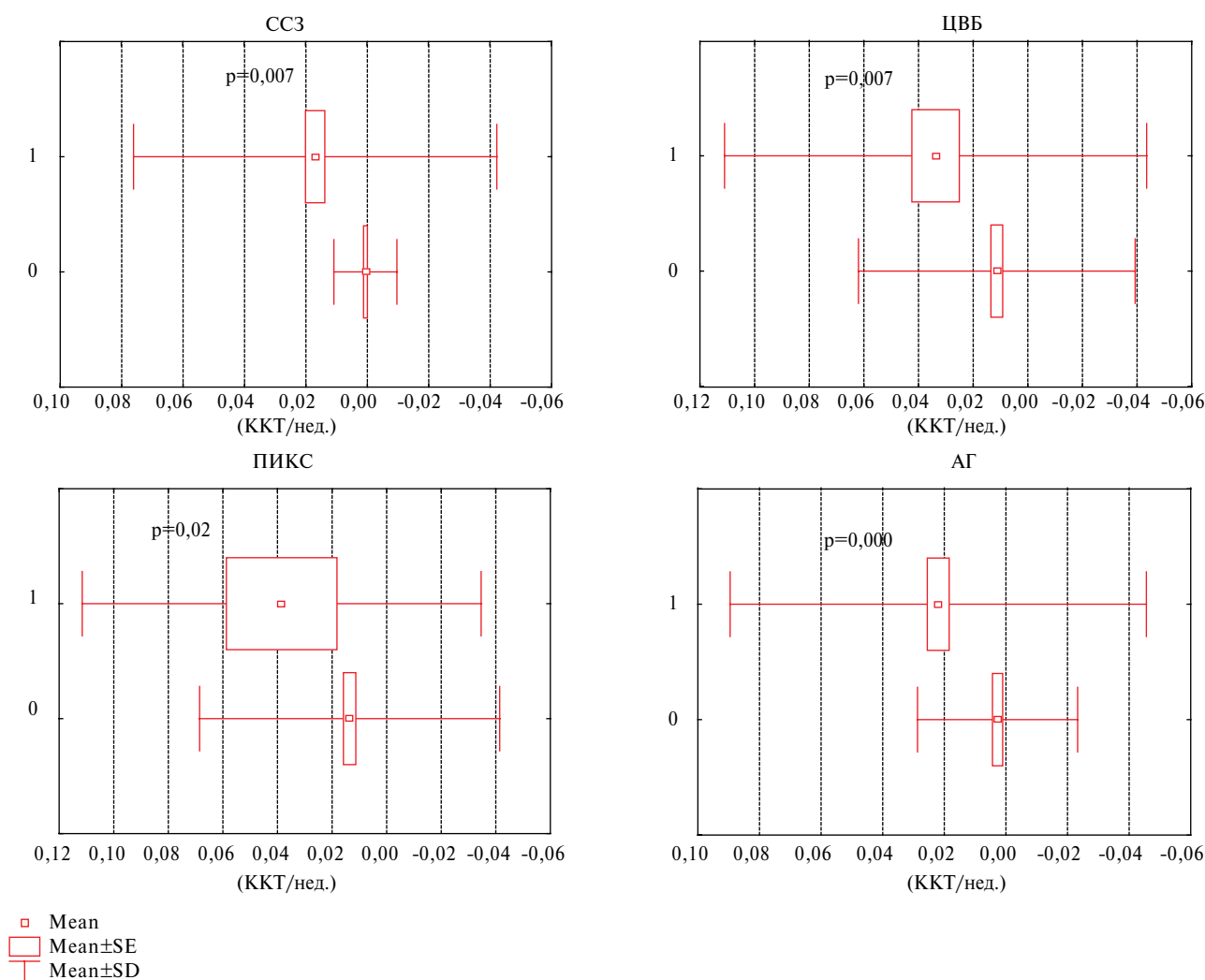


Рис. 3 НЯ в период аномальной жары у больных, проживающих в Выксинском районе Нижегородской области.

Таблица 3

Предикторы осложнений во время АЖ 2010г в отдельных регионах Нижегородской области

	Возраст	Степень АГ	ФК ХСН	Прием БАБ	Прием АКК	Прием ИАПФ
ККТж	r=0,17 p<0,01	r=0,13 p<0,05	r=0,24 p<0,01	r=0,12 p<0,05	r=0,12 p<0,01	нз
ССОж	r=0,18 p<0,01	r=0,14 p<0,05	r=0,19 p<0,05	r=0,15 p<0,05	r=0,11 p<0,1	r=0,14 p<0,05

Примечание: нз — незначимо.

населения в ПАЖ подвержены более высокому риску, чем другие. Пожилой и старческий возраст — один из важнейших факторов риска во время волн жары, что объясняется возрастными нарушениями системы терморегуляции. Значимые возрастные различия, обусловленные уменьшением потоотделения и способности артериол кожи к вазодилатации, были отмечены даже при коротких воздействиях сухой жары при температуре 32–33° С [7]. Практически при всех хронических болезнях ПАЖ сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения хронических заболеваний. Наличие ССЗ, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардио-

склероз (ПИКС), ХСН является одним из важнейших факторов ухудшающих адаптацию к аномально высоким температурам и увеличивающий риск смертности, связанной с жарой. По данным [8], наличие ССЗ, под которыми подразумевались ИБС и ХСН, по результатам многофакторного анализа увеличивало риск смерти от теплового удара среди лиц, госпитализированных в отделение неотложной помощи Центрального госпиталя Парижа в августе 2003г, на 40%. Для сравнения, возраст >80 лет увеличивал риск смерти на 39%, т.е. риски были сопоставимы для людей старческого возраста и более молодых больных ИБС и ССЗ.

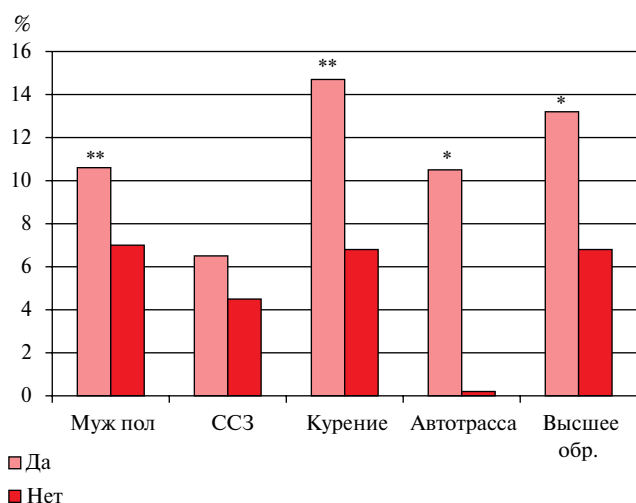


Рис. 4 Предикторы ухудшения КЖ в период АЖ (доля больных). Примечание: \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

По представленным собственным данным [9], в Москве и Московской области доля больных с увеличением числа ССО в ПАЖ по сравнению с осенне-зимним периодом среди больных ИБС составляла 34,5%, что было достоверно больше, чем в группах с низким/умеренным и высоким риском ССО. Наличие АГ ассоциировалось с большей долей больных с ССО — 30,7% vs 19% у больных без АГ. Также наличие АГ ассоциируется с более низкой самооценкой качества жизни (КЖ) во время жары. ЦВБ отмечалась большим числом ССО в ПАЖ у больных.

Что касается кардиопрепаратов, то гипотеза об их негативном влиянии на адаптацию к жаре не нашла подтверждения. В исследовании [8] при однофакторном анализе предиктором смертности стал прием нитратов (в 2,1 раз), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (на 35%), психотропных препаратов (на 22%), однако при многофакторном анализе только прием диуретиков стал независимым предиктором смерти во время жары, увеличивая ее риск на 25%. Причем эта закономерность выявлена у пожилых лиц ( $79 \pm 19$  лет). По собственным данным авторов [9] среди пациентов ЗАО г. Москвы с увеличением риска ССО в ПАЖ 2010г по данным многофакторного анализа ассоциировался только прием диуретиков больными ИБС и ацетилсалициловой кислоты больными низкого риска ССО. По данным, полученным на более тяжелом контингенте пациентов научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. Мясникова [10], прием ИАПФ, АКК и селективных  $\beta$ -АБ в ПАЖ не только не оказывал негативного влияния, но, напротив, оказывал протективный эффект, уменьшая количество гипертонических кризов, вызовов СМП и дней нетрудоспособности. Только прием диуретиков и только больными пожилого возраста ассоциировался со снижением КЖ в этот период.

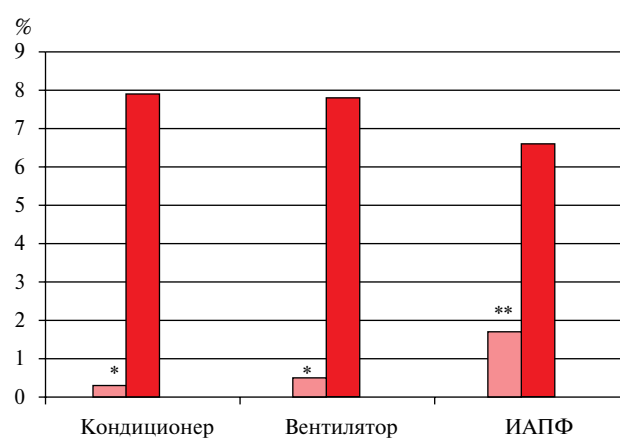


Рис. 5 Факторы, улучшающие адаптацию к жаре. Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

**Факторы, влияющие на субъективную переносимость жары.** Субъективное ухудшение КЖ в ПАЖ отметили только 8,25% респондентов. Предикторами ухудшения КЖ во время ПАЖ (рисунок 4) оказались мужской пол — 10,5% больных с ухудшением КЖ в ПАЖ vs 7,0% среди женщин ( $p = 0,000$ ), курение — 14,6% vs 6,8% у некурящих ( $p = 0,02$ ), проживание рядом с автотрассой — 13,9% vs 0,4% ( $p = 0,009$ ) и наличие высшего образования — 13,1% vs 6,8% среди лиц со средним образованием ( $p = 0,004$ ). Наличие или отсутствие ССЗ, ЦВБ, СД-2, ХОБЛ не влияли на субъективную переносимость жары.

Также была выявлена положительная корреляция между высотой этажа, на котором проживали участники исследования, и ухудшением самочувствия в жару ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ). Отмечалась слабая отрицательная корреляция между ухудшением самочувствия в жару и индексом массы тела (ИМТ) ( $r = -0,12$ ,  $p < 0,005$ ). Наличие вентилятора или кондиционера на рабочем месте и прием ИАПФ, ассоциировались с меньшей долей людей с ухудшением КЖ в ПАЖ (рисунок 5). Однако следует отметить, что кондиционер был только у 0,5% респондентов (на рабочем месте), а вентилятор — у 5% (у 3,2% на работе, у 1,8% — дома).

Жители Москвы и области субъективно перенесли ПАЖ намного болезненнее: на ухудшение самочувствия, связанное с жарой жаловались 53,6% опрошенных [11]. Как в Нижегородской области, так и Московском регионе, с худшей субъективной переносимостью жары ассоциировался мужской пол, проживание в экологически неблагоприятных условиях и высшее образование. Также с худшей переносимостью АЖ ассоциируется проживание на верхних этажах. Причем в городе Выксе самым высоким этажом был пятый. Вероятно, важна не собственно высота, а расположение квартиры под крышей дома, которая накаляется на солнце.

Как в Московском регионе [11], так и Нижегородской области проживание около автотрассы ассоциировалось с худшей переносимостью ПАЖ. Причем при анализе данных, касающихся пациентов научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, выявлено не только снижение КЖ, но и увеличение числа ССО.

Не получено данных, доказывающих влияние курения на адаптацию к условиям АЖ и загрязненности воздуха (ВОЗ, 2010) [12], однако в настоящем исследовании доля людей с ухудшением КЖ в ПАЖ среди курильщиков была в 2 раза больше. При исследовании в Московском регионе отмечена положительная корреляция между КЖ в АЖ и ИМТ. Это объясняется тем, что удельная теплопроводность жировых тканей ниже, чем у других тканей в организме, поэтому подкожная ткань представляет собой изолирующий барьер, мешающий прохождению потока тепла. По этим причинам тучные люди более чувствительны к умеренному тепловому стрессу, но когда температура окружающей среды становится выше температуры кожи, как это бывает во время волн жары, у худых людей приращение тепла путем излучения и конвекции на единицу массы происходит быстрее, чем у тучных [13].

Одной из самых распространенных рекомендаций, касающихся организационных мероприятий во время АЖ, в последнее время стала установка кондиционеров как в общественных местах, так и в квартирах. Протективный эффект кондиционеров хорошо доказан и не зависел ни от национальной принадлеж-

ности, ни социально-экономического статуса пациента [14]. С уменьшением связанной с жарой смертности ассоциируется даже непродолжительное пребывание в помещении с кондиционированным воздухом. Вентилятор, по данным литературы, представляется скорее как негативный фактор, из-за создания им потока горячего воздуха, способствующего не охлаждению, а перегреванию организма [15]. Однако в Нижегородской области в ПАЖ отмечался протективный эффект как кондиционера, так и вентилятора. ИАПФ положительно влияли на КЖ во время жары у больных ССЗ, что соответствует результатам, на которые ссылались выше.

Таким образом, АЖ и лесные пожары 2010г в регионах Нижегородской области привели к увеличению общей смертности и количеству НЯ, но не оказали достоверного влияния на частоту ССЗ и ССО. Последующий за этим период — сентябрь-декабрь 2010г отличался более низким уровнем заболеваемости и смертности по сравнению с аналогичными периодами в 2011 и 2012гг.

С большим риском осложнений во время жары ассоциировались: наличие ССЗ, в т.ч. АГ, ПИКС, ХСН, пожилой возраст, ЦВБ. Худшая субъективная переносимость жары ассоциировалась с мужским полом, курением, проживанием рядом с автотрассой и на верхних этажах домов, высшим образованием. С лучшей субъективной переносимостью АЖ ассоциировались наличие кондиционера или вентилятора, как дома, так и на рабочем месте, большой ИМТ и прием ИАПФ.

## Литература

- Baccini M, Kosatsky T, Analitis A. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. *J Epidemiol Community Health* 2010; 4: 137.
- Whitman S, Good G, Donoghue ER, et al. Mortality in Chicago Attributed to the July 1995 Heat Wave. *Am J Public Health* 1997; 87(9): 1515-8.
- Poumadere M, Mays M, LeMer S. The 2003 heat wave in France: dangerous climate change here and now. *Risk analysis* 2005; 25(6): 1483-94.
- Revich BA, Maleev VV. Climate change and the health of the population of Russia: situation analysis and forecast estimates. М., Lenand 2011; 208 p. Russian (Ревич Б. А., Малеев В. В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: ЛЕНАНД 2011; 208 с).
- Revich Boris. Temperature curves of mortality and the area of thermal comfort: heat waves and mortality: Hot summer of 2010 in Moscow ELECTRONIC VERSION NEWSLETTER "Population and Society" of Polit.ru "НАСЕЛЕНИЕ I ОБШНЕСТВО" POLIT.RU: <http://www.polit.ru> available 25.02.14. Russian (Ревич Борис. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта: Волны жары и смертность: Горячее лето 2010-го в Москве. Электронная версия бюллетеня "Население и общество" ПОЛИТ.РУ: 19.10.11. [www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/](http://www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/) доступно 4.09.2015).
- Chazov EI, Boytsov SA. Influence of abnormal increase in air temperature on mortality. *Therapeutic Archives* 2012; 1: 29-36. Russian (Чазов Е. И., Бойцов С. А. Влияние аномального повышения температуры воздуха на смертность населения. *Терапевтический архив* 2012; 1: 29-36).
- Shoenfeld Y, Udassin R, Shapiro Y, et al. Age and sex differences in response to short exposure to extreme dry heat. *J Appl Physiol* 1978; 44: 1-4.
- Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S, et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272-80.
- Ageev FT, Smirnova MD, Rodnenkov OV. Heat and cardiovascular system, Moscow, "Praktika" 2015; 181 p. Russian (Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Родненков О. В. Жара и сердечно-сосудистая система. Москва "Практика" 2015; 181 с).
- Ageev FT, Smirnova MD, Svirida ON, et al. Influence of cardiology drugs on adaptation to high temperatures patients with cardiovascular diseases in the conditions abnormally hot summer of 2010. *Therapeutic Archives* 2013; 3: 45-51. Russian (Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Свирида О. Н. и др. Влияние приема кардиопрепаратов на адаптацию к высоким температурам больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях аномально жаркого лета 2010 года. *Терапевтический архив* 2013; 3: 45-51).
- Ageev FT, Smirnova MD, Galaninskij PV. Evaluation of immediate and delayed effects of abnormally hot summer of 2010, during the cardiovascular diseases in ambulatory practice. *Therapeutic Archives* 2012; 8: 45-51. Russian (Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Галанинский П. В. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике. *Терапевтический архив* 2012; 8: 45-51).
- Wildfires and heat waves in the Russian Federation. Health rekomendatsii 19 August 2010 <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>. Available 25/09/15. Russian (Природные пожары и аномальная жара в Российской Федерации. Медико-санитарные рекомендации 19 августа 2010 г. <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>. Доступно 25.09.15).
- Koppe C, Kovats S, Jendritzky G, et al., edited by David J Breuer. Heat waves: risks and responses. World Health Organization 2005; 122 p. Russian (Koppe C, Kovats S, Jendritzky G. и др. Под редакцией David J Breuer. Периоды сильной жары: угрозы и ответные меры. Всемирная организация здравоохранения 2005; 122 с).
- Keim SM, Guisto JA, Sullivan JB. Environmental thermal stress. *Ann Agric Environ Med* 2002; 9: 1-15.
- Kaiser R, Rubin CH, Henderson AK, et al. Heat-related death and mental illness during the 1999 Cincinnati heat wave. *Am J Forensic Medicine and Pathology* 2001; 22: 303-7.

## Анализ медицинских публикаций российских авторов за период 2010–2014 гг. Использование международной базы научного цитирования Scopus для оценки темпов интеграции в мировое научное пространство

Поддубская Е. А., Лутай А. В., Драпкина О. М., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлен описательный анализ структуры и динамики публикационной активности российских авторов в области медицины в международной базе научного цитирования Scopus в 2010–2014 гг. Отмечены увеличение объема международного сотрудничества и ориентированность на публикации в англоязычных, международных журналах, что позволяет рассчитывать на дальнейшее улучшение индикативных показателей, используемых в федеральной системе оценки эффективности и результативности деятельности научных организаций. Использованный подход описательного анализа может быть применим для исследования статей в любой области и принятия управленческих решений в планировании научных исследований.

**Ключевые слова:** Scopus, библиометрический анализ, международная коллаборация, рейтинг журналов, медицина, научные публикации.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 66–72  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-66-72>

Поступила 11/09-2015

Принята к публикации 23/09-2015

### The review of Russian publications during the years 2010-2014. The use of Scopus database for the evaluation speed integrating into worldwide scientific society

Poddubskaya E. A., Lutay A. V., Drapkina O. M., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article focuses on the descriptive analysis of structure and dynamics of publication activity of Russian authors in medicine in the international database Scopus in 2010-2014 yy. The increase was noted of international collaboration and orientation to publishing in English-language international magazines that makes to expect further improvement of indicating values that are in use in Federal system of efficacy and results of scientific institution evaluation. The descriptive approach that has been used can be applied for the articles investigation

in any area and for governing decisions for planning of scientific investigations.

**Key words:** Scopus, bibliometric analysis, international collaboration, magazines rating, medicine, scientific publications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 66–72  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-66-72>

Scopus — международная база научного цитирования Scopus, SJR — Scimago Journal Rank (показатель журнала, используемый для анализа), WoS — Web of Science.

Библиометрический анализ стал незаменимым инструментом для сравнительных исследований научной деятельности авторов, коллективов, учреждений, ведомств и стран. Как правило, он сводится к сопоставлению экстенсивных и интенсивных показателей, примерами которых можно назвать абсолютное количество и среднее число цитирований для публикаций за определенный

промежуток времени, называемый периодом оценки. Эти показатели характеризуют результативность научной деятельности и востребованность публикаций [1, 2]. Согласно Приказу Министерства образования и науки РФ от 5 марта 2014 г. № 161 в ведомственное Министерство здравоохранения отчетные показатели результативности деятельности отечественных научных организаций

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

Тел.: +7 (499) 553-69-81

e-mail: EPoddubskaya@gnicpm.ru

[Поддубская Е. А.\* — к.м.н., руководитель научно-организационного отдела, Лутай А. В. — к.х.н., консультант, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].



предоставляются за текущий год и пятилетний период [3].

Необходимость анализа публикаций российских исследователей с помощью информационно-аналитических систем продиктована задачами, поставленными в указе Президента РФ № 599 от 7 мая 2012г, постановлениях Правительства Российской Федерации № 2580-р от 28.12.2012г, № 301 от 15.04.2014г, а также приказах Минобрнауки РФ №161 и № 162 от 05.03.2014г [3-6]. Регламентированные вышеперечисленными документами индикаторы включают библиометрические показатели международной базы научного цитирования Scopus, такие как число публикаций, цитирований в расчете на одну публикацию, совокупная цитируемость и удельный вес публикаций в соавторстве с зарубежными учеными, которые используются в системе оценки эффективности деятельности научных организаций.

Повышенное внимание к цитированию побуждает исследователей заниматься поиском факторов, которые могут положительно повлиять на будущую цитируемость публикации. Среди таких — география сотрудничества и количество соавторов, объем статьи, дизайн исследования, импакт-фактор журнала, количество и возраст ссылок, длина названия, количество ключевых слов и многие другие [7-17]. Полученные результаты, некоторые из которых противоречивы, сложно привести к универсальной формуле, поскольку авторы исследовали неоднородные группы статей. Попытки критического осмысления наблюдаемых корреляций продолжаются, и в одной из последних работ авторы сделали вывод, что чаще всего цитирование статей положительно коррелирует с рейтингом журналов, в которых эти статьи опубликованы [18]. Наличие международных соавторов является еще одним фактором, который приобретает дополнительный вес для публикаций из неанглоязычных стран [12, 19, 21].

Существует несколько библиометрических исследований публикаций российских авторов, выполненных с использованием Web of Science (WoS) [21-23]. К сожалению, в этих работах не проводился детальный анализ публикаций в области медицины.

Авторы исследования, посвященного анализу медицинских статей с помощью WoS, сосредоточили внимание лишь на динамике годовых объемов публикаций 2001-2011гг [24].

На выбор WoS в качестве инструмента для вышеперечисленных исследований могли повлиять различные факторы, такие как наличие в учреждении автора платной подписки на ресурс, поддержка провайдера, а также личные предпочтения и навыки самих исследователей. Главным аргументом в пользу выбора базы Scopus в качестве инструмента для библиометрического анализа публикаций является

более широкое представительство в ней журналов, в т.ч. медицинских. По данным, доступным на сайтах производителей ресурсов, Scopus индексирует 6450 медицинских журналов (рубрика Medicine), тогда как WoS содержит информацию о ~3500 журналов в аналогичной рубрике (Health Science).

В то же время использование Scopus для анализа медицинских статей российских авторов осложняется тем, что для ряда публикаций информация в ней не содержит данные об учреждении и стране (Affiliation). Проблема связана с тем, что информация о статьях попадает в Scopus не от издателя, а из Medline, которые хотя и индексируют 38 российских биомедицинских журналов, но не включают упомянутые данные. Как следствие, статьи из этих журналов могут быть найдены в этой базе или по названию, или по имени автора, но их нельзя выделить с помощью фильтра Country (страны). По этой причине видимый и реальный объемы публикаций российских авторов в области медицины в Scopus за период с 1996 по 2013гг различаются в ~3 раза (0,35% и 1%), что соответствует изменению позиции России в рейтинге стран по годовым объемам публикаций в области медицины с 32-го на 21-е место [25].

Целью представленного исследования являлось описание динамики годовых объемов медицинских статей с участием российских авторов в Scopus за период с 2010 по 2014гг, анализ рейтинга и географии журналов, а также структуры международной коллаборации.

## Материал и методы.

**Отбор статей для анализа динамики публикаций.** Публикации российских авторов по медицине отбирали с помощью двух алгоритмов. Первая группа статей была получена поиском по полям: область знаний (subject area: medicine), страна (affiliation country: Russian Federation), год (year: 2010-2014), тип документа (Document type: article, article in press, review, conference paper, letter, editorial, short survey). Вторая группа документов была получена последовательным выполнением следующих операций: поиск по списку ISSN отечественных биомедицинских журналов, индексируемых в Scopus, применение фильтра “область знаний” (subject area: medicine) и исключение всех статей с непустым значением поля аффилиация (affiliation).

Полученные результаты поисков экспортировали в формат CSV<sup>1</sup>, и объединили для последующего анализа в табличном редакторе LibreOffice Calc (v. 4.2.8.2.). Данные были изъяты 10 июня 2015г.

**Модификация изъятых данных.** В ходе анализа для ряда статей были обнаружены некорректные сведения, что потребовало внесения изменений в изъятые данные. Для четырех статей год издания был указан 2009г, хотя статьи вышли в номерах 2010г. В двух записях год отсутствовал, обе статьи опубликованы в 2014г. В 8 статьях, вышедших в 2014г, значение в соответствующей графе было 2015г. Для этих документов значения в графе год

<sup>1</sup> (от англ. Comma-Separated Values — значения, разделенные запятыми) — текстовый формат, предназначенный для представления табличных данных. Каждая строка файла — это одна строка таблицы.

Таблица 1

Динамика годовых потоков публикаций (тыс.) в области медицины с участием авторов из указанных стран за период 2010-2014гг

Место в рейтинге	Страна	2010	2011	2012	2013	2014	Темп, %	Доля, %	Рост, %
	Все страны	646	650	680	725	811	26		
1	США	170	170	178	189	206	21	25	-0,95
2	Китай	40	41	46	57	74	87	9,2	+3,01
3	Великобритания	48	48	51	54	57	19	7,0	-0,40
4	Германия	40	40	42	44	48	20	6,0	-0,30
5	Япония	33	32	34	36	39	19	4,9	-0,25
23	Россия	5,97	6,01	6,67	7,14	7,86	32	0,97	+0,05

Примечание: “Темп” — темпы прироста годового объема публикаций за период 2010-2014гг, “Доля” — доля (%) публикаций от общемирового годового потока в 2014г, “Рост” — изменение доли за период 2010-2014гг.

издания были приведены в соответствие с фактическим. Для 56 документов тип публикации был указан Article in Press. В виду незначительного количества (0,3% от общего массива) тип этих статей не уточнялся, и в анализе они рассматривались как обычные исследовательские статьи (Article).

**Распределение статей по географии журнала.** Статьи из российских журналов, индексируемых в Scopus, включая те, которые указаны, как англоязычные, были объединены в одну группу со статьями из русскоязычных журналов. Для номеров № 2 и № 5 2011г журнала “Вопросы онкологии” язык публикации был заменен с болгарского на русский. Язык статей из № 2 журнала “Новости хирургии” за 2014г изменен с белорусского на русский. Для публикаций, у которых в Scopus указаны два иностранных языка (например, английский и испанский), приоритетным выбирали язык страны. Таких замен было <0,2% от общего числа статей.

**Анализ по показателю Scimago Journal Rank (SJR).** Интерфейс Scopus не предоставляет возможности для анализа статей по рейтингу журналов. В связи с этим изъятый массив был сопоставлен с показателями SJR журналов за 2013г, доступными на сайте [www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com) [26].

**Анализ по количеству стран-коллабораторов.** Интерфейс Scopus содержит фильтр для отбора статей с участием авторов из отдельной страны, но не позволяет увидеть общее количество стран-коллабораторов. Данные были получены из разделов Affiliation, которые Scopus позволяет экспортировать вместе с результатами поиска. Вклад в статью нескольких представителей одной страны не суммировался, и участие страны принималось равным единице.

## Результаты

Для отбора медицинских публикаций использовался рубрикатор Scopus, определяющий соответствующую область знаний (subject area: medicine, код All Science Journals Classification: 2700). Scopus допускает отнесение статьи к нескольким областям знаний, в полученном массиве не менее 2/3 статей были также отнесены к близким рубрикам — стоматологии (Dentistry), сестринскому делу (Nursing) и др.

В исследование вошли статьи (Article), обзоры (Reviews, Short surveys), письма (Letter), статьи ред-

коллегии (Editorial), а также конференционные публикации (Conference paper). Последние, согласно Scopus, включают полнотекстовые публикации любого объема, выходящие в специальных выпусках периодических журналов, либо в форме самостоятельных материалов конференций, но не включают тезисы. В исследование не вошли книги (books, book chapters), а также заметки (notes) и исправления (erratum).

**Годовой поток публикаций по медицине.** В таблице 1 приведены годовые объемы публикаций в области медицины для стран, имеющих наибольший объем за период 2010-2014гг, а также соответствующие цифры для России.

Первое место в рейтинге занимают США. Авторы из этой страны участвуют в каждой четвертой публикации в области медицины, индексируемой базой Scopus. Темп прироста годового объема их публикаций за указанный период (21%) незначительно уступал общемировому (26%), что привело к снижению доли публикаций с участием американских авторов в общемировом годовом потоке на 0,9%. Китай увеличил годовой объем публикаций своих авторов на 87%, что соответствует увеличению доли в общемировом потоке до 9,2%. Темпы прироста годовых потоков из Великобритании, Германии и Японии уступали общемировому темпу, что привело к уменьшению их долей, которые в 2014г составили 7%, 6% и 4,9%, соответственно.

Россия в рейтинге стран по годовому объему медицинских статей в Scopus в 2014г занимала 23 место. За указанный период годовой объем публикаций российских авторов вырос на 32%, что увеличило их долю в общем мировом потоке до значения в 0,97% в 2014г. Эти результаты согласуются с данными проведенного исследования, по представленности в Scopus российскими авторами медицинских статей [25].

Таким образом, темп прироста годового объема публикаций в области медицины с участием российских авторов выше среднемирового значения.

Таблица 2

## Распределение статей по типу публикаций в 2010-2014гг

Тип публикации	2010	2011	2012	2013	2014	За весь период	Темп, %	Доля, %	Рост, %
Группа А. Статьи в англоязычных международных журналах									
Article	1084	1056	1131	1502	2121	6894	96	27	9
Conference Paper	69	114	166	147	208	704	201	3	1
Review	94	70	115	123	170	572	81	2	1
Letter	31	34	38	48	47	198	52	1	0
Editorial	7	9	16	13	14	59	100	0	0
Short Survey	8	1	2	3	7	21	-13	0	0
Всего (А)	1293	1284	1468	1836	2567	8448	99	33	11
Группа Б. Статьи в русскоязычных и переводных журналах									
Article	4052	4122	4446	4446	4552	21618	12	58	-10
Review	503	503	651	789	660	3106	31	8	0
Conference Paper	91	59	75	29	56	137	-38	1	-1
Editorial	10	23	13	24	8	78	-20	0	0
Short Survey	7	3	7	0	2	19	-71	0	0
Letter	2	0	0	2	3	7	50	0	0
Всего (Б)	4665	4710	5192	5290	5281	25138	13	67	-11
Группа В. Статьи на других языках									
Все типы	12	15	13	13	13	66	8	0	
ВСЕГО	5970	6009	6673	7139	7861	33652	32		

Примечание: англоязычные обозначения в первом столбце соответствуют принятым в Scopus, “Темп” — темпы прироста годового объема публикаций за период 2010-2014гг; “Доля” — доля (%) в годовом потоке медицинских статей с участием российских авторов в 2014г; “Рост” — изменение доли за период 2010-2014гг.

**Структура динамики российских статей в Scopus.**

Поиск в Scopus медицинских статей с участием российских авторов, вышедших в 2010-2014 гг., вернул 33652 результата, которые были изъяты и использованы для анализа.

*География журнала и тип публикации.* Массив публикаций был разбит на 3 группы:

- группа А — статьи из англоязычных международных журналов;
- группа Б — статьи из российских журналов, включая переводные издания;
- группа В — статьи из журналов на языке, отличном от русского или английского.

Распределение статей по типу публикации в каждой из групп представлено в таблице 2.

Годовой объем публикаций в англоязычных международных журналах (группа А) рос на протяжении всего периода, и увеличился в 2 раза. В 2014г доля публикаций в группе А составила 33% от всех медицинских статей с участием российских авторов, что на 11% больше аналогичного показателя в 2010г.

Среди публикаций группы А >80% составляют обычные статьи (Article), годовой поток которых вырос на 96%, увеличив их долю от годового объема медицинских статей с участием российских авторов до значения 27% в 2014г. Годовой объем конференционных статей (Conference paper) вырос на 201%, а обзоров (Reviews) на 81%, но их суммарная доля в годовом потоке не превышала 5%. Количество

публикаций другого типа не превышало 1% от общего объема.

Для группы Б, объединяющей статьи из русскоязычных и переводных российских журналов, объем ежегодных публикаций за выбранный период вырос на 13%. Доля статей из группы Б от общего количества медицинских публикаций с участием российских авторов снизилась до 67% в 2014г. Доля обзоров осталась постоянной (8%), а суммарная доля статей других типов из группы Б не превышала 1%. Обращает на себя внимание, что конференционные статьи группы Б в значительной части случаев не имеют отношения к конференциям. К ним ошибочно отнесены статьи из раздела “Клинические семинары” журнала “Кардиология” (ISSN 0022-9040).

В группу В попали 66 статей, которые по данным Scopus были опубликованы на французском, немецком, испанском, итальянском, чешском, румынском, болгарском, турецком, китайском и индонезийском языках.

Таким образом, рост годовых объемов публикаций в области медицины с участием российских авторов в базе Scopus за пятилетний период связан, в первую очередь, с увеличением на 99% годовых объемов публикаций в англоязычных международных журналах.

Представляет интерес распределение публикаций по рейтингу журналов, которое при оценке результативности деятельности научных организаций отражается в виде совокупный импакт-фактор журналов.

Таблица 3

Динамика медицинских статей в Scopus с участием российских авторов за период 2010-2014гг в журналах с разными показателями SJR

SJR	2010	2011	2012	2013	2014	Темп, %	Доля, %	Рост, %
≥7	30	39	37	52	78	160	1,0	+0,5
4-7	48	38	33	61	103	115	1,3	+0,5
2-4	197	143	148	220	327	66	4,2	+0,9
1-2	403	400	455	581	869	116	11,1	+4,3
0-1 (а)	564	604	670	725	873	55	11,1	+1,7
0-1 (б)	4665	4710	5192	5290	5281	13	67,2	- 11,0
—	63	74	138	210	330	424	4,2	+3,1

Примечание: “Темп” — темпы прироста годового объема публикаций за период 2010-2014гг, “Доля” — доля (%) в годовом потоке медицинских статей с участием российских авторов в 2014 году, “Рост” — изменение доли за период 2010-2014гг. Использовались показатели SJR 2013г, доступные на момент исследования.

Таблица 4

Распределение публикаций в Scopus по медицине с участием российских авторов, опубликованных в 2010-2014гг по странам соавторов

Количество стран-коллабораторов	2010	2011	2012	2013	2014	Темп, %	Доля, %	Рост, %
Статьи в англоязычных международных журналах (группа А)								
≥5	112	129	145	187	228	104	2,9	+1,0
4	36	28	30	55	82	128	1,0	+0,4
3	65	78	69	102	131	102	1,7	+0,6
2	176	150	179	248	322	83	4,1	+1,1
1	430	406	475	553	785	83	10,0	+2,8
0	474	493	570	691	1019	115	13,0	+5,0
Статьи в русскоязычных и переводных журналах (подгруппа Б2)								
≥5	0	0	0	2	3	-	-	-
4	0	0	1	1	2	-	-	-
3	0	0	2	0	1	-	-	-
2	9	8	5	11	9	0	-	-
1	70	54	79	61	86	23	-	-
0	1224	1376	1687	1704	1815	48	-	-
Статьи в русскоязычных и переводных журналах (подгруппа Б1)								
неизвестно	3374	3287	3431	3524	3378	-	-	-

Примечание: “Темп” — темпы прироста годового объема публикаций за указанный период, “Доля” — доля (%) в годовом потоке медицинских статей с участием российских авторов в 2014г, “Рост” — изменение доли за период 2010-2014гг.

*Уровень журнала (импакт).* Для оценки авторитета журналов используется несколько общепринятых библиометрических показателей, которые отражают количество и скорость цитирования статей из данного издания. В Scopus таким показателем является SJR, который часто используется как альтернатива оригинальному импакт-фактору, предоставляемому компанией Thompson Reuters [27]. Распределение публикаций из исследуемого массива по журналам с разным уровнем SJR приведено в таблице 3.

Поскольку все журналы из группы Б имеют показатель SJR <1, статьи из этих журналов были вынесены в отдельную группу 0-1 (б), их динамика представлена в таблице 2. Статьи из англоязычных международных журналов с рейтингом SJR <1 были вынесены в группу 0-1 (а).

Для журналов, имеющих показатели SJR >4, количество публикаций в 2014г более чем в 2 раза

превосходило аналогичные показатели в 2010г. Суммарная доля публикаций в таких журналах в 2014г составила 2,3% от общего потока, тогда как в 2010г этот показатель был равен 1,3%.

Публикационный поток в журналы со значением SJR (2-4) вырос на 66%, увеличив долю до 4,2% в 2014г. На 116% вырос годовой объем статей в журналах с показателем SJR (1-2), что увеличило долю до 11,1% в 2014г. Такую же долю от общего количества публикаций в 2014г составили статьи из группы 0-1 (а), чей прирост в абсолютном значении составил 55%.

Годовой объем публикаций в журналах с нулевым или неизвестным SJR вырос в ~5 раз, и в 2014г доля таких публикаций от общего годового количества составила 4,2%.

Результаты свидетельствуют об увеличении годовых объемов публикаций в англоязычных международных журналах с разным уровнем показателя SJR.



**Коллаборация.** Отдельный интерес представляла динамика публикаций, написанных совместно с авторами из других стран. В таблице 4 представлено распределение статей из группы А (англоязычные международные журналы) и группы Б (русские журналы, включая переводные издания), по количеству стран-коллабораторов. Статьям российских авторов без участия зарубежных коллег было присвоено значение равное нулю (0 коллабораторов). Несколько авторов из одной страны приравнивались к одному автору, т.е. давали общий вклад своей страны равный единице.

Статьи из группы Б, не имеющие в Scopus информации об учреждении и стране (16928 публикаций), были вынесены в отдельную подгруппу (Б1), анализ проводился только для оставшихся 8210 статей (подгруппа Б2).

За указанный период в группе А увеличились годовые потоки публикаций как без участия зарубежных соавторов, так и с разным количеством стран-коллабораторов. Наблюдаемые темпы прироста варьировали от 80% до 130%.

Существенно выросла доля публикаций, в которых российские авторы не имели зарубежных соавторов — их годовой поток вырос в >2 раза, что увеличило долю в общем потоке 2014г на 5% до значения 13%.

Доля статей с участием соавторов из еще одной страны выросла на 2,8% до 10%. Общая доля статей, в которых были соавторы из  $\geq 2$  стран, увеличилась на 3,1%, и составила 9,7% от общего числа публикаций в 2014г.

95% статей из русскоязычных и российских переводных журналов, включенных в анализ (подгруппа Б2), были написаны без участия международных соавторов. С соавторами из  $\geq 2$  стран российскими специалистами было опубликовано не более 1% статей (подгруппа Б2). Важно отметить увеличение количества публикаций с соавторами из  $\geq 3$  стран в 2013-2014гг, по сравнению с 2012г.

**Точность полученных данных.** В связи с тем, что база Scopus регулярно обновляется, полученные результаты могут измениться при повторном исследовании. Для того чтобы оценить масштаб изменений, повторный поиск публикаций российских авторов по медицине за 2010-2014гг был проведен спустя 5 нед. Оказалось, что общее количество публикаций 2010-2012гг изменилось не более чем на 0,25%, объем статей 2013г вырос на 3,5%, а аналогичный показатель 2014г — на 5%.

## Обсуждение и заключение

Результаты работы свидетельствуют о положительной динамике годовых объемов публикаций по медицине с участием российских авторов в базе Scopus. Доля публикаций с участием российских авторов в 2014г составила 0,97% от общего объема мировых публикаций по медицине, что согласуется с более ранней оценкой в 1% [25].

Темп прироста объемов публикаций в англоязычных международных журналах превосходит аналогичный показатель для русскоязычных и переводных журналов более чем в 7 раз (99% vs 13%). Однако такое сравнение требует уточнения — годовые объемы русскоязычных и переводных публикаций ограничены емкостью портфелей нескольких десятков отечественных медицинских журналов, индексируемых в Scopus. В такой ситуации для обеспечения темпов прироста в 99% за период с 2010 по 2014г издательствам бы пришлось ежегодного увеличивать портфели своих журналов на 19%. Закономерно предположить, что авторы, деятельность которых оценивается по наличию публикаций в Scopus, переориентировались на более многочисленные англоязычные международные журналы.

Исследование выявило, что увеличение ежегодного количества публикаций в англоязычных международных журналах имело место для изданий с разными значениями SJR. Среднее значение SJR для группы публикаций в англоязычных международных журналах составило 1,66, тогда как все русскоязычные медицинские и биомедицинские журналы имеют значение SJR <1 [26]. Таким образом, в контексте системы оценки научных организаций, наблюдаемый результат следует расценивать как положительный, поскольку рост общего количества статей в журналах с высоким значением SJR ассоциируется с увеличением совокупного импакт-фактора.

Обращает внимание увеличение доли статей, опубликованных в журналах, для которых показатель SJR на момент исследования был неизвестен. Это неоднородная группа из 79 изданий, в которой “соседствуют” низкоцитируемые, конференционные сборники и малоизвестные издания, а также новые журналы, чей уровень и будущий успех уже сейчас гарантированы издателем и брендом (например, The Lancet Diabetes and Endocrinology или JAMA Ophthalmology). Рост популярности малоизвестных журналов может быть объясним историей успеха изданий, использующих модель “открытого доступа” (open-access), которую связывают с повышением видимости и цитируемости статей [28].

Удвоение годового объема публикаций в англоязычные международные журналы связано с увеличением количества статей, выполненных с участием зарубежных соавторов и самостоятельно российскими исследователями. Темп прироста оставался высоким (>80%) для групп с разным числом стран-участниц. Для группы публикаций с участием авторов из  $\geq 5$  годовой объем статей вырос в >2 раза. Как правило, в области медицины это статьи с результатами многоцентровых, клинических исследований, которые, в среднем, имеют более высокую цитируемость [14, 19]. Результаты исследования указывают на увеличение таких публикаций с участием российских авторов.

Следует отметить появление небольшого количества публикаций с соавторами из >2 стран в русскоязычных и переводных российских журналах, в которых средняя доля публикаций с участием международных соавторов составляет ~5%.

Результаты исследования убедительно свидетельствуют об улучшении количественных и качественных библиометрических индикаторов, характеризующих годовые объемы медицинских публикаций с участием российских авторов в базе Scopus в период 2010-2014гг. Непрерывное увеличение годового объема публикаций в англоязычных международных журналах, в т.ч. в изданиях с более высоким рей-

тингом (SJR), свидетельствует об активных процессах интеграции российских авторов в мировое научное пространство.

Несмотря на то, что доля российских медицинских статей в базе Scopus от общемирового потока выросла лишь на 0,05% за 4 года, что не соответствует целевым показателям, установленным Указом Президента РФ от 7 мая 2012г № 599, рост международного сотрудничества и ориентированность на публикации в англоязычных журналах, выявленные в данном исследовании, позволяют надеяться на дальнейшее улучшение публикационной активности и увеличение доли статей в зарубежных журналах с высоким рейтингом.

## Литература

- Mingers J, Leydesdorff L. A review of theory and practice in scientometrics. *Eur J Oper Res* 2015; 246(1): 1-19. doi:10.1016/j.ejor.2015.04.002.
- Oganov RG, Trushchchev SA. Scientometric approaches to the analysis of research results. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(2): 90-95. Russian (Оганов Р.Г., Трущелев С.А. Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(2): 90-5).
- Order № 161 (05.03.2014) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation. <http://www.sciencemon.ru/legal/laws/prikaz-minobrnauki-rossii-ot-5-marta-2014-161/>. Russian (Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 5 марта 2014г № 161. <http://www.sciencemon.ru/legal/laws/prikaz-minobrnauki-rossii-ot-5-marta-2014-161/>).
- Decree №2580-р (28.12.2012) of the Russian Government <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-n-2580-r>. Russian (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012г: № 2580-р. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-n-2580-r>).
- Executive Order on implementing state policy in science and education on May 7, 2012. <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201205070020.pdf>. Russian (Указ Президента РФ от 7 мая 2012г № 599. <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201205070020.pdf>).
- Decree №301 (15.04.2014) of the Russian Government <http://government.ru/docs/11925/>. Russian (Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 301 <http://government.ru/docs/11925/>).
- Falagas ME, Zarkali A, Karageorgopoulos DE, et al. The Impact of Article Length on the Number of Future Citations: A Bibliometric Analysis of General Medicine Journals. *PLoS One*. 2013; 8(2): 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0049476.
- Royle P, Kandala N-B, Barnard K, et al. Bibliometrics of systematic reviews: analysis of citation rates and journal impact factors. *Syst Rev* 2013; 2(1): 74. doi:10.1186/2046-4053-2-74.
- Annalingam A, Damayanthi H, Jayawardena R, et al. Determinants of the citation rate of medical research publications from a developing country. *Springerplus* 2014;(3):140. doi:10.1186/2193-1801-3-140.
- Gazni A, Thelwall M. The long-term influence of collaboration on citation patterns. *Res Eval* 2014; 23(3): 261-71. doi:10.1093/reseval/rvu014.
- Smith MJ, Weinberger C, Bruna EM, Allesina S. The Scientific Impact of Nations : Journal Placement and Citation Performance. *PLoS One* 2014; 9(10):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0109195.
- Akhmat G, Zaman K, Shukui T, et al. Relationship between educational indicators and research outcomes in a panel of top twenty nations: Windows of opportunity. *J Informetr* 2014; 8(2): 349-61. doi:10.1016/j.joi.2014.01.007.
- Didegah F, Thelwall M. Which factors help authors produce the highest impact research? Collaboration, journal and document properties. *J Informetr* 2013; 7(4): 861-73. doi:10.1016/j.joi.2013.08.006.
- Bormmann L, Leydesdorff L. Does quality and content matter for citedness? A comparison with para-textual factors and over time. *J Informetr*. 2015; 9(3): 419-29. doi:10.1016/j.joi.2015.03.001.
- Antoniou GA, Antoniou SA, Georgakarakos EI, et al. Bibliometric analysis of factors predicting increased citations in the vascular and endovascular literature. *Ann Vasc Surg* 2015; 29(2): 286-92. doi:10.1016/j.avsg.2014.09.017.
- Pan RK, Kaski K, Fortunato S. World citation and collaboration networks: uncovering the role of geography in science. *Sci Rep* 2012;2:902. doi:10.1038/srep00902.
- Bormmann L, Schier H, Marx W, et al. What factors determine citation counts of publications in chemistry besides their quality? *J Informetr* 2012; 6(1): 11-8. doi:10.1016/j.joi.2011.08.004.
- Onodera N, Yoshikane F. Factors affecting citation rates of research articles. *J Assoc Inf Sci Technol* 2015; 66(4): 739-64. doi:10.1002/asi.23209.
- Lancho-Barrantes BS, Guerrero-Bote VP, de Moya-Aneón F. Citation increments between collaborating countries. *Scientometrics*. 2013; 94(3): 817-31. doi:10.1007/s11192-012-0797-3.
- Teodorescu D, Andrei T. The growth of international collaboration in East European scholarly communities: A bibliometric analysis of journal articles published between 1989 and 2009. *Scientometrics* 2009; (89): 711-22.
- Pislyakov VV. International coauthorship of Russian scientists: Papers and their citedness. Moscow: State University — Higher School of Economics 2010; 40 p. Russian (Писляков В.В. Соавторство российских ученых с зарубежными коллегами: публикации и их цитируемость. Москва: Издательский дом Государственного университета — Высшей школы экономики 2010; 40 с).
- Kotsemir MN. Publication Activity of Russian Researches in Leading International Scientific Journals. *Acta Naturae* 2012; 2(13): 15-35. Russian (Коцемир М.Н. Публикационная активность российских ученых в ведущих мировых журналах. *Acta Naturae* 2012; 2(13): 15-35.
- Pislyakov V, Shukshina E. Measuring Excellence in Russia: Highly Cited Papers, Leading Institutions, Patterns of National and International Collaboration. *J Assoc Inf Sci Technol* 2013; 65(11): 2321-30. doi:10.1002/asi.23093.
- Starodubov VI, Kuznetsov SL, Kurakova NG, et al. Publication activity of the Russian medicine in focus of national science policy: estimating the feasibility of policy targets. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2013; (3): 8-14. Russian (Стародубов В.И., Кузнецов С.Л., Куракова Н.Г. и др. Публикационная активность российской медицинской науки в фокусе актуальной научной политики: оценка достижимости целевых показателей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; (3): 8-14).
- Kirillova OV. Current Status and Prospects of Russian Medical Journals and Publications in Scopus Database. *Bulletin of Experimental & Clinical Surgery*. 2014; 7(1): 10-24. Russian (Кириллова О.В. Состояние и перспективы представления российских медицинских журналов и публикаций в базе данных Scopus. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014; 7(1): 10-24).
- SCImago Journal and Country Rank. [http://www.scimagojr.com/journalrank.php?area=2700&category=0&country=RU&year=2013&order=sjr&min=0&min\\_type=cd](http://www.scimagojr.com/journalrank.php?area=2700&category=0&country=RU&year=2013&order=sjr&min=0&min_type=cd) (28.06.2015).
- Falagas ME, Kouranos VD, Arencibia-Jorge R, et al. Comparison of SCImago journal rank indicator with journal impact factor. *FASEB J* 2008; 22(8): 2623-8. doi:10.1096/fj.08-107938.
- Sotudeh H, Ghasempour Z, Yaghtin M. The citation advantage of author-pays model: the case of Springer and Elsevier OA journals. *Scientometrics* 2015. doi:10.1007/s11192-015-1607-5.

## Влияние курения на статус метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты

Киселева А. В., Жарикова А. А., Мешков А. Н.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Курение один из главных факторов риска многих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких. Знание механизмов, через которые курение влияет на развитие этих заболеваний, может помочь найти новые способы профилактики и лечения. Исследования последних лет показали влияние курения на эпигенетические механизмы наследования, в частности на статус метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Данный обзор посвящен анализу влияния курения на метилирование ДНК. В литературе описаны >60 генов, уровень метилирования которых достоверно ассоциирован

с курением. Выявлена связь уровня метилирования генов *AHRR*, *MMP25*, *PTGDS*, *WWC3*, *SASH1* не только с курением, но и с атеросклерозом.

**Ключевые слова:** курение, метилирование, EWAS, эпигенетика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 73–77  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-73-77>

Поступила 29/09-2015

Принята к публикации 15/10-2015

### Influence of smoking on the methylizing status of desoxyribonucleic acid

Kiseleva A. V., Zharikova A. A., Meshkov A. N.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Smoking is one of the main factors of a wide range of diseases as ischemic heart disease, stroke, chronic obstructive pulmonary disease. To know mechanisms of smoking influence on the course of these diseases might lead to discovery of novel methods of diagnostics and prevention. Recent studies showed the impact of smoking on epigenetic mechanisms of heredity, particularly on the status of DNA methylizing. Current review focuses on the analysis of smoking influence of DNA methylizing. There are >60 genes described, methylizing of which is

related to smoking. There is relation of methylizing level of genes *AHRR*, *MMP25*, *PTGDS*, *WWC3*, *SASH1* not only with smoking but atherosclerosis.

**Key words:** smoking, methylizing, EWAS, epigenetics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 73–77  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-73-77>

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, EWAS — исследование ассоциаций эпигенома (Epigenome-Wide Association Studies), GO — генная онтология (Gene Ontology), HAECS — эндотелиальные клетки аорты человека (Human Aortic Endothelial Cells).

Курение является одной из основных проблем здравоохранения [1]. Несмотря на то, что количество данных о его негативном влиянии на здоровье человека постоянно увеличивается, распространенность курения по-прежнему остается высокой. Сигаретный дым содержит >2500 химических веществ, большинство из которых опасны для человека. Ранее уже было показано, что влияние курения на сердечно-сосудистые [1, 2], органов дыхания [3, 4] и злокачественные [5, 6] заболевания может сохраняться в течение длительных периодов времени после прекращения курения и может включать эпигенетическое перепрограммирование [7]. Эпигенетические исследования выявили достоверные ассоциации между курением и изменением метилирования дезоксири-

бонуклеиновой кислоты (ДНК) отдельных CpG локусов в клетках периферической крови [7-14]. Так, в рамках исследований ассоциаций эпигенома EWAS (Epigenome-Wide Association Studies), локусы >60 генов показали достоверную связь с курением. Кроме того, выявлена связь уровня метилирования генов *AHRR*, *MMP25*, *PTGDS*, *WWC3*, *SASH1* не только с курением, но и с атеросклерозом [15-17].

Данный обзор посвящен анализу влияния курения на метилирование ДНК и развитие частых хронических заболеваний человека.

#### Влияние курения на эпигенетические изменения в геноме человека

Курение в значительной степени оказывает негативное влияние при таких заболеваниях как

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

Тел.: +7 (901) 512-12-71

e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

[Киселева А. В. — к.б.н., н.с. лаборатории, Жарикова А. А. — м.н.с. лаборатории, Мешков А. Н.\* — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики].

**Таблица 1**  
Гены, метилирование которых ассоциировано с курением

Ген	Источник
<i>F2RL3</i>	[7-11, 13]
<i>GPR15</i>	[7, 8, 11, 13]
<i>CNTNAP2</i>	[7, 10, 25]
<i>GFI1</i>	[10, 25]
<i>GNG12</i>	[10, 13]
<i>LIM2</i>	[7, 11]
<i>LRP5</i>	[10, 13]
<i>MYO1G</i>	[10, 25]
<i>RARA</i>	[10, 13]
<i>AHRR</i>	[10, 13, 25-27]
<i>ORAI2, FNDC8, NCAPD3, SLAIN1, FAM83A, AMY1A, RBM3, CRLS1, C7orf70, PTPRT</i>	[8]
<i>LRRN3, LIM2, MYLK, ADHFE1, SLAMF1, APBA2, CEBPE, TIPARP, TM4SF19, ARHGAP25, FASLG</i>	[7]
<i>CYP1A1, ENSG00000225718, RUNX1, EXT1, TTC7B, HLA-DPB2</i>	[25]
<i>HNRPUL1, CFBF, LRRC32, OR2B6, ZNF384, AKT3, ABTB1, SPATA12, POU3F1, NCBP1, LOC124220</i>	[11]
<i>HIVEP3, CACNA1D, ALPPL2, TIAM2, ZC3H3, PCDH9, LINGO3</i>	[10]
<i>IER3, ALPP, ZNF385D, PRSS23, AVPR1B, PSEN2, LINC00299, RPS6KA2, KIAA0087</i>	[13]

ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа и ожирение; понимание механизмов, через которые курение увеличивает уязвимость при этих заболеваниях, может помочь найти новые способы профилактики и лечения [12]. Сравнительно недавние публикации показали, что связанные с курением изменения в метилировании ДНК могут способствовать этим заболеваниям. У млекопитающих метилирование ДНК происходит на 5' углеродном остатке цитозина в CpG динуклеотидах [7, 18] и является весьма пластичным, тканеспецифичным явлением, которое может отражать воздействие внешних стимулов, таких, как курение [7, 8]. Были показаны достоверные ассоциации между курением и гиперметилированием промоторной области генов [13, 19]. Гиперметилирование промотора эпигенетически инактивирует экспрессию гена путем метилирования цитозина в CpG динуклеотидных островках в промотор-энхансерной области гена [13]. Было выявлено, что частота метилирования промотора, значительно выше среди курильщиков, по сравнению с никогда не курившими [20]. Помимо специфичного гиперметилирования генов [21], курение также связано с глобальным гипометилированием [22]. Данные другого исследования показывают, что курение имеет прямое влияние на эпигеном в ткани легких, которое может быть обнару-

жено в ДНК периферической крови и может способствовать риску развития рака [9].

В то же время исследования ассоциаций эпигенома с помощью ДНК, полученной из цельной крови, осложняется неоднородностью типов клеток в крови. ДНК из периферической крови представляет собой смесь из различных подтипов лейкоцитов, а изменение пропорций лейкоцитов может изменять истинные эпигенетические ассоциации между метилированием и зависимой переменной [14]. В работе, посвященной изучению гипометилирования CpG сайта гена *GPR15* в разных подтипах Т клеток, было показано, что гипометилирование ДНК в этом локусе, наблюдающееся в белых клетках крови курильщиков, не возникает путем непосредственного влияния соединений табакокурения на метилирование ДНК, а скорее путем обогащения периферической крови популяцией лимфоцитов, индуцированной курением табака [14]. Однако уже найдены подходы, направленные на устранение этих сложностей, например, использование флуоресцентно-активированной сортировки клеток [23, 24].

Метилирование ДНК является важным медиатором между геном и окружающей средой. Хотя анализ метилирования ДНК генома позволяет определить дифференциально метилированные CpG сайты и гены, есть много информации о том, что гены функционируют не независимо друг от друга, а в сетях [12]. Поэтому очень важно не только выявить отдельные локусы, связанные с курением, но использовать теорию генных сетей для преобразования информации об одном локусе метилирования в более целостное понимание последствий курения на функцию протеома и клетки в целом [12].

В настоящее время уже выявлено большое количество CpG островков различных генов, метилирование которых связано с курением (таблица 1). Из них *AHRR* и *CYP1A1* играют ключевую роль в сигнальном пути арил-углеводородного рецептора, который выступает посредником детоксикации компонентов табачного дыма. *GFI1* участвует в разнообразных процессах развития [25].

Был проведен GO (Gene Ontology — генная онтология) анализ с помощью ресурса DAVID Bioinformatic Database [28, 29]. Выполнена функциональная аннотация (Functional Annotation Clustering) всех генов, метилирование которых ассоциировано с курением (таблица 1). Эта база данных обеспечивает полный набор функциональных инструментов аннотации для понимания биологического смысла большого количества генов. В результате было получено 19 кластеров. При детальном рассмотрении первых трех кластеров, куда попало наибольшее количество генов с наименьшим p value ( $p < 0,05$ ) (таблица 2), стало понятно, что выбранный список



Таблица 2

## Кластеризация генов, ассоциированных с курением

№	Функциональная группа	Количество генов	% от общего количества генов	p value	Гены
1	Миелоидная дифференцировка клеток	4	6,7	0,0029	<i>PSEN2, CEBPE, CBFEB, RUNX1</i>
	Гемопоз	5	8,4	0,0060	<i>PSEN2, TIPARP, CEBPE, CBFEB, RUNX1</i>
	Развитие кроветворных или лимфоидных органов	5	8,4	0,0084	<i>PSEN2, TIPARP, CEBPE, CBFEB, RUNX1</i>
	Развитие иммунной системы	5	8,4	0,0103	<i>PSEN2, TIPARP, CEBPE, CBFEB, RUNX1</i>
2	Домен: Ig-like C2-type	4	6,7	0,0036	<i>PTPRT, LRRN3, LINGO3, SLAMF1</i>
	Домен: фибронектин тип-III	3	5,0	0,0134	<i>FNDC8, MYLK, LRRN3</i>
	IPR003961: фибронектин, тип III	4	6,7	0,0225	<i>FNDC8, MYLK, PTPRT, LRRN3</i>
	Sm00060:fn3	4	6,7	0,0361	<i>FNDC8, MYLK, PTPRT, LRRN3</i>
3	Топологический домен: внеклеточный	17	28,8	0,0048	<i>OR2B6, GPR15, PTPRT, CNTNAP2, IER3, AVPR1B, LIM2, TM4SF1, PCDH9, CACNA1D, LRP5, LRRN3, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1, LRRC32</i>
	Топологический домен: цитоплазматический	19	32,2	0,0075	<i>OR2B6, PSEN2, GPR15, PTPRT, CNTNAP2, IER3, AVPR1B, EXT1, LIM2, TM4SF1, PCDH9, CACNA1D, LRP5, LRRN3, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1, LRRC32</i>
	Сайт гликозилирования: N – связанный (glcnac...)	21	35,5	0,0133	<i>LOC124220, OR2B6, PTPRT, PRSS23, CNTNAP2, IER3, AVPR1B, EXT1, LIM2, TM4SF1, ALPP, ALPPL2, PCDH9, CACNA1D, LRP5, LRRN3, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1, LRRC32</i>
	Гликопротеин	21	35,5	0,0243	<i>LOC124220, OR2B6, PTPRT, PRSS23, CNTNAP2, IER3, AVPR1B, EXT1, LIM2, TM4SF1, ALPP, ALPPL2, PCDH9, CACNA1D, LRP5, LRRN3, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1, LRRC32</i>
	Мембрана	27	45,7	0,0335	<i>OR2B6, PSEN2, CNTNAP2, AVPR1B, ALPP, ALPPL2, CYP1A1, LRRN3, CACNA1D, LRP5, F2RL3, LINGO3, SLAMF1, AHRR, AKT3, ORAI2, GPR15, PTPRT, IER3, EXT1, LIM2, GNG12, TM4SF1, PCDH9, FASLG, CRLS1, LRRC32</i>
	Трансмембранный регион	22	37,2	0,0413	<i>OR2B6, PSEN2, GPR15, ORAI2, PTPRT, CNTNAP2, IER3, AVPR1B, EXT1, LIM2, TM4SF1, ALPP, PCDH9, CACNA1D, LRRN3, LRP5, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1, CRLS1, LRRC32</i>
	Дисульфидная связь	15	25,4	0,0492	<i>OR2B6, PTPRT, PRSS23, CNTNAP2, AVPR1B, LIM2, ALPP, ALPPL2, CACNA1D, LRP5, LRRN3, F2RL3, FASLG, LINGO3, SLAMF1</i>

генов невозможно однозначно охарактеризовать одним или несколькими близкими метаболическими путями. Это свидетельствует о том, что гены, ассоциированные с курением, относятся к множеству разнообразных биологических процессов, клеточным компонентам и обладают разными молекулярными функциями.

#### Генетическая и эпигенетическая связь курения и атеросклероза

Курение является важным фактором риска для многих болезней человека, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. Поэтому понимание молекулярных механизмов, с помощью которых курение приводит к развитию ССЗ, может помочь в создании как доклинических диагностических биомаркеров, так и лекарственных мишеней для терапии ССЗ [16]. Появляется все больше дока-

зательств в пользу гипотезы, что окислительный стресс и активация иммунной системы обеспечивают патофизиологическую связь между курением и ССЗ [30, 31].

Атеросклероз является ведущей причиной смертности в развитых странах [17]. В возникновении атеросклероза важную роль играют эндотелиальные клетки, т.к. их дисфункция вызывает миграцию лейкоцитов в интиму сосудов, приводящую к образованию пенных клеток [32], которые являются признаком жировых полос и бляшек [17, 33]. Играя важную роль в неоваскуляризации внутри бляшек, эндотелиальные клетки способствуют кровоизлияниям внутри бляшек и их нестабильности. Среди факторов, влияющих на образования бляшек, было установлено, что курение повышает размер повреждений и их количество [17, 34, 35]. Сига-

ретный дым имеет сложный химический состав и содержит многочисленные канцерогены [16, 36], такие как полициклические ароматические углеводороды, которые могут привести к мутагенным и эпигенетическим изменениям в геноме курильщиков [16]. Воздействие сигаретного дыма на развитие атеросклероза проходит через множество путей, участвующих в широком диапазоне клеточных процессов, таких как воспаление, миграция и пролиферация клеток [17, 37].

На основе большого популяционного исследования была выявлена потенциальная роль *SASH1* в развитии атеросклероза [31]. Ранее было показано, что экспрессия *SASH1* в циркулирующих моноцитах заметно увеличилась у курильщиков по сравнению с некурящими и также положительно коррелировала с количеством бляшек в сонных артериях [38]. *SASH1* принадлежит к семейству сигнальных и адапторных белков SH3 [38]. Он содержит один домен SH3, один биспиральный и два домена SAM, которые вовлечены в белок-белковые взаимодействия [39]. Экспрессия *SASH1* подавляется при раке кишечника и молочной железы [38, 40], а избыточная экспрессия *SASH1* уменьшает пролиферацию и инвазивность различных раковых клеточных линий при увеличении скорости их апоптоза [41, 42].

В работе [17] на основе генно-экспрессионного анализа и иммуноокрашивания было показано, что *SASH1* экспрессировался в клетках сосудов (эндотелиальные клетки аорты человека (HAECs — Human Aortic Endothelial Cells), гладкомышечные клетки) и в моноцитах/макрофагах. Его тканевая экспрессия была значительно выше в пораженных атеросклерозом сонных артериях курильщиков по сравнению с некурящими ( $p < 0,01$ ) [17]. В HAECs *SASH1* экспрессировался в основном в цитоплазме, а нокдаун *SASH1* привел к увеличению миграции клеток, пролиферации и ангиогенезу. Транскриптомный и метаболический анализы показали, что *SASH1* сайленсинг приводит к уменьшению экспрессии *CYP1A1*, возможно, через ингибирование активности TP53 [17].

Помимо канцерогенов табачный дым содержит многочисленные агонисты AhR сигналинга [43]. Активация сигнального пути AhR, вероятно, играет роль в атерогенезе [44, 45]. Было выявлено, что *AHRR* транскрипционно регулируется с помощью активации рецептора Ah (AhR) пути [16, 46, 47].

На основании многонационального исследования атеросклероза ( $n=1256$ ) было показано, что метилирование CpG островка гена *AHRR* (cg05575921) достоверно ( $p=6,1 \times 10^{-134}$ ) связано с курением (ныне курящие vs никогда не куривших). Функционально cg05575921 был расположен в предположительно регуляторном элементе экспрессии гена (энхансере) [16]. Эти данные свидетельствуют, что метилирова-

ние *AHRR* может быть функционально связано с экспрессией *AHRR* в моноцитах и является потенциальным биомаркером субклинического атеросклероза у курильщиков [16].

Чтобы получить более полное представление общей изменчивости экспрессии генов, было проведено исследование транскриптома циркулирующих моноцитов, главным типе клеток, участвующих в иммунозависимых заболеваниях и атеросклерозе [15]. В результате исследования 1662 экспрессионных признака (13,0%) были связаны, по меньшей мере, с одним фактором риска. Анализ геномных взаимодействий предполагает, что генетическая изменчивость и факторы риска в основном действуют совокупно на экспрессию генов. Из-за структуры корреляции между экспрессионными признаками, изменчивость факторов риска может быть охарактеризована ограниченным набором экспрессий независимых генов, которые могут иметь биологическое и клиническое значение [15]. Например, экспрессионные признаки, связанные с курением, были более тесно связаны с атеросклерозом сонных артерий, чем с самим курением [15]. Показано, что распространенность атеросклеротических бляшек в правой и левой сонных артериях была сильно увеличена у курильщиков. Из 18 генов, экспрессия которых была достоверно связана с курением, четыре коррелировали с количеством бляшек сонных артерий: *PTGDS* — отрицательно, а *MMP25*, *SASH1* и *WWC3* — положительно. В многомерной модели, включая четыре экспрессионных признака и курение, а также возраст и пол, *PTGDS* и *SASH1* остались достоверно ассоциированы с количеством бляшек, в то время как связь с количеством бляшек сонных артерий для *MMP25*, *WWC3* и курения больше не была достоверной [15]. Это позволило предположить, что связь между курением и атеросклерозом в основном отражается (или опосредуется) по влиянию на экспрессию этих четырех генов. Тот факт, что экспрессия *PTGDS* и *SASH1* осталась ассоциированной с бляшками сонных артерий после корректировки на курение, может указывать на более широкое участие этих генов в атеросклерозе, нежели исключительный эффект от курения. Однако возможно, что экспрессия этих двух генов более точно отражает употребление табака, чем дихотомическая переменная, используемая для определения статуса курения [15]. *PTGDS* кодирует простагландин D синтазу, участвующую в сокращении/расслаблении гладких мышц и в ингибировании агрегации тромбоцитов. Известно, что эти функции подвержены изменениям под воздействием табака [15].

## Заключение

Таким образом, в многочисленных исследованиях у курящих по сравнению с некурящими была

показана связь метилирования с локусами >60 генов, причем для некоторых генов эта связь была подтверждена несколькими исследованиями. Помимо этого, была выявлена связь 5 генов (*AHRR*, *MMP25*, *PTGDS*, *WWC3* и *SASH1*) с развитием атеросклероза и с курением [15-17]. С помощью проведенного GO анализа генов EWAS, ассоциированных

с курением, оказалось, невозможно однозначно охарактеризовать их одним или несколькими близкими метаболическими путями. Из чего можно сделать вывод, что гены EWAS, связанные с курением, относятся к множеству разнообразных биологических процессов и обладают разными молекулярными функциями.

## Литература

- Breitling LP. Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1468-72.
- Conen D, Everett BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking status, and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 719-26.
- Louhelainen N, Stark H, Mazur W, et al. Elevation of sputum matrix metalloproteinase-9 persists up to 6 months after smoking cessation: a research study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 13.
- Bouloukaki I, Tsiligianni IG, Tsoumakidou M, et al. Sputum and nasal lavage lung-specific biomarkers before and after smoking cessation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 35.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 99-106.
- Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1016.
- Wan ES, Qiu W, Baccarelli A, et al. Cigarette smoking behaviors and time since quitting are associated with differential DNA methylation across the human genome. *Hum Mol Genet* 2012; 21(13): 3073-82.
- Breitling LP, Yang R, Korn B, et al. Tobacco-smoking-related differential DNA methylation: 27K discovery and replication. *Am J Hum Genet* 2011; 88(4): 450-7.
- Shenker NS, Polidoro S, van Veldhoven K, et al. Epigenome-wide association study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Turin) identifies novel genetic loci associated with smoking. *Hum Mol Genet* 2013; 22(5): 843-51.
- Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, et al. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One* 2013; 8(5): e63812.
- Sun YW, Smith AK, Conneely KN, et al. Epigenomic association analysis identifies smoking-related DNA methylation sites in African Americans. *Hum Genet* 2013; 132(9): 1027-37.
- Dogan MV, Shields B, Cutrona C, et al. The effect of smoking on DNA methylation of peripheral blood mononuclear cells from African American women. *BMC Genomics* 2014; 15: 151.
- Tsarprouni LG, Yang TP, Bell J, et al. Cigarette smoking reduces DNA methylation levels at multiple genomic loci but the effect is partially reversible upon cessation. *Epigenetics* 2014; 9(10): 1382-96.
- Bauer M, Linsel G, Fink B, et al. A varying T cell subtype explains apparent tobacco smoking induced single CpG hypomethylation in whole blood. *Clin Epigenetics* 2015; 7(1): 81.
- Zeller T, Wild P, Szymczak S, et al. Genetics and beyond—the transcriptome of human monocytes and disease susceptibility. *PLoS ONE* 2010; 5(5): e10693.
- Reynolds LM, Wan M, Ding J, et al. 2015. DNA Methylation of the Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor Associations with Cigarette Smoking and Subclinical Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; pii: CIRCGENETICS.115.001097.
- Weidmann H, Touat-Hamici Z, Durand H, et al. *SASH1*, a new potential link between smoking and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 571-9.
- Lister R, Pelizzola M, Downen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenetic differences. *Nature* 2009; 462: 315-22.
- Soma T, Kaganoi J, Kawabe A, et al. Nicotine induces the fragile histidine triad methylation in human esophageal squamous epithelial cells. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1023-7.
- Liu Y, Lan Q, Siegfried JM, et al. Aberrant promoter methylation of p16 and MGMT genes in lung tumors from smoking and never-smoking lung cancer patients. *Neoplasia* 2006; 8: 46-51.
- Kaur J, Demokan S, Tripathi SC, et al. Promoter hypermethylation in Indian primary oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127(10): 2367-73.
- Hsiung DT, Marsit CJ, Houseman EA, et al. Global DNA methylation level in whole blood as a biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(1): 108-14.
- Accomando WP, Wiencke JK, Houseman EA, et al. Quantitative reconstruction of leukocyte subsets using DNA methylation. *Genome Biol* 2014; 15(3): R50.
- Reinius LE, Acevedo N, Joerink M, et al. Differential DNA methylation in purified human blood cells: implications for cell lineage and studies on disease susceptibility. *PLoS One* 2012; 7(7): e41361.
- Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1425-31.
- Novakovic B, Ryan J, Pereira N, et al. Postnatal stability, tissue, and time specific effects of AHRR methylation change in response to maternal smoking in pregnancy. *Epigenetics* 2014; 9(3): 377-86.
- Monick MM, Beach SR, Plume J, et al. Coordinated changes in AHRR methylation in lymphoblasts and pulmonary macrophages from smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B(2): 141-51.
- DAVID <https://david.ncicrf.gov/> (28 September 2015).
- Sherman BT, Huang da W, Tan Q, et al. DAVID Knowledgebase: a gene-centered database integrating heterogeneous gene annotation resources to facilitate high-throughput gene functional analysis. *BMC Bioinformatics* 2007; 8: 426.
- Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 372-7.
- Verdugo RA, Zeller T, Rotival M, et al. Graphical Modeling of Gene Expression in Monocytes Suggests Molecular Mechanisms Explaining Increased Atherosclerosis in Smokers. *PLoS ONE* 2013; 8(11): e50888.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2045-51.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(7): 508-19.
- Redgrave JNE, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41(10): 2288-94.
- McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, et al. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the multiethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(3): 700-9.
- Talhout R, Schulz T, Florek E, et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(2): 613-28.
- Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(3): 509-15.
- Zeller C, Hinzmann B, Seitz S, et al. *SASH1*: a candidate tumor suppressor gene on chromosome 6q24.3 is downregulated in breast cancer. *Oncogene* 2003; 22(19): 2972-83.
- Martini M, Gnann A, Scheikl D, et al. The candidate tumor suppressor *SASH1* interacts with the actin cytoskeleton and stimulates cell-matrix adhesion. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43(11): 1630-40.
- Rimkus C, Martini M, Friederichs J, et al. Prognostic significance of downregulated expression of the candidate tumour suppressor gene *SASH1* in colon cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(10): 1419-23.
- Chen E, Chen Y, Dong L, et al. Effects of *SASH1* on lung cancer cell proliferation, apoptosis, and invasion in vitro. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2012; 33(5): 1393-401.
- Lin S, Zhang J, Xu J, et al. Effects of *SASH1* on melanoma cell proliferation and apoptosis in vitro. *Mol Med Rep* 2012; 6(6): 1243-8.
- Dertinger SD, Silverstone AE, Gasiewicz TA. Influence of aromatic hydrocarbon receptor-mediated events on the genotoxicity of cigarette smoke condensate. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2037-42.
- Savouret JF, Berdeaux A, Casper RF. The aryl hydrocarbon receptor and its xenobiotic ligands: a fundamental trigger for cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 104-13.
- Kerley-Hamilton JS, Trask HW, Ridley CJ, et al. Inherent and benzo[a]pyrene-induced differential aryl hydrocarbon receptor signaling greatly affects life span, atherosclerosis, cardiac gene expression, and body and heart growth in mice. *Toxicol Sci* 2012; 126(2): 391-404.
- Kazantseva MG, Highton J, Stamp LK, et al. Dendritic cells provide a potential link between smoking and inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(5): R208.
- Awji EG, Chand H, Bruse S, et al. Wood Smoke Enhances Cigarette Smoke-Induced Inflammation by Inducing the Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 52: 377-86.

## Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора?

Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Корнеева О. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>Лечебно-диагностический центр “Арт-Мед кардио”. Москва, Россия

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском, и требует тщательного контроля дислипидемии. Терапия статинами признана целесообразной для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП. Рассмотрены возможности применения статинов у таких пациентов, эффективность и безопасность их применения на различных стадиях ХБП, необходимость коррекции дозы, выбор конкретного статина. Проведен сравнительный анализ, обсуждены преимущества и недостатки применения розувастатина и аторвастатина при ХБП.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, аторвастатин, розувастатин, скорость клубочковой фильтрации.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 78–82  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-78-82>

Поступила 19/09-2015

Принята к публикации 21/10-2015

### Statins in chronic kidney disease. Is there a drug of choice?

Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Korneeva O. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Diagnostic and Treatment Center “Art -Med”, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is related to increased cardiovascular risk, and requires thorough dyslipidemia control. Statin therapy is expedient for prevention and treatment of cardiovascular disorders in CKD patients. The opportunities are reviewed for the use of statins in these patients, efficacy and safety at different stages of CKD, the need for dosage correction and choice of the exact drug. The comparison performed, benefits and misconveniences discussed of rosuvastatin and atorvastatin in CKD.

**Key words:** hyperlipidemia, chronic kidney disease, cardiovascular risk, atorvastatin, rosuvastatin, glomerular filtration rate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 78–82  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-78-82>

РКИ — рандомизированные, контролируемые исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

### Введение

Высокая распространенность хронической болезни почек (ХБП) ставит ее в один ряд с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение. Сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с ХБП в 10 раз выше, чем в общей популяции [1]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что признаки ХБП имеют более чем 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц >60 лет; у лиц трудоспособного возраста снижение функции почек отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота ХБП возрастает до 26% [2].

ХБП определяется при наличии любых маркеров, связанных с повреждением почек, персистирующим в течение >3 мес. вне зависимости от нозологического диагноза. Маркеры повреждения почек — любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани, например: альбуминурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия, изменение электролитного состава мочи и крови, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и др. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, т.е. <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие ХБП устанавлива-

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

Тел.: +7 (925) 356-71-74

e-mail: doctorok@land.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Корнеева О. Н.\* — к.м.н., главный врач].



ется даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения (таблица 1) [3].

Наличие ХБП — важный независимый фактор риска развития и прогрессирования ССЗ. По стратегии лечения, пациенты с ХБП приравнены к пациентам с очень высоким риском ССЗ, в т.ч. и в отношении дислипидемии [4]. Гиперлипидемия при ХБП встречается так же часто, как артериальная гипертония — у 75-80% больных, она хуже поддается контролю, чем у людей без ХБП и, к сожалению, часто не получает должной оценки и коррекции. Гиперлипидемия наблюдается не только при нефротическом синдроме, но и умеренной протеинурии, коррелируя со степенью ее выраженности. По мнению ряда исследователей, пациенты с легким или умеренным снижением СКФ в большей степени подвержены развитию сердечно-сосудистых осложнений, нежели прогрессированию ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности [5]. В этой связи терапия статинами признается целесообразной для профилактики и лечения ССЗ у пациентов с ХБП [6]. Однако применение статинов у пациентов с ХБП вызывает множество вопросов, таких как: эффективность и безопасность применения статинов на различных стадиях ХБП, необходимость коррекции дозы, выбор конкретного статина при ХБП и др.

### **Влияние статинов на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП**

Мета-анализ 16 рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) (n=3594) показал, что статины оказывают положительное влияние на липидный спектр больных ХБП, не находящихся на диализе, особенно при их длительном применении. У пациентов на диализе статины имели меньшую эффективность [7]. Мета-анализ [8] 12 РКИ (n=42426) был проведен для оценки влияния терапии статинами на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с легкой или умеренной ХБП. Пациенты с терминальной ХБП не включались в этот мета-анализ. У больных ХБП терапия статинами привела к 24% снижению риска ССЗ, 21% — риска общей смертности, 34% — риска инфаркта миокарда, к 30% — риска инсульта и к 17% — риска сердечно-сосудистой смертности. Отмечено, что уровень креатинина  $\geq 1,5$  мг/дл, СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие ССЗ служат предикторами сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, и следует обращать внимание на данные параметры при назначении статинов [8].

Мета-анализ 20 клинических испытаний (n=6452) пациентов с ХБП продемонстрировал, что статины могут оказывать значительное нефропротективное действие у пациентов с ХБП в зависимости от длительности лечения, но только у “недиализных” больных [9].

В другом мета-анализе было проанализировано 11 РКИ с участием 21295 пациентов с ХБП, в т.ч. 6857 пациентов на диализе. Доказано, что

у пациентов с ХБП без диализа лечение статинами привело к снижению общей смертности на 34% ( $p < 0,0001$ ), сердечно-сосудистой смертности на 31% ( $p = 0,0012$ ), сердечно-сосудистых событий на 45% ( $p = 0,0001$ ) и инсульта на 34% ( $p = 0,0022$ ). У пациентов, находящихся на диализе, лечение статинами не оказывало влияния на общую смертность и развитие инсульта, но приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности на 21% ( $p < 0,05$ ) и к снижению сердечно-сосудистых событий на 19% ( $p < 0,05$ ) [10].

Согласно рекомендациям KDIGO (2013) следует применять статины у пациентов  $> 50$  лет с расчетной СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, не находящихся на гемодиализе или после трансплантации почки. У пациентов 18-49 лет с ХБП, без диализа и трансплантации почек, статины назначаются при наличии  $\geq 1$  факторов: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, предшествующий ишемический инсульт или наличие  $> 10\%$  10-летнего риска смерти от ишемической болезни сердца или развитие нефатального инфаркта миокарда. Не следует начинать статинотерапию у пациентов, которым планируется проведение диализа, но можно продолжать терапию статинами у “гемодиализных” пациентов, если они ее получали ранее. Данные рекомендации предполагают лечение статинами у взрослых реципиентов почечного трансплантата [11].

Таким образом, эффективность статинов при ХБП обусловлена значимым уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, снижением общей смертности. Следует отметить, что в большинство исследований не включались больные со значимым снижением функции почек. Данные по применению статинов у больных на гемодиализе неоднозначны и требуют уточнения. В частности, исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) показало плохое прогностическое значение низкого уровня холестерина у больных диабетической нефропатией, получающих гемодиализ в течение 4 лет [12].

Однако все же было продемонстрировано незначительное снижение относительного риска сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта. Необходимы дополнительные исследования с учетом высокого воспалительного и низкого пищевого статуса таких больных. Следует помнить, что важным и не модифицируемым статинами фактором смертности диализных больных могут быть нарушения сердечного ритма [13].

### **Механизмы действия статинов при ХБП**

Применение статинов при ХБП обусловлено замедлением на их фоне процессов атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. Благоприятное воздействие статинов в предотвращении развития почечной дисфункции, по-видимому, не зависит от их гиполлипидемического эффекта [14]. Нефропротективные

Таблица 1

## Стадии ХБП [3, 11]

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений
1	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90	Небольшой
2	Повреждение почек с начальным снижением СКФ	60-89	Умеренный
3А	Умеренное снижение СКФ	45-59	Умеренный
3Б	Существенное снижение СКФ	30-44	Высокий
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Очень высокий
5 (5Д)	Терминальная почечная недостаточность	<15 или начало заместительной почечной терапии	Очень высокий

Таблица 2

## Коррекция доз статинов при ХБП (по руководству KDOQI, с изменениями) [11]

Препарат	СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Примечания
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	-
Розувастатин	Нет	5-10 мг	5-10 мг	Начать с 5 мг/сут. для СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , максимальная доза 10 мг
Симвастатин	Нет	Нет	5 мг	Начать с 5 мг/сут. для СКФ <10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>

свойства статинов объясняются плейотропными эффектами: положительное влияние на функцию эндотелия, сосудорасширяющее, антиишемическое и антитромбогенное действия, антипролиферативные, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства. Статины уменьшают накопление липидов в ткани почек, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза, обладают антипротеинурическим действием [15]. Эффективность терапии статинами в снижении патологической альбуминурии связывают с уменьшением эндотелиальной дисфункции [16].

Казалось бы, целесообразность применения статинов при ХБП не вызывает сомнений. С другой стороны, по данным доклинических исследований, дозы статинов, превышающие терапевтические, действительно могут вызвать перерождение почечных канальцев [17]. В клинической практике частота выявления почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, низкая, и составляет 0,5 случая на 1 млн. назначений.

При использовании всех известных статинов достаточно редко регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Необходимо помнить, что пациенты, принимающие статины, имеют независимые предпосылки к появлению протеинурии, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст и пр. Использование терапевтических доз статинов обычно не сопровождается развитием выраженной протеинурии. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы нарушает

рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии. При исследовании мочевого осадка методом электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [18].

Убедительно доказано, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. Для большинства пациентов с 1-2 стадиями ХБП применение статинов достаточно безопасно. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы (таблица 2).

Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) <2,5 ммоль/л для больных ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и <1,8 ммоль/л для больных ХБП со СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [19].

Примечательно, что Национальные рекомендации по ХБП и рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) предлагают применять розувастатин в малых и средних дозах при выраженном снижении СКФ. В то время как, противопоказанием для назначения розувастатина служат тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). В этой связи актуальна проблема выбора конкретного статина при ХБП.

### “Битва титанов”: аторвастатин или розувастатин у больных ХБП

ХБП не являются противопоказанием для назначения статинов. При наличии ХБП до начала терапии статинами оправдана оценка состояния функции почек, а затем и регулярное мониторирование уровня креатинина и СКФ, позволяющее подобрать наиболее безопасный вариант статинотерапии.

Учитывая, что пациенты с ХБП относятся к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений показано применение “мощных” статинов. Аторвастатин (оригинальный препарат — Липримар®) и розувастатин являются лидерами по липид-снижающему эффекту, и широко применяются в клинической практике. Добиться 50% снижения ЛНП, что и требуется у пациентов очень высокого риска, возможно при применении 40–80 мг/сут. аторвастатина или 20–40 мг/сут. розувастатина [20]. Наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз. Причем коррекция дозы аторвастатина даже при выраженном снижении СКФ не требуется. Аторвастатин — единственный статин, разрешенный к применению у пациентов с финальными стадиями ХБП. Дозу розувастатина необходимо уменьшать до 5–10 мг/сут., начиная с 3 стадии ХБП (таблица 2). Следует подчеркнуть, что клиренс креатинина <30 мл/мин служит противопоказанием к применению розувастатина, и ограничивает прием этого статина у пациентов с выраженным снижением СКФ.

Важным аспектом при выборе статина служит повышение риска острой почечной недостаточности вследствие развития рабдомиолиза при применении высоких доз препаратов. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной.

Полипрагмазия у пациентов с ХБП и ССЗ заставляет практикующих врачей помнить о возможных лекарственных взаимодействиях. Статины, метаболизирующиеся через систему цитохрома печени P450 3A4 (CYP3A4): симвастатин, ловастатин, аторвастатин, требуют осторожности при одновременном приеме препаратов, которые подавляют CYP3A4 — ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты. В результате повышается концентрация статина в крови, и риск миопатии увеличивается пропорционально дозе препарата. Розувастатин метаболизируется через другой цитохром CYP2C9, и поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. С другой стороны розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

В случае необходимости комбинирования статинов с другими препаратами следует учесть влияние на специфические изоферменты цитохрома P450 или транспортные белки и снизить таким образом риск лекарственных взаимодействий.

Интересны данные исследования [21], в котором 36 пациентов с ХБП с гипертонией и дислипидемией получали в течение 6 мес. комбинацию амлодипина в дозе 5 мг/сут. и аторвастатина в дозе 10 мг/сут. Всем пациентам проводилась неинвазивная оценка функции эндотелия и вазомоторной активности кровеносных сосудов при помощи ультразвуковой доплерографии плечевой артерии. Отмечалось исходное снижение вазомоторной активности сосудов до 2,4%. Выраженность ухудшения вазомоторной активности сосудов коррелировала с тяжестью протеинурии. Через 6 мес. терапии отмечено улучшение показателей липидного профиля, снижения уровня ХС, триглицеридов и ЛНП. Вазомоторная активность повысилась до 2,7% ( $p < 0,05$ ). Побочных явлений не отмечалось. Субанализ группы пациентов с максимальным снижением общего ХС показал значимое снижение протеинурии — с  $1,25 \pm 0,28$  до  $1,12 \pm 0,24$  г/гКр ( $p < 0,05$ ) и уровня С-реактивного белка — с  $1,0 \pm 0,2$  до  $0,7 \pm 0,1$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Такие результаты свидетельствуют о положительном влиянии аторвастатина на эндотелиальную функцию, вазомоторную активность сосудов, а также липидный профиль у пациентов с ХБП. Объяснением могут служить плейотропные эффекты аторвастатина: мощное противовоспалительное и антиокислительное действие, улучшение вазомоторной активности за счет увеличения биодоступности оксида азота, ремоделирования сосудов путем повышения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Также статины, в т.ч. применяемый в работе аторвастатин, снижают канальцевую (тубулярную) протеинурию, в итоге повышается способность проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки. На фоне применения статинов улучшается состояние поврежденных подоцитов, тем самым уменьшается гломерулярная потеря белка. Для значимого сокращения протеинурии при помощи статинов, снижение клубочковой потери белка должно быть более выраженной, чем реабсорбция белка в проксимальных канальцах почек [21].

Необходимо подчеркнуть, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от розувастатина (10%), чем можно объяснить как его хорошую переносимость, так и служить дополнительным аргументом в пользу применения аторвастатина у больных с патологией почек.

Таким образом, своеобразная “битва титанов” — аторвастатина и розувастатина в отношении применения у больных ХБП, не завершена. Создается впечатление о преимуществах именно аторвастатина при ХБП. Позиционирование аторвастатина как “почечного” статина закреплено в Британских клинических рекоменда-

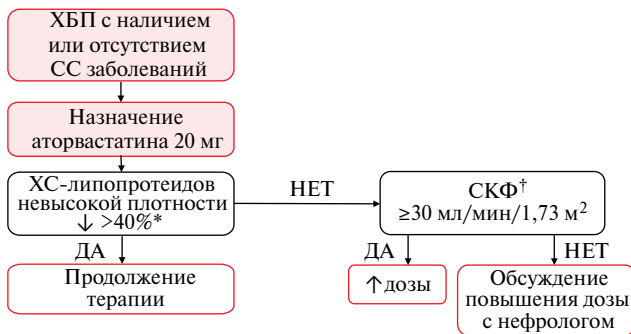


Рис. 1 Клинические рекомендации по ведению пациентов с хронической болезнью почек.

Примечание: \* — без динамического контроля лечения. † — СКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации. Пациенты, получающие заместительную терапию исключены из рекомендаций.

циях по коррекции липидного обмена NICE Guidelines (National Institute for Health and Care Excellence), 2014. В разделе NICE-рекомендаций по ведению пациентов с ХБП алгоритм построен на исходном назначении стартовой дозы аторвастатина — 20 мг/сут. При СКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно рассмотреть возможность повышения дозы аторвастатина (рисунок 1) [22]. Напомним, что рекомендации NICE основаны на данных систематических обзоров существующей доказательной базы с учетом экономической эффективности терапии. В итоге, преимущество аторвастатина при ХБП объясняется

в т.ч. и фармакоэкономической выгодой. При этом следует отметить, что большая часть доказательной базы была получена в первую очередь на оригинальном препарате Липримар®, поскольку до 2012г дженерики аторвастатина не были доступны в Великобритании.

## Заключение

Высокая распространенность ХБП и одновременный повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений заставляют внимательнее относиться к липид-снижающей терапии у данной категории больных. Основными гиполипидемическими препаратами при ХБП служат статины, обладающие выраженным антигиперлипидемическим, умеренным антипротеинурическим, антипролиферативным, вазопротективным действиями. Применение статинов у больных ХБП относительно безопасно и эффективно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений практически для всех категорий больных, за исключением диализных больных. Применение статинов у больных 1-2 стадии ХБП не регламентирует особый подход, но при выраженной стадии ХБП необходимо уменьшение дозы. При низкой СКФ целесообразно применение аторвастатина, который не требует коррекции дозы. Аторвастатин имеет “непочечный” путь выведения, практически не экскретируется почками и выгоден с фармакоэкономических позиций при лечении пациентов с ХБП.

## Литература

- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339-52.
- Shvetsov MYu, Bobkova IN, Colin IB, Kamyshov ES. Current principles of diagnostics and treatment of chronic kidney disease: manual for doctors. Ed. Shilov EM, Saratov, 2011. Russian (Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Под ред. Шилов Е.М. Саратов 2011).
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. The national recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment. 2012; 4-6. Russian (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. 2012; 4-6).
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*.2011; 217: 3-46.
- Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108(17): 2154-69.
- Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 997-9.
- Nikolic D, Nikfar S, Salari P, et al. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 435-51.
- Zhang X, Xiang C, Zhou Y, et al. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014, 14:19.
- Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013; 168: 5437-47.
- Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72: 35-44.
- Tonelli M, Wanner C, for the Kidney Disease Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2013.
- Weiner MG, Xie D, Tannen RL. Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new method to address unmeasured confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(7): 661-70.
- Kolina I.B. Statins in chronic kidney disease: safety application. *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology. Special issue* 2012: 16-21). Russian (Коллина И.Б. Статины при хронической болезни почек: безопасность применения. Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. Спецвыпуск 2012: 16-21).
- Sukhija R, Bursac Z, Kakar P, et al. Effect of statins on the development of renal dysfunction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 975-9.
- Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 529-38.
- Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-Analysis: The Effect of Statins on Albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
- Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2502-3.
- Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WCh. An Assessment of Statin Safety by Nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 82C-5.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and Women Heart: The National Coalition for Women with Heart Disease. *JACC* 2013; 1-85.
- Takenaka T, Takane H, Kikuta T, et al. Statin Improves Flow-Mediated Vasodilation in Chronic Kidney Diseases. *International J Hypertens* 12/2013; 2013:876865. DOI:10.1155/2013/876865.
- National Institute for Health and Care Excellence Lipid modification July 2014. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>.



## Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника

Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Одними из чрезвычайно распространенных модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска являются нарушения углеводного и липидного обмена. За последние годы были обнаружены новые механизмы их развития. В представленной обзорной статье освещены современные представления о взаимосвязи состояния микробиоты кишечника с нарушениями углеводного и липидного обмена. Приведены сведения о влиянии пробиотиков на углеводный и липидный обмен. Представлены результаты исследований последнего десятилетия.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, углеводный обмен, липидный профиль, пробиотики, липополисахарид.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 83–86  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 03/08-2015

### Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part III. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota

Tkacheva O. N., Kashtanova D. A., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Of the main significantly prevalent modifiable risk factors of cardiovascular risk are carbohydrate and lipid metabolism disorders. Recent years have shown some findings of the mechanisms. The current review highlights contemporary understanding of the link of gut microbiota with carbohydrate and lipid metabolism disorders. The data provided on the influence of probiotics on carbohydrate and lipid

metabolism. The data of last decade is covered.

**Key words:** gut microbiota, carbohydrate metabolism, lipid profile, probiotics, lipopolysaccharide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 83–86  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

#### Информация о предыдущей публикации:

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть I. Микробиота кишечника, возраст и пол

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92-95

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть II. Микробиота кишечника и ожирение

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 83-86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — микробиота кишечника, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ЭКБС — эндоканнабиноидная система, SAA — serum amyloid A, сывороточный амилоидный белок А, TLR4 — Toll-like receptors 4, Toll-подобные рецепторы 4 типа.

#### Введение

Одними из ключевых модифицируемых факторов риска в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения липидного и углеводного обмена. Эти нарушения тесно ассоциированы с состоянием микробиоты кишечника (МК), что было подтверждено иссле-

дованиями последних лет. Оказалось, что МК может оказывать влияние на хроническое вялотекущее воспаление, являющееся связующим звеном в развитии метаболических нарушений, сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца и других патологий. Предметом современных исследований все чаще становятся пре- и про-

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

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, заместитель директора по научной и лечебной работе, Каштанова Д. А.\* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

биотики и их влияние на организм человека. Было подтверждено положительное воздействие их на углеводный и липидный обмены; активно ведутся разработки и поиски наиболее “благоприятных” штаммов.

#### Липидный профиль и МК

При исследовании состава МК в зависимости от липидного профиля результаты исследований различаются. Результаты, полученные *in vivo*, показали, что изменения уровней липидов крови связаны с составом МК. В исследовании [1] при кормлении мышей пищей, насыщенной жирами, разнообразие микрофлоры сильно снижалось, снижалось также содержание бактерий филума *Bacteroidetes*, а филума *Firmicutes* — увеличивалось, что было ассоциировано с повышением уровней липопротеинов низкой плотности (ЛНП), холестерина, триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛВП). После введения в рацион *Lactobacillus rhamnosus* уровни бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* восстанавливались. Наблюдалась прямая зависимость между уровнем *Ruminococcus* класса *Clostridium cluster XIVa* и триглицеридами крови, что нашло подтверждение в других исследованиях [2], а также бактерий *Dorea* и общим холестерином и ЛНП, *Enterococcus* и ЛВП. А *Butyrivibrio*, как выяснилось, находится в обратной корреляционной связи с ЛВП и общим холестерином. На мышках было показано также, что добавление в корм пробиотиков, содержащих лактобактерии, продуцирующие экзополисахарид, улучшают липидный метаболизм, снижают до 50% общий холестерин и улучшают состояние МК [3].

Проведенные на людях исследования по выявлению взаимного влияния липидного профиля и состояния МК немногочисленные, отдельные работы показывают взаимосвязь состава МК с уровнем липопротеинов, например, по данным работы на китайской популяции, концентрация *Bifidobacterium longum* прямо коррелирует с уровнем ЛВП [4].

#### Пробиотики и липидный спектр

Существует ряд исследований с участием людей, посвященных действию пробиотиков на липидный профиль. В целом, большинство из них свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на липидный спектр. Например, при потреблении йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum* в течение 21 нед. отмечено повышение уровня ЛВП [5]. Исследование, проведенное на пациентах в 2014г, показало, что использование популярного американского пробиотика, включающего бактерии восьми родов — *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* — вызывает

повышение содержания в МК лакто-, бифидобактерий и ассоциировано со снижением уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛНП, и повышением ЛВП [6].

С другой стороны, опубликованы несколько исследований, не подтвердивших положительное влияние пробиотиков. В некоторых исследованиях не было отмечено влияние на холестерин *Lactobacillus rhamnosus* или *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus acidophilus* [7, 8]. Возможно, такие разные наблюдения связаны со штаммами пробиотиков, дозой или длительностью применения. Было обнаружено, что снижение уровня холестерина возможно при использовании пробиотиков, содержащих ген гидролазы желчных кислот (BSH — bile salt hydrolase gene). Пробиотики, не содержащие этих генов, не оказывают влияния на липидный профиль [9, 10]. Есть предположение, что некоторые пробиотики снижают всасывание холестерина в кишечнике [11]. Вероятно, дислипидемия можно в некоторой степени корректировать путем воздействия на МК; для внедрения таких методов в реальную практику необходимо проведение более масштабных работ, а также определение конкретных штаммов бактерий для воздействия на липидный спектр.

#### МК и превращение ЛВП из антиатерогенных в проатерогенные

Состояние МК не только ассоциировано с липидограммой крови, но также может влиять на ЛВП и превращать их в проатерогенные через индукцию неспецифического воспаления. Одним из механизмов может быть повышение в крови сывороточного амилоидного белка (SAA). SAA — медиатор воспаления. Синтез его приводит к снижению в крови содержания холестерина ЛВП и апо-липопротеинов А-1. При связывании SAA с ЛВП увеличивается захват холестерина из ЛВП макрофагами, таким образом, взаимодействие ЛВП с SAA приводит к утрате антиатерогенных свойств и превращению в проатерогенные [12, 13]. Аналогично другим маркерам воспаления, синтез SAA связан с состоянием МК. Показано на мышках, что экспрессия SAA существенно выше в жировой ткани и толстой кишке у диких мышей в сравнении со стерильными особями. Выявлено, что SAA частично регулируется через сигнальные пути Toll-подобных рецепторов 4 типа (TLR4), лигандами которых является липополисахарид грамотрицательных бактерий, пептидогликан, липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий и другие компоненты бактерий. Клеточными источниками SAA служат эпителиальные клетки и макрофаги толстой кишки. Эпителиальная экспрессия SAA может быть ответом на связывание липополисахарида грамотрицательных бактерий и других компонентов бактериальных клеток с TLR [14].

### Метаболизм глюкозы и МК

Несмотря на стремительный рост исследований и находки новых звеньев патогенеза нарушенного углеводного обмена, такие патологии, как СД, предиабет, инсулинорезистентность остаются одними из самых часто встречающихся; распространенность их ежегодно растет. Известно, что углеводный обмен также связан с состоянием МК. Одни из более обширных исследований, посвященных связи СД-2 и МК, были выполнены в Китае [15] и Швеции [16]. В обоих исследованиях было показано снижение у пациентов с СД-2 бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*. В более ранних работах обсуждалось повышение соотношения больших филумов *Firmicutes/Bacteroidetes* [17, 18], однако ни в Китае, ни в Швеции эти данные не были подтверждены; в этих масштабных исследованиях не подтвердилась взаимосвязь снижения разнообразия МК с развитием СД-2. В исследовании, проведенном в Китае, было показано увеличение представленности *Escherichia coli* (филум *Proteobacteria*) при наличии СД-2; эта взаимосвязь подтверждалась в исследовании Larsen N, et al.

Отдельную роль во взаимосвязи МК кишечника и нарушений углеводного обмена играет хроническое неспецифическое воспаление. Известно, что МК может как индуцировать, так и подавлять вялотекущее воспаление. Одним из наиболее известных и изученных механизмов индукции воспаления МК является эндотоксемия. Специфические к бактериальным компонентам TLR4 находятся в большом количестве в жировой ткани, на мембране моноцитов, макрофагов, миелоидных, эндотелиальных, тучных клеток, клеток эпителия кишечника, в связи с чем компоненты бактерий могут влиять на различные органы и ткани. Сигнал, передающийся в клетку через TLR4, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др. Все это способствует развитию воспаления, стеатоза, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и нарушению метаболизма глюкозы [20].

Среди прочих метаболитов, продуцируемых бактериями, особенный интерес вызывают КЦЖК, которые продуцируются бактериями из полисахаридов и других макронутриентов. Они модулируют действие некоторых гормонов, циркулирующих в крови и участвующих в метаболизме глюкозы, таких как глюкагон-подобный пептид или грелин. КЦЖК, связываясь с сопряженными с G-белками рецепторами (GPCRs, G-protein-coupled receptors) могут подавлять хроническое неспецифическое воспаление [21, 22]. К сожалению, сами механизмы влияния мало изучены, однако существуют некоторые исследования, доказывающие активацию

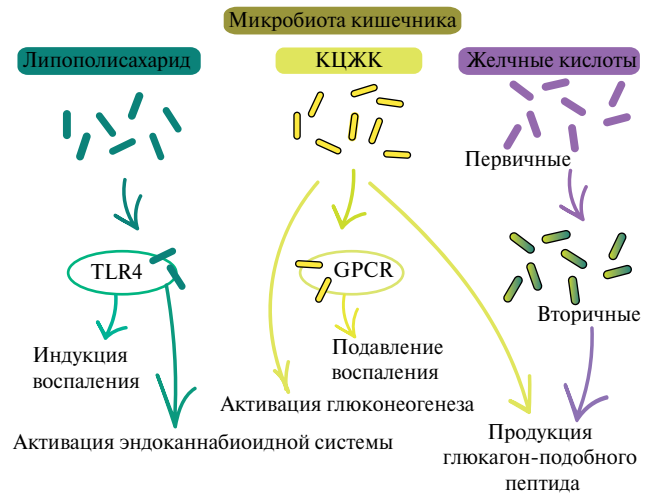


Рис. 1 Микробиота и метаболизм глюкозы.

КЦЖК глюконеогенеза в кишечнике цАМФ-зависимым путем [23].

Предполагают, что в процессы регуляции углеводного обмена могут быть вовлечены желчные кислоты. Первичные желчные кислоты синтезируются в печени и в составе желчи поступают в кишечник, часть из них трансформируются во вторичные желчные кислоты. Вторичные желчные кислоты активируют секрецию глюкагон-подобного пептида L-клетками кишечника [24].

Взаимодействие слизистого слоя кишечника и МК связано с метаболическими нарушениями. Нарушение состава МК сопровождается повреждением белков “tight-junction” — белков плотных контактов (зонулина и окклюдина), влияющих на эффективность барьерной функции кишечного эпителия. Устранение изменений микробиоты кишечника после применения антибиотиков или пробиотиков ведет к улучшению целостности кишечного барьера, уменьшению метаболической эндотоксемии и инсулинорезистентности [25, 26]. Было показано, что количество *Akkermansia muciniphila*, муцин-расщепляющей бактерии, отрицательно коррелирует с массой тела, развитием ожирения и СД-2. Ежедневное потребление пробиотика, содержащего *Akkermansia muciniphila* в течение 4 нед. у мышей с ожирением приводило к восстановлению слизистого слоя, снижению веса, уменьшению эндотоксемии и улучшению метаболизма глюкозы [27].

Еще одним фактором, связывающим изменение состава микробиоты кишечника, повышение проницаемости эпителия кишечника и эндотоксемию считают изменение активности эндоканнабиноидной системы (ЭКБС) — физиологической системы, которая играет ключевую роль в метаболизме липидов, глюкозы, и жировой ткани. ЭКБС — система восстановления после стресса, большую часть времени она неактивна. ЭКБС временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исход-

ное состояние гомеостаз организма, участвует в регуляции эндокринной системы, артериального давления, стимулирует аппетит. Чрезмерная ее активация ведет к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, дислипидемии [28], а также к снижению синтеза белков “tight-junction” [29, 30]. Было обнаружено, что липополисахарид грамотрицательных бактерий может активировать ЭКБС путем повышения экспрессии каннабиоидных рецепторов I типа (СВ1-R, cannabinoid receptor type 1) и образования липидов самой ЭКБС [25, 26, 29]. Таким образом, МК и метаболизм глюкозы связаны посредством различных механизмов (рисун-

ок 1), и, вероятно, многие еще остаются неизвестными.

## Заключение

В регуляцию метаболизма глюкозы и липидов вовлечена МК. В последние годы эта тема активно изучается, выявляются все новые механизмы и взаимосвязи. Появляются все более доступные методы определения не только видового состава МК, но и метаболитов микробов, т.е. определения функционального ее состояния. Вероятно, воздействие на МК может стать новым подходом в коррекции различных метаболических нарушений.

## Литература

- Chen D, Yang Z, Chen X, et al., The effect of *Lactobacillus rhamnosus* hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern Med* 2014. 14: 386.
- Lahti L, Salonen A, Kekkonen RA, et al. Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data. *Peer J* 2013; 1: e32.
- London LE, Kumar AH, Wall R, et al. Exopolysaccharide-producing probiotic *Lactobacilli* reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in ApoE-deficient mice. *J Nutr* 2014; 144(12): 1956-62.
- Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.12232/full>
- Kiessling, G, Schneider J, Jahreis G Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 2002. 56(9): 843-9.
- Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, et al. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/348959/ref/>.
- Hatakka K, Mutanen M, Holma R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(4): 441-7.
- Lewis SJ, Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(6): 776-80.
- Kumar R, Rajkumar H, Kumar M, et al. Molecular cloning, characterization and heterologous expression of bile salt hydrolase (Bsh) from *Lactobacillus fermentum* NCD0394. *Mol Biol Rep* 2013; 40(8): 5057-66.
- Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/902917/>.
- Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition* 2013; 29(3): 574-9.
- Tsun JG, Shiu SW, Wong Y, et al. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 405-10.
- Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Rheumatoid arthritis as the main etiological factor of amyloidosis. *Klinicheskaia gerontologija* 2009; 15 (2): 14-20. Russian (Саркисова И. А., Рамеев В. В., Козловская Л. В. Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза. *Клиническая геронтология* 2009; 15 (2): 14-20).
- Reigstad CS, Lunden GO, Felin J, et al. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS One* 2009; 4(6): e5842.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418): 55-60.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498(7452): 99-103.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444(7122): 1027-31.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5(2): e9085.
- Fitzgerald KA, Rowe DC, Golenbock DT. Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex. *Microbes Infect* 2004; 6(15): 1361-7.
- Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35(1): 9-16.
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61(2): 364-71.
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014; 156(1-2): 84-96.
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10(3): 167-77.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83.
- Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(22): 9066-71.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(9): 771-84.
- Muccioli GG. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today* 2010; 15(11-12): 474-83.
- Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol* 2011; 2: 149.



# Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний

Горшков А. Ю., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) представляет собой высокоорганизованную протективную структуру сосудистого русла. Повреждение ЭГК является одним из первых патогенетических механизмов развития различных патологий, и в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящей статье представлены данные о строении, функционировании ЭГК в норме и патологии, а также о возможности использования ЭГК в качестве потенциального сосудистого биомаркера, терапевтической мишени.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 87–92  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-87-92>

Поступила 29/09-2015

Принята к публикации 06/10-2015

## Endothelial glycocalyx — potential vascular biomarker: diagnostic and therapeutic target in cardiovascular diseases

Gorshkov A. Yu., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Endothelium glycocalyx (EG) is a highly organized protecting complex of the vessels. Damage of EG is one of the first pathogenetic mechanisms of a range of pathologies onset, and primarily cardiovascular diseases. Current paper focuses on the structure, functioning of EG normally and in pathology, and on the possibility to apply EG as potential vascular biomarker, target for therapy.

**Key words:** endothelium dysfunction, endothelium glycocalyx, side stream dark field imaging, cardiovascular diseases, diagnostics, treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 87–92  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-87-92>

кДа — килоДальтон, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ПОП — пограничная область перфузии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭГК — эндотелиальный гликокаликс, ЭК — эндотелиальные клетки.

## Введение

Болезни системы кровообращения служат основными причинами инвалидизации и смертности во всем мире, от которых ежегодно умирает ~17,5 млн человек [1].

В РФ структура смертности не отличается от мировой: наиболее значимой причиной смерти также являются болезни системы кровообращения — 56,8% всех смертей [2].

Важнейшим условием снижения сердечно-сосудистой смертности в стране является проведение активной кардиоваскулярной профилактики, признанной в настоящее время приоритетным элементом медицинской помощи [3].

Основные задачи профилактических мероприятий — выявление факторов риска, оценка степени суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и его снижение у лиц с повышенным риском и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также сохранение низкого риска у лиц с небольшой вероятностью развития заболевания [3].

В настоящее время, благодаря разработке и совершенствованию диагностических методов, продолжается поиск новых субклинических маркеров повышенного риска ССЗ, что позволит более интенсивно проводить профилактические мероприятия.

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК), располагающийся на границе взаимодействия кровотока

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

Тел.: +7 (916) 310-91-84;

e-mail: AGorshkov@gnicpm.ru

[Горшков А. Ю.\* — аспирант, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

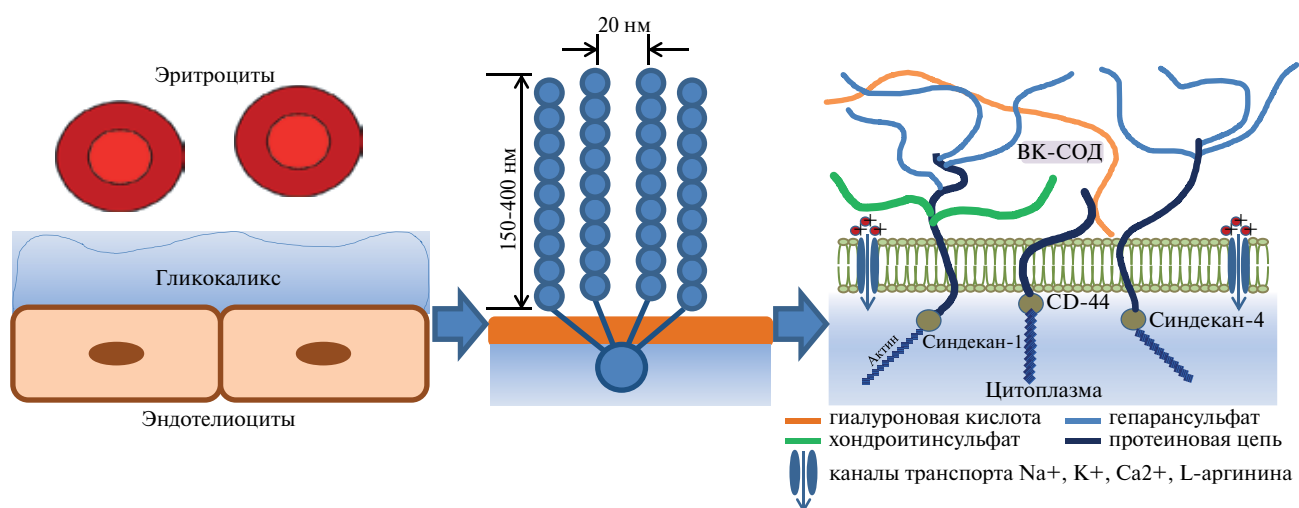


Рис. 1 Схематическое представление ЭГК и его основных компонентов.  
Примечание: VK-SOD — внеклеточная супероксиддисмутаза.

и эндотелия, а также выполняющий ряд важнейших функций в физиологических и патологических условиях, оправданно может претендовать на эту роль.

#### Визуализация, состав и строение ЭГК

Взаимодействие между кровью и эндотелием уже более века привлекает к себе внимание исследователей и получило повышенный интерес с прогрессированием достижений в области биохимии и микроскопии. В настоящее время установлено, что ЭГК является высокоорганизованной пространственной полианионной сетью с суммарным отрицательным зарядом, основные компоненты которой — мембранные гликопротеины, протеоглики, глюкозаминогликаны и ассоциированные с ними белки плазмы [4].

Глюкозаминогликаны — линейные полидисперсные полисахариды, характеризуются повторяющимися блоками дисахаридов [5]. Определенные комбинации дисахаридов образуют различные типы глюкозаминогликанов, таких как гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота/гиалуронат [6]. Известно, что глюкозаминогликаны участвуют во множестве как физиологических: передача клеточного сигнала, эмбри- и ангиогенез, регуляция коагуляции крови, так и патологических процессов: развитие и метастазирование опухоли [7].

Линейные полимерные цепи глюкозаминогликанов, ковалентно связываясь с белковыми каркасными молекулами эндотелиальных клеток (ЭК), образуют протеоглики — синдеканы и глипиканы [5]. Основными задачами этих протеогликанов являются передача сигнала из внеклеточного окружения в клетку, везикулярный транспорт. Другим важным компонентом ЭГК являются гликопротеины, представляющие собой мембранные белки, к ядру которых присоединены короткие разветвленные олигосахариды. К основным гликопротеинам, являющимся важнейшими рецепторами клеточной поверхности ЭК, относятся селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов [4].

В пионерском исследовании ультраструктурной организации ЭГК Squire JM, et al, 2001г, используя преобразование Фурье изображений, полученных при электронной микроскопии, впервые показали, что компоненты ЭГК образуют квазипериодическую трехмерную сеть, связанную с нижележащим актином цитоскелета [8]. Позднее, моделирование ультраструктуры ЭГК позволило ученым прогнозировать влияние кровотока на ЭГК и подлежащий кортикальный скелет, механизм осмотического потока через ЭГК и его коэффициент отражения [9]. Сложность структуры ЭГК дополняет ее динамичность: непрерывные процессы разрушения и образования его компонентов (рисунок 1).

Прошло практически 50 лет с момента первой визуализации ЭГК. В 1966г Luft JH, используя электронную микроскопию и рутений красный в качестве красителя при подготовке препарата слизистой кишечника крысы, обнаружил тонкий слой (~20 нм) на внутренней поверхности капиллярной стенки [10]. Долгое время методики приготовления (окрашивания) препаратов скрывали от исследователей истинные значения ЭГК, т.к. способствовали дегидратации и деструкции ЭГК. В дальнейшем использование новых методов окрашивания позволило выявить толщину ЭГК от 50-100 нм в фенестрированных капиллярах кишечника крысы [11] и до 200-500 нм в миокардиальных капиллярах крысы [12].

В 1996г Vink H, et al., путем микроскопии капилляров кремастерной мышцы хомяка, визуализировали ЭГК *in vivo*, толщина которого по расчетным данным составила 400-500 нм. Ограничением использованной методики является отсутствие прямой визуализации ЭГК, так ЭГК в данном случае определяется как “зона исключения” или “разрыв”, между протекающими эритроцитами и эндотелием.

Актуальным остается вопрос прижизненной оценки ЭГК у человека неинвазивными методами с высокой воспроизводимостью. В настоящее время проводится ряд исследований состояния ЭГК, метод

оценки которого основан на принципе темнопольной микроскопии, оценивающий глубину проникновения эритроцитов в ЭГК сублингвальной локализации.

#### Функции ЭГК

Сложный биохимический состав, структура, а также локализация ЭГК, обуславливают широкий спектр функций ЭГК как в норме, так в патологии.

**Регуляция сосудистой проницаемости.** Расположенный на границе непосредственного взаимодействия сосудистого эндотелия и циркулирующей крови, ЭГК является важным фактором, определяющим сосудистую проницаемость [13].

В норме ЭГК проницаем для низкомолекулярных соединений (вода, ионы), в то время как для макромолекул демонстрирует селективную проницаемость, зависящую от нескольких факторов: молекулярный размер соединения, его заряд и строение [14]. В опытах с использованием конфокальной микроскопии артерий брыжейки крыс было показано, что флуоресцентно меченые декстраны с молекулярной массой 4,4 кДа (килоДальтон) быстрее проникают через ЭГК по направлению к стенке артерии, чем декстраны с массой 50,7 кДа. Тогда как для декстранов с массой 148 кДа ЭГК оставался непроницаем [14]. Однако на проницаемость ЭГК влияют не только характеристики транспортируемого вещества, но и функциональное состояние самого ЭГК. Экспериментально было показано, что толщина и уровень заряда ЭГК определяют проницаемость альбумина при изменении напряжения сдвига в культуре клеток [15], флуоресцентно меченых декстранов в артериях брыжейки крыс [16]. Установлено, что ферментативное (гепариназой) разрушение компонентов ЭГК [12], а также повреждение ЭГК вследствие ишемии [17], гипоксии [18], воздействия окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [19], способствуют потере его барьерной функции, увеличению проницаемости и вследствие этого развитию тканевого отека.

Открытие и изучение ЭГК определило необходимость пересмотра принципов фильтрации жидкости из капиллярного кровотока в интерстиций и обратно, постулированных Старлингом в 1896г. К настоящему времени гипотезы, согласно которым ЭГК (ранее не предусмотренный в концепции Старлинга) непосредственно определяет фильтрационные процессы в сосудистом русле через создание градиентов гидростатического и онкотического давления [20], подтверждены в экспериментах на животных [21], что указывает на важность и неотъемлемость ЭГК в регуляции сосудистой проницаемости.

#### Регуляция взаимодействия эндотелия и клеток крови.

Помимо регуляции сосудистой проницаемости для циркулирующих молекул кровотока, ЭГК определяет взаимодействие ЭК и клеток крови. ЭГК, имея ворсинчатое строение, участвует в регуляции функционального диаметра капилляров, отталкивает эритроциты от люминальной поверхности ЭК, способствуя их даль-

нейшему продвижению по сосудистому руслу [22]. Подобным образом в физиологических условиях ЭГК ведет себя в отношении тромбоцитов, препятствуя их адгезии к сосудистой стенке, в то время как частичное разрушение ЭГК путем введения окисленных ЛНП [23] или нейраминидазой [24], способствует увеличению количества взаимодействий между сосудистой стенкой и тромбоцитами. Данные наблюдения не исключают активного участия ЭГК в инициации процесса первичной адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке в условиях патологии, например атеросклероза.

Роль ЭГК во взаимодействии лейкоцитов и стенки сосуда двойственна: с одной стороны в составе ЭГК представлены молекулы клеточной адгезии, такие как Р-селектин, ICAM-2 (молекула клеточной адгезии-2, inter-cellular adhesion molecule-2) и PECAM-1 (молекула адгезии тромбоцитов с эндотелием-1, platelet endothelial cell adhesion molecule-1); с другой стороны ЭГК снижает адгезию лейкоцитов, "скрывая" в своей толще молекулы адгезии, длина которых в несколько раз меньше толщины ЭГК [25]. Установлено, что расщепление боковых цепей гепарансульфата воздействием гепариназы дозозависимым образом увеличивает адгезию лейкоцитов к ЭК, в то время как внутривенное введение гепарансульфата и гепарина снижают роллинг и иммобилизацию лейкоцитов у стенки сосуда, путем восстановления толщины и заряда ЭГК [26]. Окисленные ЛНП и TNF $\alpha$  (фактор некроза опухолей  $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ) также индуцируют роллинг и адгезию лейкоцитов [26, 27].

Таким образом, в нормальных условиях компоненты интактного ЭГК представляют собой щит для молекул адгезии, препятствуя патологическим межклеточным взаимодействиям. Тогда как деградация ЭГК или реорганизация его структуры в более открытую сеть под воздействием ферментов, цитокинов, ишемии и реперфузии, способствуют развитию взаимодействий ЭГК и клеток крови.

**Восприятие и преобразование механических воздействий кровотока.** Эндотелий непрерывно подвергается воздействию различного типа механических сил, индуцированных потоком крови, например напряжением сдвига. Напряжение сдвига — сила, стремящаяся вызвать деформацию вещества путем сдвига вдоль плоскости, параллельной приложенному усилию [28]. Значительный вклад в изучение действия напряжения сдвига внесли работы отечественных физиологов, в которых было установлено, что напряжение сдвига регулирует морфологию и проницаемость эндотелиоцитов, определяет сосудистый тонус, а также органный и коллатеральный кровотока [29]. ЭГК защищает ЭК от напряжения-сдвига, участвует в генерации адаптивного клеточного ответа на воздействие кровотока, необходимого для поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Увеличение напряжения сдвига опосредованно через ЭГК увеличивает производство ЭК оксида азота, что в свою очередь

Таблица 1

## Физиологически активные вещества с ЭГК опосредованным механизмом действия

Молекула	Основная функция в сосудистом русле
Антитромбин III	Мощный инактиватор основных факторов свертывания крови, таких как тромбин, факторы IXa, Xa; активность усиливается гепарином или гепаран сульфатом
Кофактор гепарина II	Инактиватор (ингибитор) тромбина; активируется дерматансульфатом в ЭГК
ИПТФ	Антикоагулянт-белок, блокирующий активированные факторы VII и X
ЛПЛ	Фермент, участвующий в расщеплении ЛНП
ЛНП	Транспортируют холестерин и триглицериды в системе кровообращения
ФРЭС	Мощный стимулятор ангиогенеза, вырабатывающийся при гипоксии
ТФР $\beta 1/2$	Фактор роста, участвует во многих путях регуляции, включая дифференцировку гладкомышечных клеток, контроль реактивности и тонуса сосудов.
ФРФ (p)	Фактор роста (рецептор), участвующий в пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенезе
ВК-СОД	Внеклеточный блокатор активных форм кислорода
ИЛ 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, RANTES	Хемотаксис лейкоцитов в субэндотелиальное пространство; участвуют в краевом стоянии и выходе лейкоцитов из сосудов

Примечание: ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов, ТФР  $\beta 1/2$  — трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  или  $\beta 2$ , ФРЭС (p) — фактор роста фибробластов (рецептор), ВК-СОД — внеклеточная супероксиддисмутаза, ИЛ — интерлейкин, RANTES — Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, другое название хемокин CCL5.

(Адаптировано из Reitsma Sietze. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Eur J Physiol. 2007; 454(3): 345-59).

расширяет сосуды и снижает напряжение сдвига [30]. В то время как, патологические ответные реакции эндотелия на действие напряжения сдвига приводят к развитию сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, тромбоз, атеросклероз [31]. Подтверждением активного участия ЭГК в формировании эндотелиального ответа на напряжение сдвига является полное ингибирование продукции оксида азота в условиях воздействия напряжения сдвига при ферментативном удалении гепариназой гепарансульфата [32]. Помимо участия в инициации внутриклеточного сигнала, ЭГК также участвует в ремоделировании цитоскелета и межклеточных контактов ЭК в ответ на напряжение сдвига [4].

#### Регуляция микроокружения эндотелиальных клеток, вазопротективные свойства ЭГК

Ячеистая структура ЭГК, способствующая депонированию в своей структуре множества активных веществ, определяет роль ЭГК в регуляции микроокружения ЭК. Такая функция ЭГК реализуется несколькими способами: (1) Связывание рецепторов с соответствующими лигандами ЭГК способствует локализованному росту концентрации этих веществ, что, в свою очередь, определяет ответный сигнал или ферментативную модификацию. Примером этого является активное участие протеогликанов, в частности гепарансульфата, ЭГК в катаболизме липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), определяя рецептор-опосредованный транспорт ЛОНП в клетку [33]. (2) Связывание молекул плазмы с ЭГК способствует созданию локального градиента концентрации, который часто наблюдается при транскрипции генов клетки в процессе ее роста и дифференцировки [34]. (3) Аккумулируя в своей толще различные группы ферментов, а также их агонисты и ингибиторы, ЭГК осуществляет дополнительные защитные функции, способствующие

поддержанию сосудистого гомеостаза. ЭГК содержит целый ряд антикоагулянтных молекул: тромбомодулин, антитромбин III, ингибитор пути тканевого фактора, кофактор II гепарина, поддерживающие тромбоз-резистентность интактного эндотелия [35]. Ослабляя связывание цитокинов с рецепторами клеточной поверхности, ЭГК модулирует воспалительные реакции. Напротив, разрушение гепарансульфата ЭГК повышает чувствительность ЭК к активации цитокинами, с дальнейшим закономерным развитием дисфункции эндотелия [27]. Вазопротекторная роль ЭГК также реализуется в его способности депонировать антиокислители, например супероксиддисмутазы. Эти ферменты помимо снижения окислительного стресса — катализируют дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода, участвуют в поддержании биодоступности оксида азота, тем самым предотвращая эндотелиальную дисфункцию [36].

В таблице 1 представлен ряд молекул, функциональная активность которых зависит от их взаимодействия с ЭГК.

Таким образом, располагаясь непосредственно на границе взаимодействия кровотока и сосудистой стенки, выполняя широкий спектр адаптивных функций, ЭГК по праву можно назвать дирижером сосудистого гомеостаза.

Гипергликемия, гиперлипидемия, воспалительные агенты, активные формы кислорода, низкое напряжение сдвига — факторы, вызывающие повреждение ЭГК. При разрушении и модификации ЭГК теряет свои защитные свойства, что играет решающую роль в развитии ряда сосудистых патологий. В частности, считается, что дисфункция ЭГК артерий является первым этапом процесса атеротромбоза [37], клинические проявления которого остаются основной причиной смертности и инвалидизации пациентов [2].



**ЭГК — потенциальный сосудистый биомаркер, терапевтическая мишень**

Существующий разрыв между количеством предсказанных ССЗ с использованием различных шкал стратификации риска, сосудистых маркеров, и реально произошедших случаев ССЗ и их осложнений определяет необходимость поиска новых биомаркеров — дополнительного инструмента для стратификации ССР пациента на индивидуальном уровне [38]. Учитывая экономико-социальные последствия клинического течения и осложнений только атеротромбоза, использование ЭГК в качестве маркера развития ССЗ, а также возможной терапевтической мишени, представляется весьма актуальным.

Определение системного объема и толщины ЭГК рассматриваются рабочей группой периферического кровообращения Европейского общества кардиологов одними из методов определения эндотелиальной функции [39]. Инвазивный характер и трудоемкая подготовка для определения системного объема ЭГК лимитируют использование этого метода для оценки ССР на больших когортах. В то же время возможность использования неинвазивных, полуавтоматических методов с высокой пропускной способностью пациентов для оценки толщины ЭГК сублингвальной локализации, основанных на принципах ортогональной поляризационной и темнопольной боковой микроскопии, является перспективным для мониторинга ЭГК [39].

В 2008г впервые выполнена прижизненная оценка толщины ЭГК у здоровых добровольцев методом ортогональной поляризационной микроскопии, с корреляционным анализом взаимосвязи толщины ЭГК и факторов ССР. Результаты этого пилотного исследования продемонстрировали количественную воспроизводимость толщины ЭГК при использовании ортогональной поляризационной микроскопии, выявили обратную взаимосвязь между толщиной ЭГК и наличием факторов ССР, такими как уровень ЛНП, индекс массы тела [40].

Позднее, понимая перспективность неинвазивного мониторинга состояния ЭГК, был предложен новый метод, основанный на принципе темнопольной микроскопии, оценивающий глубину проникновения эритроцитов в ЭГК сублингвальной локализации — пограничную область перфузии (ПОП). Физиологическим основанием для оценки ПОП является вазопротективная роль ЭГК, реализующаяся в лимитировании тесных контактов эритроцитов и апикальной поверхности ЭК [41]. В то время как поврежденный ЭГК допускает более глубокое проникновение эритроцитов к эндотелиальной поверхности, что отражается в росте значения ПОП [41]. Использование темнопольной микроскопии с расчетом ПОП применялось в исследованиях у пациентов с различными нозологиями: сахарным диабетом [42], терминальной почечной недостаточностью [41], сепсисом

[43], ССЗ [44-46]. К сожалению, выполненные работы имели дизайн исследования случай-контроль, а количество обследуемых не превышало 150 человек.

Несмотря на высокий интерес исследователей и актуальность определения состояния ЭГК как маркера эндотелиальной дисфункции при различных патологиях, в первую очередь при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, количество вопросов, на которые еще предстоит найти ответы, по-прежнему велико. В настоящее время нет количественных данных оценки состояния ЭГК путем расчета ПОП у лиц с различной величиной суммарного ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), а количество исследований о взаимосвязи с отдельными факторами ССР ограничено. Нет достаточной информации о комплексном сравнении ЭГК сублингвальной локализации с функциональными и морфологическими характеристиками макро- и микрососудов, а также о взаимосвязи ЭГК с различной степенью атеросклеротического поражения сосудов. Необходимо проведение проспективных, длительных исследований, оценка ЭГК в которых выступала как биомаркер сосудистой стенки, применимый в первичной и вторичной профилактике.

Другой заманчивой идеей с клинической точки зрения является использование терапевтических воздействий, направленных на восстановление и сохранение ЭГК. К настоящему времени выполнено несколько клинических исследований, в которых изучалась тактика защиты и восстановления ЭГК. Терапия сулодексидом в дозировке 200 мг/сут. (80% гепарансульфата и 20% дерматансульфата) в течение 2 мес. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа способствовала восстановлению толщины ЭГК и нормализации сосудистой проницаемости [47]. В другом исследовании краткосрочная гиполипидемическая терапия розувастатином у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией способствовала частичному восстановлению системного объема ЭГК [48]. В настоящее время получены результаты работ отечественных ученых, свидетельствующие, что превентивное воздействие гиалуронидазы на ЭГК перед развитием ишемии, способствует достоверно ускоренному восстановлению уровня исходной микроциркуляции [49].

**Заключение**

ЭГК играет определяющую роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Результаты исследований, посвященных изучению ЭГК, демонстрируют, что повреждение ЭГК является одним из первых патогенетических механизмов развития различных патологий, и в первую очередь ССЗ.

Основываясь на этом, необходимо продолжить изучение ЭГК как дополнительного маркера в стратификации ССР; терапевтических воздействий, медикаментозных и немедикаментозных, которые, возможно, позволят снизить распространенность и смертность от ССЗ.

## Литература

- WHO Global InfoBase (<http://www.infobase.who.int>).
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(1): 5-10).
- National guidelines for cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6) Suppl 2: 1-64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6) Приложение 2: 1-64).
- Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 121-67.
- Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiol Rev* 1991; 71(2): 481-539.
- Oohira A, Wight TN, Bornstein P. Sulfated proteoglycans synthesized by vascular endothelial cells in culture. *J Biol Chem* 1983; 258 (3): 2014-21.
- Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des* 2008; 72(6): 455-82.
- Squire JM, Chew M, Nneji G, et al. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *J Struct Biol* 2001; 136 (3): 239-55.
- Weinbaum S, Zhang X, Han Y, et al. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (13): 7988-95.
- Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 1966; 25(6): 1773-83.
- Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res* 1997; 53(1): 1-13.
- van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003; 92(6): 592-4.
- Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 1999; 277 (2 Pt 2): H508-14.
- van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(6): H2848-56.
- Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, et al. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287 (5): H2287-94.
- Van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Charge modification of the endothelial surface layer modulates the permeability barrier of isolated rat mesenteric small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6): H2503-7.
- Beresewicz A, Czarnowska E, Maczewski M. Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig heart. *Mol Cell Biochem* 1998; 186(1-2): 87-97.
- Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardiovasc Res* 1993; 27(3): 384-9.
- Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(3): H1051-7.
- Weinbaum S. 1997 Whitaker Distinguished Lecture: Models to solve mysteries in biomechanics at the cellular level; a new view of fiber matrix layers. *Ann Biomed Eng* 1998; 26(4): 627-43.
- Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1211-23.
- Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79(3): 581-9.
- Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer. Implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101(13): 1500-2.
- Pries AR, Secomb TW, Jacobs H, et al. Microvascular blood flow resistance: role of endothelial surface layer. *Am J Physiol* 1997; 273 (5 Pt 2): H2272-9.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454(3): 345-59.
- Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(9): 1541-7.
- Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279 (6): H2815-23.
- Scientific and technical encyclopedic dictionary. [gufo.me/content\\_nauktech/naprjzhenie-sdviga-61437.html](http://gufo.me/content_nauktech/naprjzhenie-sdviga-61437.html). Russian (Научно-технический энциклопедический словарь). [gufo.me/content\\_nauktech/naprjzhenie-sdviga-61437.html](http://gufo.me/content_nauktech/naprjzhenie-sdviga-61437.html).
- Melkumyants AM, Balashov SA. The mechanosensing of arteries endothelium. *Tver': Izdatel'stvo "Triada"* 2005; 208 p. Russian (Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Издательство "Триада" 2005; 208 с).
- Jacob M, Rehm M, Lotsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. *J Vasc Res* 2007; 44(6): 435-43.
- Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70(2): 181-90.
- Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res* 2003; 93(10): e136-42.
- Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. *J Biol Chem* 2003; 278(18): 15758-64.
- Perrimon N, Bernfield M. Specificities of heparin sulphate proteoglycans in developmental processes. *Nature* 2000; 404 (6779): 725-8.
- Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, et al. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation* 2005; 12(3): 287-300.
- Kumagai R, Lu X, Kassab GS. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(5): 600-7.
- Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM* 2008; 101(7): 513-8.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans P, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 507-32.
- Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (6): 775-89.
- Nieuwedorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008; 104(3): 845-52.
- Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1900-8.
- Groen BB, Hamer HM, Sniijders T, et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2014; 116(8): 998-1005.
- Donati A, Damiani E, Luchetti M, et al. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Crit Care* 2014; 18 (1): R33.
- Mulders TA, Nieuwedorp M, Stroes ES, et al. Noninvasive assessment of microvascular dysfunction in families with premature coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013; 168(5): 5026-8.
- Amraoui F, Olde Engberink RH, van Gorp J, et al. Microvascular glycocalyx dimension estimated by automated SDF imaging is not related to cardiovascular disease. *Microcirculation* 2014; 21(6): 499-505.
- Martens RJ, Vink H, van Oostenbrugge RJ, et al. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(5): 451-4.
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij H, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2646-55.
- Meuwese MC, Mooij HL, Nieuwedorp M, et al. Partial recovery of the endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2009; 50(1): 148-53.
- Maksimenko AV, Turashev AD, Fedorovich AA, et al. Flowmetric study with hyaluronidase and chondroitin sulfate demonstrates the partaking of endothelial glycocalyx in microcirculation disturbances. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2011; 3: 13-29. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д., Федорович А.А., и др. Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла. *Атеросклероз и дислипидемии* 2011; 3: 13-29).

## Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть III

Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

В третьей части обзора обсуждается прогностическое значение показателей нагрузочного тестирования под контролем ЭКГ у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Рассматриваются различные прогностические индексы, основанные на комплексном анализе клинических и инструментальных характеристик, позволяющих оценить долгосрочный прогноз у больных ишемической болезнью сердца и выбрать адекватный метод лечения.

**Ключевые слова:** ЭКГ-нагрузочные пробы, прогностические индексы, ишемическая болезнь сердца, риск-стратификация, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 93–100  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-93-100>

Поступила 29/09-2015

Принята к публикации 09/10-2015

### Exercise tests in cardiology: past, present and future. Part III

Voronina V. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The third part of the review focuses on the prediction value of exercise test findings under ECG control in ischemic heart disease with stable angina. The various scores are reviewed that apply a complex analysis of clinical and instrumental data that might estimate long-term outcomes in ischemic heart disease and to choose adequate treatment method.

**Key words:** ECG-exercise tests, prediction scores, ischemic heart disease, stratification of risk, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 93–100  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-93-100>

#### Информация о предыдущих публикациях:

Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.

Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть I

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 80–87

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-80-87>

Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.

Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть II

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 82–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-82-88>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВСПИ — возраст-специфический прогностический индекс, ВЭМ — велоэргометрия, ГХС — гиперхолестеринемия, ЖЭС — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — интегральный индекс ишемии, ИЦПМ — индекс Центра профилактической медицины, МЕТ — максимальное потребление кислорода в единицах МЕТ (метаболический эквивалент) — в мл использованного кислорода на 1 кг веса тела в мин, НТ — нагрузочный тест, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПДИ — простой диагностический индекс, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, ПФН — проба с физической нагрузкой, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечнососудистые заболевания, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

#### Прогностические индексы

Среди методов обследования, позволяющих оценить прогноз, риск смерти, развития сердечно-сосудистых осложнений, пробу с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) рассматривают как одну из наиболее результативных. У 12% пациентов, находящихся на медикаментозной терапии, депрес-

сия ST >1 мм возникает на первой ступени по протоколу Брюса, что ассоциируется с высоким риском смертности — 5% в год [2, 92-94]. При проведении пробы на тредмиле или велоэргометре можно использовать как протокол Брюса, так и одну из его модификаций. Величина рабочей нагрузки на велоэргометре выражается в ваттах (Вт). Нагрузку начи-

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

Тел.: +7 (916) 594-21-72

e-mail: vvoronina@gnicpm.ru

[Воронина В. П.\* — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Киселева Н. В. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии].

нают с 25-50 Вт, повышая каждые 2-3 мин на 25 Вт (одна ступень). При необходимости, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), тяжелой стенокардией ступень нагрузки может быть уменьшена до 10 Вт. Следует применять стандартный протокол, поскольку он может быть использован в дальнейшем для получения данных у одного и того же больного. Наиболее распространенный протокол пробы с ФН (ПФН) с применением тредмила — протокол Брюса, представлен в таблице 1.

Пациенты (34%), достигающие третьей ступени ФН без депрессии ST-сегмента входят в группу низкого риска: смертность <1% в год. Высокая толерантность к ФН (ТФН) при отсутствии ишемии рассматривается как благоприятный прогностический признак [86]. При низкой ТФН 20-летняя летальность у больных стенокардией составляет 80,7%, а при высокой ТФН — 48,4% [95]. Ни один из отдельно взятых показателей, регистрируемых в процессе ПФН, не обладает достаточной информативностью для прогноза. Только ЭКГ-признаки ишемии миокарда не обеспечивают достаточной чувствительности метода. Поэтому неоднократно предпринимались попытки интегрировать различные показатели, регистрируемые в процессе ПФН, и создать специальные индексы, отражающие тяжесть заболевания и прогноз [96].

Ранее рассмотренные индексы рассчитываются на основании выполнения ПДФН по протоколу Брюса, но при выполнении ПДФН по другим стандартным протоколам имеют номограмму и формулу для перерасчета метаболического эквивалента (МЭТ) для перевода аналогично протоколу Брюса [97]. Номограмма — графическая схема, имеющая несколько определений:

— номограмма — особый график, позволяющий не вычислять значение величины по формулам, а узнавать это значение, наложив на номограмму линейку [98];

— графическая схема, состоящая из нескольких линий, расположенных таким образом, чтобы отрезок, соединяющий известные значения на двух шкалах, показывал неизвестную величину в точке пересечения с третьей шкалой [99];

— форма линейной диаграммы, изображающая шкалы переменных, включенных в формулу таким

способом, чтобы соответствующие значения для каждой переменной были расположены на прямой линии, пересекающей все шкалы, это система шкал, облегчающая расчет вероятности (рисунок 1) [100].

Пример, приведенный на номограмме: депрессия сегмента ST 1,5 мм (шкала 1), стенокардии в пробе отсутствовала (шкала 3). Эти точки соединены, пересечение со шкалой ишемии (шкала 2) показано крестиком. В тредмил-тесте снижение сегмента ST произошло при нагрузке 7 MET (шкала 5). Новая линия соединяет точку на шкале 2 с достигнутым уровнем 7 MET на шкале 5, пересечения ее со шкалой 4 соответствует уровню ежегодной летальности <2% (5-летняя выживаемость ~0,9).

Высоким считается риск  $\geq 4\%$  ежегодной летальности, низким  $\leq 1\%$ , между ними находятся пациенты с промежуточным (средним) риском.

Прогноз используют для оценки показаний к коронароангиографии у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) или для случаев, подозрительных на ИБС без предшествующего инфаркта миокарда или реваскуляризации. Если депрессия сегмента ST составляет <1 мм, то уровень депрессии считается 0 мм. Используется стандартный протокол Брюса для тредмил-теста: расчет по шкале 5 тогда можно проводить в мин, а не в MET или альтернативный многоступенчатый протокол нагрузки — расчет по шкале 5 проводится в MET.

По данным исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study), завершение 2-й ступени протокола Брюса в ходе нагрузочного теста (НТ) на беговой дорожке и отсутствие ишемии четко ассоциировались с показателем смертности в течение года <1% даже без терапии антитромбоцитарными препаратами и статинами. Необходимо отметить, что очень низкая смертность отмечена у пациентов, которые смогли пройти дальше 4-й ступени протокола Брюса, несмотря на поражение трех коронарных сосудов. В этом исследовании 780 пациентам с ИБС проводили либо медикаментозное, либо хирургическое лечение, и сравнивали показатель выживаемости в течение 5 лет наблюдения. Эти результаты привели к выводу о том, что шунтирование можно откладывать до момента “ухудшения симптомов до такой степени, когда требуется обязательное хирургическое вмешательство” [101]. Возникновение ишемии миокарда во время НТ, особенно, если она появляется при небольшом уровне нагрузки и сочетается с низкой фракцией выброса (ФВ), предполагает крайне неблагоприятный прогноз [102]. Существует формула расчета ТФН, при скорости тредмила <8км/час:

$$\text{МЭТ} = (V \cdot 3,35 + 0,3015 \cdot V \cdot G + 3,5) / 3,5,$$

где V — скорость тредмила (км/час), G — угол наклона тредмила в % [103].

Таблица 1

Протокол Брюса

Ступень	Скорость, км/ч	Угол наклона, %	Длительность ступени, мин
1	2,7	10	3
2	4,0	12	3
3	5,5	14	3
4	6,8	16	3



Самостоятельное прогностическое значение НТ детально изучено в 60-70-е годы прошлого века. В настоящее время этот важный инструмент используется в риск-стратификации чаще как тест первой ступени: выделение групп с низким риском неблагоприятных событий и их исключение из дальнейшего обследования, определяющий дальнейшее направление исследования. Не следует рассматривать каждый отдельный показатель нагрузочной пробы для оценки прогноза изолированно, т.к. при оценке риска каждого конкретного пациента важен комплексный подход к трактовке результатов.

Понятие о риск-стратификации существует в кардиологии >20 лет. В настоящее время поиск усовершенствованных алгоритмов стратификации по-прежнему актуален. Применяя риск-стратификацию, практический врач получает возможность правильно определить лечебно-диагностическую тактику. Можно предположить, что использование единых подходов к оценке риска поможет врачам в выборе оптимальной фармакотерапии у больных ИБС и решении вопросов о целесообразности хирургического лечения.

В риск-стратификации, разработанной в России, сочетание трех методов: теста с ФН, 24-часового мониторирования ЭКГ и рентгенокардиографии, позволило сформировать группу, в которой информативными оказались следующие показатели: низкая ФН, низкая (<115 в 1 мин) пороговая частота сердечных сокращений (ЧСС) и возникающие при этом депрессия ST и желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) — частые, политопные, спаренные и залповые [104]. Больные с пороговой ЧСС >115 характеризовались низкой частотой неблагоприятных исходов. Больные, у которых при низкой пороговой ЧСС регистрировались ЖЭС, особенно на фоне депрессии сегмента ST, были сразу отнесены в группу высокого риска; дополнительное обследование для риск-стратификации таким больным не требуется. Пациентам, не сумевшим справиться с нагрузкой 150-300 кгм/мин и достигшим ЧСС <115 уд./мин, необходимо дополнительно пройти 24-часовое мониторирование ЭКГ. Появление при этом исследовании частых, политопных и спаренных ЖЭС также свидетельствовало о высоком риске внезапной смерти (ВС). Эта риск-стратификация была одной из первых, которая учитывала разные компоненты прогноза у больных ИБС. К недостатку данной стратификации можно отнести выпадение из анализа больных с противопоказаниями к НТ, с проявлениями ишемии в покое. Однако принципиальные положения этой стратификации нашли подтверждение в более поздних исследованиях. Основным достоинством стратификации является использование доступных практическому врачу методов.

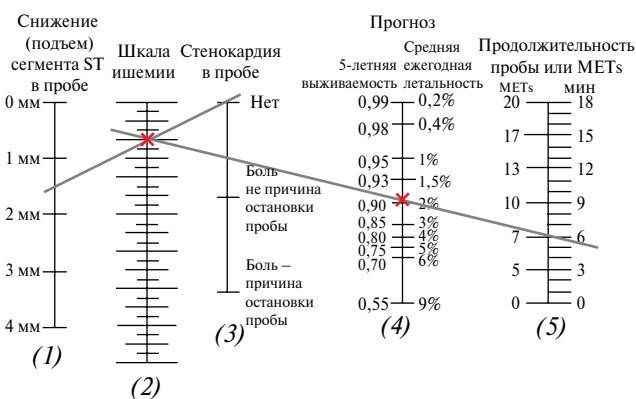


Рис. 1 Номограмма для определения летального риска (используется только при оценке результата ПФН).

Примечание: для определения риска необходимо: (1) измерить максимальное отклонение (подъем или депрессию) ST-сегмента ЭКГ в мм (0,1 мВ = 1 мм), отметить точку этого отклонения на шкале 1 “Снижение (подъем) сегмента ST в пробе”; (2) отметить точку на шкале 3 “Стенокардия в пробе” для данного больного; (3) соединить прямой линией эти точки и отметить пересечение линии со шкалой 2 “Шкала ишемии”; (4) отметить точку, соответствующую данным больного на шкале 5 “Продолжительность пробы”; (5) соединить прямой линией точки на шкале 5 (“Продолжительность пробы”) и на шкале 2 (“Шкала ишемии”) и определить пересечение этой линии со шкалой 4 “Прогноз”.

На основании исследования, проведенного в ВКНЦ АМН СССР (Всесоюзном кардиологическом научном центре Академии медицинских наук СССР) [104, 105], были выделены признаки, связанные с НТ, достоверно ассоциированные с последующей смертью от хронической ИБС:

- невозможность завершения второй ступени нагрузки на тредмиле по протоколу Брюса (<6,5 METs);
- ЧСС максимальная  $\leq 80\%$  (для пациентов на терапии  $\beta$ -блокаторами  $\leq 62$ );
- ЧСС максимальная <120 (для пациентов <45 лет) или <110 (для пациентов  $\geq 45$  лет);
- восстановление ЧСС через 1 мин после прекращения НТ:  $\leq 12$  в положении стоя и  $\leq 22$  в положении сидя;
- появление депрессии сегмента ST при ЧСС <120 уд./мин; косонисходящая или горизонтальная депрессия >2 мм; продолжительность восстановления после НТ указанных изменений >5 мин.;
- депрессия сегмента ST во многих отведениях ЭКГ;
- реакция систолического артериального давления (САД): устойчивое снижение >10 мм рт.ст. или недостаточный прирост в ответ на ПДФН (<130 мм рт.ст.) при увеличении нагрузки;
- нарушения ритма сердца: частая ЖЭС >7 в мин, куплеты, бигеминия, тригеминия, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков;
- возникновение приступа стенокардии на ранней стадии НТ или продолжительность ее >5 мин на этапе восстановления;

— элевация сегмента ST: элевация сегмента ST >1 мм на I ступени нагрузки.

Другие потенциально неблагоприятные показатели:

- индуцируемая нагрузкой брадикардия;
- продолжительность восстановления на отдыхе >6 мин.

Наибольший риск смерти был связан с одновременным наличием депрессии сегмента ST, возникновением ЖЭС при ПДФН и низкой ТФН.

Для оптимизации оценки результатов ПДФН были предложены интегральные индексы, учитывающие различные параметры НТ, которые рассчитываются на основании нескольких показателей, и, как правило, учитывают клинические проявления стенокардии во время исследования [96].

Впервые в 1997г Американский колледж кардиологии и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA — American Heart Association/American College of Cardiology) рекомендовали применение нагрузочных индексов для улучшения прогностической значимости ТФН [106]. Эти индексы первоначально рассматривались как инструменты, позволяющие улучшить диагностику ИБС, а в последующем — при накоплении достаточного опыта — для определения прогноза и стратификации риска. Таковыми являются индекс Дьюка [102], индексы Мориси [107, 108].

Одним из первых таких показателей был индекс  $\Delta ST/\Delta HR$ , отражающий фактически зависимость депрессии сегмента ST от ЧСС. Считали, что этот индекс значительно повысит информативность ПФН. Однако достаточно быстро стали ясны ограничения этого показателя; индекс  $\Delta ST/\Delta HR$  не способен определить ни наличие ИБС, ни распространенность изменений в коронарных артериях, в первую очередь из-за того, что не у всех больных при ПФН возникала депрессия сегмента ST [43]. Патологическое значение для индекса >1,6 V/ЧСС в мин.

В 1987г был представлен индекс, учитывающий 3 параметра ПФН на тредмиле: продолжительность нагрузки, наличие приступа стенокардии во время НТ и степень смещения сегмента ST на ЭКГ [109]. Этот индекс получил название DTS (The Duke Treadmill Score), или индекс Дьюка. Индекс Дьюка достаточно хорошо отражал тяжесть ИБС; его значения существенно и статистически достоверно различались у больных с разной степенью поражения коронарных артерий. Этот индекс можно использовать одновременно как маркер тяжести ИБС и как маркер неблагоприятного прогноза, поскольку между ними существует связь. Множество работ, демонстрируют прогностическую ценность индекса Дьюка у больных с клиническими признаками ишемии миокарда [19, 97, 108].

При значениях этого индекса > 5 риск определяется как невысокий, при 5 — -11 — умеренный, при <-11 — высокий. При применении индекса Дьюка у пациентов с возможной ИБС было отмечено, что у 2/3 пациентов с низким риском 4-летняя выживаемость составила 99%, средняя ежегодная смертность — 0,25%, тогда как у пациентов с высоким риском выживаемость составила 79%, средняя ежегодная смертность — 5,25% [110]. Индекс Дьюка имеет большую диагностическую значимость и позволяет оценить тяжесть ИБС с исходными изменениями комплекса ST-T на ЭКГ, когда интерпретация изменений сегмента ST при ПФН представляет значительные сложности. Индексом Дьюка целесообразно пользоваться для оценки прогноза у пациентов с безболевым ишемией миокарда. Он наиболее показателен при стратификации риска ИБС и прогнозирования течения болезни у людей в возрасте <75 лет. В возрастной группе  $\geq 75$  лет этот показатель менее информативен, что, вероятно, связано с широкой распространенностью заболевания в данной возрастной категории, а также снижением ТФН [111]. Недостаток индекса Дьюка — у лиц с “псевдоишемическими” изменениями на ЭКГ при ПФН и отсутствием ИБС или других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) его значения занижены, приближаясь к таковым у больных с поражением одной коронарной артерии. Это можно объяснить тем, что в индексе Дьюка большую роль играет наличие депрессии сегмента ST при ПФН; “псевдоишемическая” депрессия сегмента ST приводит к занижению индекса Дьюка, и создает ложное впечатление о тяжести прогноза. У больных с более легким течением ИБС и у лиц с ее отсутствием он иногда не способен отличить “ишемическую” депрессию сегмента ST при НТ от “неишемической” и, поэтому дает заниженные показатели, тем самым, преувеличивая тяжесть болезни. В группе “псевдобольных” у которых диагноз ИБС был установлен ошибочно на основании неправильной трактовки депрессии сегмента ST во время ПФН, значения индекса Дьюка достоверно отличались от таковых у здоровых лиц. В таких случаях индекс Дьюка давал “ложноположительный” результат [20].

В 2003г в отделе профилактической фармакологии ГНИЦПМ был разработан прогностический индекс Центра профилактической медицины (ИЦПМ) — для оценки тяжести ИБС [43].

Индекс учитывает максимальную ЧСС, достигнутую во время ПДФН, как показателя, хорошо отражающего тяжесть заболевания. В то же время в этом индексе не учитывается депрессия сегмента ST, т.к. гораздо чаще, чем депрессия сегмента ST, причиной остановки пробы является болевой синдром. Это увеличивает чувствительность индекса в отношении сте-

пени выраженности поражения коронарных артерий. Однако для его вычисления требуется выполнение ПДФН на тредмиле строго по протоколу ГНИЦПМ, который, как правило, не используется в других центрах [113]. Индекс вычисляют по формуле:

$$I = T + HR/10 - \text{Angina} \cdot 5,$$

где  $I$  — значение индекса,  $T$  — продолжительность ПФН,  $HR$  — максимальная ЧСС при ПФН,  $\text{Angina}$  — выраженность стенокардии в баллах: 0 — отсутствие болевых ощущений; 1 — четко ощущаемая боль, не требующая прекращения ФН; 2 — боль, требующая, как правило, прекращения ФН или снижения ее интенсивности; 3 — сильная боль, требующая применения нитроглицерина.

ИЦПМ позволяет разделить больных на группы низкого риска ( $>12$  баллов), среднего риска ( $-4$  —  $+12$ ) и высокого риска ( $<-4$  балла). Индекс имеет определенные преимущества перед индексом Дьюка, поскольку исключает влияние “ложноположительных” значений депрессии сегмента ST у лиц без ИБС. ИЦПМ лучше, чем индекс Дьюка оценивает состояние больных с пограничными формами ИБС, а также больных с синдромом “Х”; он наиболее предпочтителен для практикующего врача, т.к. в его формулу не входит депрессия сегмента ST, которую регистрируют не у всех пациентов с ИБС во время ПФН.

Для оценки степени тяжести поражения коронарных артерий в 2008г в отделе профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ был предложен модифицированный ИЦПМ — интегральный индекс ишемии (ИИ), который учитывает значения нескольких показателей переносимости ФН и признаков ишемии миокарда: максимальная ЧСС, достигнутая при ПДФН, и величина ФВ по данным ЭхоКГ исследования.

Вычисляют ИИ по формуле:

$$\text{ИИ} = (T + \text{ЧСС}_{\text{max}}/100 - 5 \text{ ВБ}) + 366/604 \text{ ФВ},$$

где  $T$  — продолжительность ПФН,  $\text{ЧСС}_{\text{max}}$  — достигнутая максимальная ЧСС при ПФН,  $\text{ВБ}$  — выраженность боли в баллах ( $0/1/2$ ) при ФН. При значении ИИ  $\leq 31$ , 32-36, 37-42, 43-50 риск осложненной ИБС оценивают, как высокий, умеренно высокий, умеренный и низкий, соответственно.

ИИ в разной степени отражает тяжесть хронической ИБС. С увеличением степени риска на основании значения индексов ПДФН увеличивалось количество бассейнов стенозированных коронарных артерий. Большую ценность для диагностики сосудистого поражения представляет ИЦПМ, т.к. помогает определить четкую зависимость между степенью риска и количеством стенозированных коронарных артерий.

#### Комплексные индексы и шкалы

Существуют и другие индексы, при расчете которых наряду с показателями НТ учитывают анамнестические данные, факторы риска — возраст, пол,

уровень липидов, статус курения, АГ, дисфункция ЛЖ в покое и значение индекса Дьюка [114–117].

**Простой диагностический индекс (ПДИ).** При расчете ПДИ учитываются такие клинические показатели, как наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) или острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе, возраст, а из показателей ПДФН — максимальная достигнутая мощность при выполнении тредмил-теста [118]. Расчет индекса производят по следующей формуле: ПДИ =  $\text{METs}$  65 лет (1 — да, 0 — нет) + ХСН в анамнезе (1 — да, 0 — нет) + ОИМ в анамнезе или наличие патологического Q-зубца на ЭКГ (1 — да, 0 — нет). К группе высокого риска относят пациентов с ПДИ  $\geq 3\%$  — уровень 5-летней смертности составляет 31%.

**Стэнфордский индекс.** В Стэнфордском университете разработана прогностическая шкала, которая учитывает возраст, а также такие показатели ПДФН, как скорость восстановления ЧСС, возникновение СН и мощность достигнутого НТ [117]. Индекс рассчитывается по следующей формуле:  $\text{Возраст (годы)} + [10 \text{ наличие стенокардии (0/1)}] - (\text{ЧСС}_{\text{max}} - \text{ЧСС через 2 мин после остановки ПДФН}) - (5 \text{ METs})$ , где стенокардия: отсутствие — 0, требующая прекращения ПДФН — 1.

На основании данной шкалы пациенты стратифицируются на группы выживания в течение 10 лет: 25 баллов — 33%. Этот индекс имеет преимущества при оценке риска у пациентов с изменениями на ЭКГ покоя, т.к. при его вычислении не учитываются параметры ЭКГ.

**Возраст-специфический прогностический индекс.** В 2004г на основании проведенного исследования по оценке прогноза ССО у пожилых людей был предложен возраст-специфический прогностический индекс (ВСПИ) [119], в котором учитываются показатели тредмил-теста и данные о перенесенном ОИМ и коронарном шунтировании в анамнезе. Этот индекс в популяции пожилых пациентов показал статистически значимую предсказательную ценность риска развития сердечно-сосудистых событий.

**Индекс Morrow.** На основании анализа результатов 2546 пациентов, Morrow K, et al. [120] разработали прогностический индекс, который включает две переменные, учитывающиеся при расчете индекса Дьюка: продолжительность НТ или его эквивалент, выраженный в MET, и величина отклонения сегмента ST, и два других показателя — изменение САД на высоте НТ по сравнению с АД покоя и наличие ХСН или прием дигоксина. Расчет производится по формуле:

Индекс “Morrow” =  $5 \cdot (\text{ХСН/Dig (да — 1; нет — 0)}) + \text{депрессия сегмента ST, мм} + \text{изменение САД — METs}$ ,

где САД: 0 — повышается при ПДФН больше чем на 40 мм рт.ст., 1 — на 31-40 мм рт.ст., 2 — на 21-30 мм рт.ст., 3 — на 11-20 мм рт.ст., 4 — на 0-11 мм рт.ст., 5 — снижение САД во время проведения НТ. Пациенты со значением индекса  $\leq -2$  имеют низкий риск, от  $-2$  до  $+2$  — средний риск,  $>2$  — высокий риск сердечно-сосудистой смерти.

**Мультивариабельная модель оценки риска смерти от всех причин.** Для оценки длительной выживаемости пациентов с подозрением на хроническую ИБС и нормальной ЭКГ покоя была разработана модель [121, 122], включающая статус курения, пол, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ХСН, а также такие показатели ПФН, как мощность достигнутого НТ, возникновение приступа стенокардии, отклонение сегмента ST, характер уменьшения ЧСС и наличие ЖЭС в периоде восстановления. Модель показала значимую ( $p < 0,001$ ) ассоциацию с уровнем общей смертности через 3 и 5 лет после проведения НТ, а также позволила перевести по индексу Дьюка большое количество пациентов из группы среднего и высокого риска в группу низкого риска.

**Шкалы Мориса.** В 2003г разработаны шкалы НТ [108], отдельно для мужчин и женщин, стратифицирующие пациентов по риску общей смертности. В этих шкалах вместе с такими показателями НТ, как максимальная ЧСС, величина депрессии ST и индуцируемая НТ СН, используются следующие характеристики — возраст, наличие ХСН, гиперхолестеринемии (ГХС) и СД. При сравнении с группами, сформированными на основании показателя индекса Дьюка, оказалось, что группа низкого риска по Дьюку имела значительно больший уровень смертности и абсолютное количество смертей, чем группа низкого риска по новым шкалам. Несомненным достоинством данных шкал в каждом конкретном случае является наглядность и простота подсчета, однако большое количество входящих параметров ограничивает их применение.

**Предтестовый индекс Мориси.** Индекс Мориси — интересен тем, что имеет свой предтестовый аналог, позволяющий стратифицировать риск у пациентов, которым по тем или иным причинам не был выполнен НТ. Для оптимизации оценки результатов ПДФН используется интегральный индекс Мориси.

Рассчитывается по формуле: код возраста + (код стенокардии 5) + (СД-2) + АГ + курение + ГХС + семейный анамнез ИБС + ожирение, где возраст:  $<40=3$  балла 40-55 лет =6 баллов,  $>55$  лет =9 баллов; код стенокардии: типичная клиника стенокардии = 5 баллов, атипичная клиника стенокардии =3 балла, несердечная боль в груди =1 балл, отсутствии болевых ощущений в груди =0 баллов; для СД: отсутствие =0 баллов, есть =2; для каждого из 5 других

факторов риска: АГ, курение в настоящее время, ГХС, семейный анамнез ИБС и ожирение: нет =0 баллов, есть =1.

Оценка индекса — предтестовая вероятность ИБС: низкая 0-8 баллов, промежуточная (средняя) 9-15, высокая  $>15$  баллов.

**Посттестовый индекс Мориси для мужчин.** Посттестовый индекс Мориси для мужчин рассчитывается по следующей формуле: (6 × код максимальной ЧСС) + (5 × код депрессии сегмента ST) + (4 × код возраста) + код стенокардии + код ГХС + код СД + индекс стенокардии при ПФН, где код максимальной ЧСС:  $<100$  уд./мин = 5 баллов, 100-130 уд./мин =4, 130-150 уд./мин =3, 160-190 уд./мин =2 балла, 190-220 уд./мин =1,  $>220$  уд./мин =0 баллов; или в METs:  $<3=5$  баллов, 3-6=4, 6-9=3 балла, 9-12=2 балла, 12-15=1,  $>15=0$  баллов; код депрессии сегмента ST:  $<1$  мм =0 баллов, 1-2 мм =3,  $>2$  мм =5 баллов; код возраста:  $<40$  лет =0 баллов, 40-55 лет =3,  $>55$  лет =5 баллов; код стенокардии: типичная клиника стенокардии =5 баллов, атипичная клиника стенокардии =3, несердечная боль в груди =1, при отсутствии болевых ощущений в груди =0 баллов; код ГХС: есть =5 баллов, нет =0; код СД: есть =5 баллов, нет =0; индекс стенокардии при ПФН: 0 баллов — отсутствует, 3 — не ограничивает ПФН, 5 — причина остановки ПФН; дополнение — при изменении уровня САД от исходного во время НТ:  $<20$  мм рт.ст. =5 баллов,  $>20$  мм рт.ст. =0. Оценка индекса — посттестовая вероятность ИБС: низкая вероятность  $<40$ , промежуточная (средняя) — 40-60, высокая вероятность  $>60$ .

**Посттестовый индекс Мориси для женщин.** Посттестовый индекс Мориси для женщин рассчитывается по следующей формуле: 4 • код максимальной ЧСС) + (2 • код депрессии сегмента ST) + (5 • код возраста) + код стенокардии + код курения + код СД + индекс стенокардии при ПФН + код эстрогенового статуса, где код максимальной ЧСС:  $<100$  уд./мин =5 баллов, 100-130 уд./мин =4, 130-150 уд./мин =3, 160-190 уд./мин =2, 190-220 уд./мин =1 балл,  $>220$  уд./мин =0 баллов; или в METs:  $<3=5$  баллов, 3-6=4, 6-9=3, 9-12=2, 12-15=1,  $>15=0$  баллов; код депрессии сегмента ST:  $<1$  мм =0 баллов, 1-2 мм =3,  $>2$  мм =5 баллов; код возраста:  $<50$  лет =0 баллов, 0-65 лет =3,  $>65$  лет =5 баллов; код стенокардии: типичная клиника стенокардии =10 баллов, атипичная клиника стенокардии =6, несердечная боль в груди =2, при отсутствии болевых ощущений в груди =0 баллов; код курения: да =10 баллов, нет =0 баллов; код СД: есть =10 баллов, нет =0 баллов; код стенокардии при ПФН: 0 баллов — отсутствует, 9 — есть, но не ограничивает ПФН, 15 баллов — является причиной остановки ПФН; код эстрогенового статуса: нормальный (сохраненный цикл) — 5 баллов, негативный (менопауза) — +5 баллов. Оценка индекса:



посттестовая вероятность ИБС низкая вероятность <40, промежуточная (средняя) — 40-60, высокая вероятность >60.

Градации вероятности выявления ИБС по посттестовому (т.е. у тех, у кого была выполнена ПДФН) индексу Мориси в зависимости от набранных баллов определяется следующим образом: низкая <40, средняя 40-60, высокая >60 баллов.

Возвращаясь к вопросам диагностики ИБС, у больных с ранее не диагностированной ИБС, можно использовать ступенчатый подход для оценки вероятности значимого поражения коронарных артерий, основанный на комплексном анализе таких факторов, как возраст, пол и характер боли в грудной клетке, а также наличия и выраженности изменений сегмента ST при выполнении ФН.

Вероятность значимого поражения коронарных артерий можно уточнить, изучая изменения сегмента ST во время ФН. Очевидно, что НТ не будет очень полезным для подтверждения диагноза ИБС у 64-летнего мужчины с типичной стенокардией. Даже при отсутствии изменений на ЭКГ при выполнении НТ вероятность ИБС будет все же составлять 79%. Она повысилась бы до 99%, если бы произошло снижение сегмента ST на 0,2 мВ. Тем не менее, данная проба может оказать помощь в определении степени функциональных ограничений у этого больного (ТФН), определения реакции со стороны АД, как индикатора функции левого желудочка, а также оценке прогноза заболевания. Аналогично диагностическая ценность ЭКГ при ФН является низкой у мужчин и женщин без симптомов заболевания.

## Литература (продолжение)

- Литературу с 1 по 41 источник смотрите в I части статьи в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(2): 80-7. Литературу с 42 по 91 источник смотрите во II части статьи в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(3): 82-8.
92. Prognosis of Coronary Heart Disease. Progression of Coronary Arteriosclerosis. International Symposium Held in Bad Krozingen October 22-23, 1982. 1st ed. Springer; 1983. 250 с.
  93. Lupanov VP, Novikov ID, Rubanovich AI, et al. Evaluation of the risk of fatal outcomes in patients with stable angina, a 5-year period. Ter archive 1989; 1: 36-9 (Part I). Russian (Лупанов В.П., Новиков И.Д., Рубанович А.И. и др. Оценка риска летального исхода у больных стабильной стенокардией на 5-летний период. Тер архив 1989; 1: 36-9 (часть I)).
  94. Lupanov VP, Novikov ID, Rubanovich AI, et al. Evaluation of the risk of fatal outcomes in patients with stable angina, a 5-year period. Ter archive 1989; 8; 93-5 (Part II). Russian (Лупанов В.П., Новиков И.Д., Рубанович А.И. и др. Оценка риска летального исхода у больных стабильной стенокардией на 5-летний период. Тер архив 1989; 8; 93-5 (часть II)).
  95. Lupanov VP, Chotgaev HH, Evstifeeva SE, et al. The clinical course of the disease and the prognosis in patients with coronary heart disease with stable angina caused by stenotic coronary atherosclerosis (the data 20-year follow-up). Ter Arch. 2002; (9): 13-20. Russian (Лупанов В.П., Чотгаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Тер архив 2002; (9): 13-20).
  96. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, et al. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1999; 281(13): 1214-9.
  97. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. N Engl J Med 2005; 353(5): 468-75.
  98. Milchin A. E. Publishing dictionary catalog. Olma-Press 2003; 560 p. Russian (Мильчин А.Э. Издательский словарь-справочник. ОЛМА-пресс 2003; 560 с).
  99. Big Encyclopedic Dictionary. Polytechnic. Edited by Ishlinskii A. Ju. Great Russian Encyclopedia 1998; 656 p. Russian (Большой энциклопедический словарь. Под редакцией Ишлинского А.Ю. Политехнический. Большая Российская энциклопедия 1998; 656 с).
  100. Mathematical encyclopedia. In 5 volumes. Edited by Vinogradov I. M. Soviet Encyclopedia 1977-1985.- 5500 p. Russian (Математическая энциклопедия. В 5 томах. Под редакцией Виноградова И.М. Советская энциклопедия 1977-1985; 5500 с).
  101. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983; 68(5): 939-50.
  102. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325(12): 849-53.
  103. Guidelines for the functional diagnostics of heart disease. Edited by Syrkina A. L. Moscow: The gold standard 2009; 368 p. Russian (Руководство по функциональной диагностике болезней сердца. Под редакцией Сыркина А.Л. Москва: Золотой стандарт 2009; 368 с).
  104. Ivanova LA, Mazur NA, Smirnova TM, et al. Electrocardiographic exercise testing and ambulatory monitoring to identify patients with ischemic heart disease at high risk of sudden death. Am J Cardiol 1980; 45(6): 1132-8.
  105. Ivanova LA, Mazur NA, Smirnova TM, et al. Results of the physical loading test and the late outcome of chronic ischemic heart disease. Kardiologiya 1982; 22(7): 52-7.

Наибольшей диагностической ценности можно достичь у пациентов со средней степенью вероятности заболевания (20-80%). Дополнительное уточнение диагноза возможно при многофакторном анализе результатов стресс-теста, во время которого вероятность наличия заболевания оценивается на основании комбинации ЧСС на высоте ФН, снижения сегмента ST, наличия или отсутствия стенокардии во время НТ, достигнутой рабочей нагрузки и степени наклона сегмента ST. Такая оценка вероятности ИБС позволяет лучше понять реальное состояние больного, чем произвольная классификация нормы или патологии.

У лиц с низкой вероятностью ИБС (<20%) и адекватной переносимостью ФН проведения дополнительных исследований обычно не требуется, даже если нельзя исключить наличие ИБС. Диагноз является установленным у больных с высокой вероятностью наличия ИБС после выполнения ПДФН (>80%). При умеренно или резко выраженных симптомах, которые неадекватно контролируются медикаментозным лечением, показана коронароангиография для определения необходимости инвазивного вмешательства. Больным со средней вероятностью наличия заболевания после выполнения стресс-теста (20-80%) желательно провести второй неинвазивный тест для выделения подгрупп больных с более или менее высокой вероятностью ИБС после диагностического исследования. В зависимости от средств и опыта в данной ситуации можно выбрать в качестве второго теста либо перфузионную сцинтиграфию миокарда, либо стресс-ЭхоКГ.

106. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). JACC 1997; 30(1): 260-311.
107. Raxwal V, Shetler K, Morise A, et al. Simple treadmill score to diagnose coronary disease. Chest 2001; 119(6): 1933-40.
108. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. JACC 2003; 42(5): 842-50.
109. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106(6): 793-800.
110. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. JAMA 2000; 284(11): 1392-8.
111. Kwok JMF, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. JACC 2002; 39(9): 1475-81.
112. Morise AP, Olson MB, Merz CNB, et al. Validation of the accuracy of pretest and exercise test scores in women with a low prevalence of coronary disease: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Am Heart J 2004; 147(6): 1085-92.
113. Martsevich SY, Metelitsa VI, Rumiantsev DO, et al. Development of tolerance to nifedipine in patients with stable angina pectoris. Br J Clin Pharmacol 1990; 29(3): 339-46.
114. Fearon WF, Gauri AJ, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. Clin Cardiol 2002; 25(3): 117-22.
115. Lipinski M, Froelicher V, Atwood E, et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2002; 143(4): 650-8.
116. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24(1): 13-5.
117. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. JACC 2001; 38(7): 1980-7.
118. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6,000 consecutive referred male patients. Chest 2001; 120(3): 1003-13.
119. Lai S, Kaykha A, Yamazaki T, et al. Treadmill scores in elderly men. JACC 2004; 43(4): 606-15.
120. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993; 118(9): 689-95.
121. Hesse B, Morise A, Pothier CE, et al. Can we reliably predict long-term mortality after exercise testing? An external validation. Am Heart J 2005; 150(2): 307-14.
122. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. Ann Intern Med 2007; 147(12): 821-8.

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:  
<http://roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:  
<http://cardiovascular.elpub.ru/jour/index>

## Ефремушкину Герману Георгиевичу — 85 лет



14 октября 2015г исполнилось 85 лет со дня рождения и 55 лет научной деятельности профессора кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ), Заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Германа Георгиевича Ефремушкина.

Герман Георгиевич родился в с. Безлюдовка Харьковской области. В 1948г он поступил в Алма-Атинский медицинский институт, где сразу проявил интерес к научной работе. После 4 курса в числе шести студентов был отобран для обучения на военно-медицинском факультете Куйбышевского медицинского института. По окончании института Герман Георгиевич был направлен в группу советских войск в Германии, где в течение 6 лет выполнял работу врача общей практики. В 1960г Герман Георгиевич поступил в аспирантуру в отдел курортологии института краевой патологии АН Казахской ССР. Кандидатская диссертация Г.Г. Ефремушкина была посвящена влиянию аэроионизации на функциональное состояние головного мозга и сосудистую реактивность у больных гипертонической болезнью.

С 1970г Герман Георгиевич трудится в АГМУ Начиная работу ассистентом кафедры факультетской терапии, затем доцентом и заведующим кафедрой госпитальной терапии. Работая на базе инфарктного отделения, Герман Георгиевич изучал роль иммунологической реактивности в патогенезе и клинике острого инфаркта миокарда. Результатом исследования стала докторская диссертация “Кли-

нико-иммунологическая характеристика больных инфарктом миокарда”. В 1989г Г.Г. Ефремушкину было присвоено звание профессора. С 1989 по 2005 годы Герман Георгиевич заведовал кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, сыграл большую роль в разработке методических основ особенностей преподавания внутренних болезней студентам непрофильных факультетов. В настоящее время Герман Георгиевич является профессором кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии.

Длительное время профессор Ефремушкин Г.Г. возглавлял кардиологическую службу Алтайского края. В период его работы главным кардиологом, при его непосредственном активном участии, была создана программа реабилитации больных инфарктом миокарда — жителей сельской местности, открыты межрайонные кардиологические отделения и кабинеты реабилитации. Это позволило в 2 раза сократить выход на инвалидность больных инфарктом миокарда. Реабилитационная служба на Алтае формировалась в тесном сотрудничестве с ведущими кардиологами страны и получила высокую оценку. Германом Георгиевичем разработана и внедрена в практику методика реабилитации больных с применением велотренировок по методике свободного выбора нагрузок; по этой тематике защищены кандидатские и докторские диссертации.

Профессором Ефремушкиным Г.Г. создана научная школа Алтайских врачей по реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией, известная не только в Сибири, но и по всей России. Сфера деятельности профессора Ефремушкина Г.Г. охватывает стационарный, поликлинический и санаторный этапы реабилитации.

Под руководством Германа Георгиевича выполнены и защищены 6 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Трое из шести докторов медицинских наук заведуют кафедрами. Ученики профессора Ефремушкина Г.Г. успешно работают не только в различных регионах России, но и за рубежом. В настоящее время под его руководством ведется работа над 2 докторскими диссертациями. Профессор Ефремушкин уделяет большое внимание разработке вопросов патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний; изучает, анализирует состояние кардиогемодинамики, микроциркуляции и кровотока в магистральных артериях у лиц различных возрастных групп.

Ученого характеризует творческий подход к полученным результатам с формированием нового взгляда на некоторые устоявшиеся каноны медицины.

За период научной деятельности профессором опубликовано 104 статьи в высокорейтинговых журналах, 6 монографий. Он имеет 4 патента на изобретения.

За многолетнюю плодотворную работу Г. Г. Ефремушкину присвоены звания “Отличник здравоохранения” и “Заслуженный врач РФ”, он награжден медалью НИИ кардиологии СО РАМН “За вклад в развитие кардиологии Сибири”.

В настоящее время Герман Георгиевич продолжает активную работу в университете, передает опыт молодежи: читает лекции студентам, руководит работой с интернами и клиническими ординаторами на кафедре. Герман Георгиевич является членом Диссертационного совета АГМУ, проблем-

ной комиссии “Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Клиническая кардиология”, Ученого совета стоматологического факультета.

Герман Георгиевич — настоящий интеллигент, внимательный и отзывчивый наставник. Он неизменно помогает добрыми и мудрыми советами в решении не только профессиональных, но и жизненных проблем.

Дорогой Герман Георгиевич! Ваши ученики, коллеги и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют Вас с юбилеем! Желаем Вам здоровья, научных достижений и надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

## Российский национальный конгресс кардиологов

С 22 по 25 сентября 2015г в Москве состоялся очередной Российский национальный конгресс кардиологов.

Конгресс был приурочен к году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и посвящен поиску новых возможностей оказания медицинской помощи больным, страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также внедрению в медицинскую клиническую практику передовых достижений и инновационных методов.

Всего в работе конгресса участвовали 6179 врачей и организаторов здравоохранения из субъектов РФ и 26 стран мира. 2716 участников конгресса заявили о своем желании участвовать в системе непрерывного медицинского образования, и смогли получить свидетельства Минздрава России. К конгрессу был издан сборник научных трудов.

За 4 дня работы состоялись более 150 пленарных заседаний, симпозиумов, клинических лекций, мастер классов, круглых столов. В рамках конгресса были организованы конкурс молодых ученых и постерные сессии. Среди гостей конгресса присутствовали: действующий Президент Европейского кардиологического общества профессор Фаусто Пинто, экс-президент общества профессор Роберто Феррари, президенты национальных кардиологических обществ и ведущие международные эксперты в области кардиологии и кардиохирургии.

В работе Национального конгресса на выставке принимали участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования. Фонд “Кардиопрогресс” был представлен стендом на центральной выставочной площадке конгресса. Стенд вызвал большой интерес среди делегатов и участников. Была организована раздача свежих номеров Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, специального выпуска бюллетеня “Кардиопрогресс”, методические рекомендации, пособия, печатная продукция и сувениры.

На пленуме Российского кардиологического общества состоялись выборы Президента общества. Академик РАН Шляхто Евгений Владимирович переизбран на следующие 3 года. Избраны 5 вице-президентов, 25 членов президиума и членов правления.

Работу Национального конгресса освещали в центральных СМИ страны; проводилась онлайн-трансляция пленарных симпозиумов и лекций ведущих экспертов. На конгрессе действовал пресс-центр.

Следующий ежегодный Российский национальный конгресс кардиологов состоится в конце сентября в г. Екатеринбурге. Подробная информация о мероприятиях Российского кардиологического общества представлена на сайте [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)



## Отчет по итогам V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа

Отчет подготовлен оргкомитетом V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа и пресс-службой Минздрава КБР.

27–28 октября 2015г в г. Нальчике состоялась V Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, которая была приурочена к Национальному году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мероприятие было организовано при содействии Министерства здравоохранения РФ, Представительства Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе, Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”, Правительства Кабардино-Балкарской Республики, Кабардино-Балкарского государственного университета, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов и Кабардино-Балкарского научного медицинского общества терапевтов.

На церемонии открытия заместитель Председателя Правительства КБР — министр здравоохранения Ирма Мухамедовна Шетова выступила с приветствием участников и отметила, что участие в профессиональных конференциях подобного масштаба является хорошей возможностью повысить уровень знаний для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения. “В 2014г смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Кабардино-Балкарии удалось снизить на 5,5%, и эта тенденция сохраняется: за 9 мес. уменьшение данного показателя уже превысило 6%. Подобного результата удалось добиться, в т. ч., благодаря тесному и постоянному взаимодействию наших профильных учреждений с ведущими российскими клиниками, известными специалистами, которые всегда оказывают нам поддержку”, — сказала вице-премьер. Ирма Мухамедовна выразила глубокую благодарность ведущим ученым, коллегам и всем гостям из других регионов за активное участие в работе конференции.

В конференции приняли участие более 600 врачей и делегатов из 6 республик Северо-Кавказского федерального округа и различных городов РФ.

Научная программа включила более 80 докладов и лекций ведущих экспертов из 17 городов РФ и стран СНГ. Конференция проводилась параллельно в трех залах Государственного концертного дворца. Тематика конференции включала вопросы профилактики, распространенности, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации

сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, коморбидности в клинической практике и вопросы организации здравоохранения. Большой интерес вызвали лекции ведущих экспертов, как академика РАН, почетного президента Российского кардиологического общества, президента фонда “Кардиопрогресс” Рафаэля Оганова, президента Российского научного медицинского общества терапевтов, академика РАН Анатолия Мартынова, главного врача Астраханского федерального сердечно-сосудистого центра Дмитрия Тарасова. В научной программе около 60% докладов были представлены специалистами из различных регионов Северного Кавказа. В научную программу был включен симпозиум молодых ученых и две постерные сессии. Все доклады сопровождалось дискуссиями. К конференции опубликован сборник научных трудов (90 тезисов) из 30 городов России и стран СНГ), являющийся приложением октябрьского номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

В рамках конференции также была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники. В ней принимали участие 8 компаний. Делегаты получали медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями. Одна из компаний передала Республиканскому центру профилактики в качестве подарка прибор по неинвазивному определению жесткости сосудистой стенки.

Министерство культуры КБР подготовило большую концертную программу. Перед участниками выступили заслуженные артисты — солисты оперного театра, коллектив народного театра и академические танцевальные группы. Необходимо подчеркнуть, что участие и регистрация делегатов, кофе брейки и торжественный фуршет осуществлялись бесплатно.

По итогам работы конференции делегаты получили свидетельства об обучении в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования с 10 кредитными часами.

Во время церемонии закрытия научный комитет конференции представил резолюцию. На Северном Кавказе заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже по сравнению со средними показателями РФ. Однако, в условиях увеличения численности населения, социальных

проблем и высокой распространенности факторов риска необходимо усилить первичную профилактику, оказание высокотехнологической и лекарственной помощи и реабилитации пациентам. В частности, необходимо реализовать комплексные меры по популяризации здорового образа жизни и контролю факторов риска.

Были вручены дипломы и подарки 16 экспертам, ученым и врачам за вклад в организацию конференции и развитие кардиологической службы.

Работа конференции была освещена в региональных и федеральных СМИ, опубликованы репортажи, интервью и статьи.

## **Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов: итоги и перспективы**

Отчет подготовлен оргкомитетом Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, пресс-службой Минздрава Саратовской области и Саратовского государственного медицинского университета.

10-11 ноября 2015г в г. Саратове состоялась первая Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов. Мероприятие проводилось под эгидой Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научно-образовательная конференция была организована при содействии Минздрава РФ, Представительства Президента РФ в Приволжском федеральном округе, Министерства здравоохранения Саратовской области, Саратовского государственного медицинского университета, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

На церемонии открытия конференции выступила министр здравоохранения Саратовской области Жанна Алексеевна Никулина с приветствием участников, в котором поделилась планами по снижению сердечно-сосудистых заболеваний и проведению профилактических мероприятий среди населения. Министр выразила благодарность ведущим ученым за активное участие в работе конференции. Позже состоялась встреча руководителей и главных специалистов министерства с приглашенными экспертами. Обсуждались значимость и перспективы оптимизации диспансеризации трудоспособного населения Саратовской области, актуальность которой определяется тем, что в регионе сердечно-сосудистые заболевания имеют высокую распространенность. Состоялась встреча с руководством Саратовского государственного медицинского университета, которое предоставило площадку для проведения конференции. Ректор университета профессор Владимир Михайлович Попков высказал мнение о развитии научного сотрудничества и образовательных проектов.

В конференции приняли участие 608 врачей и делегатов из 14 городов Приволжского федерального округа и других регионов РФ (Саратов — 560,

Москва — 14, Тамбов — 8, Камышин — 7, Пенза — 5, Волгоград — 4 участников, а также врачи из Кирова, Ижевска, Казани, Ульяновска, Красноярска, Екатеринбургa, Брянска и Владикавказа).

Двухдневная научная программа включила более 50 докладов и лекций ведущих экспертов из 10 городов и субъектов РФ. Тематика конференции затрагивала вопросы от профилактики хронических неинфекционных заболеваний и коморбидности соматических патологий, до применения телемедицины и кардиореабилитации. Примечательно, что вопросам организации здравоохранения, эпидемиологии, профилактики и диспансеризации сердечно-сосудистых заболеваний было посвящено три симпозиума. Специалисты Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины провели мастер классы по коррекции факторов риска среди школьников и подростков. Большой интерес вызвали клинические лекции ведущих профессоров по актуальным вопросам кардиологии. Среди приглашенных профессоров были Д. М. Аронов, Л. В. Дощицин, А. Н. Бритов, Л. Ф. Бартош, Б. Г. Искендеров и др. В рамках конференции проводился симпозиум молодых ученых. Жюри оценило высокий уровень выпускников Саратовского государственного медицинского университета. Победители были награждены дипломами и возможностью публикации статей в ведущих научных журналах страны.

Отличительной особенностью научной программы Межрегиональной конференции явился тот факт, что 95% докладов были заявлены как независимые оригинальные и обзорные работы. Координационный совет Минздрава РФ после предварительной экспертизы выдал свидетельства о непрерывном постдипломном образовании в объеме 13 кредитных часов, что впервые приближает значимость регионального научного мероприятия к все-российским форумам и конгрессам. Необходимо

отметить, что регистрация и участие на конференции всех врачей и делегатов осуществлялась без оплаты, и по окончании конференции более 600 врачей получили свидетельства участника.

К конференции опубликован сборник научных трудов (170 тезисов из 36 городов России и стран СНГ), являющийся приложением ноябрьского номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. Сборник тезисов также доступен на официальном сайте Фонда “Кардиопрогресс” [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

В рамках конференции была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники, в которой приняли участие 4 компании. Делегаты получали медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекоменда-

циями. Представители фармкомпаний изъявили желание о дальнейшем сотрудничестве.

Работа конференции была освещена в региональных СМИ, опубликованы репортажи и информация в профильных медицинских изданиях, на портале Минздрава.

На церемонии закрытия председатели конференции: почетный президент Российского кардиологического общества, академик Рафаэль Гегамович Оганов и главный кардиолог Приволжского федерального округа, профессор Павел Яковлевич Довгалевский отметили высокий уровень организации мероприятия и прикладного значения научной программы. Принято решение, что Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов будет проводиться ежегодно в Саратове и других городах Приволжского федерального округа.

Рецензенты статей журнала в 2015г:

Александров Александр Александрович, Аронов Давид Меерович, Баланова Юлия Андреевна, Бубнова Марина Геннадьевна, Воронина Виктория Петровна, Горбунов Владимир Михайлович, Давтян Карапет Воваевич, Деев Александр Дмитриевич, Еганян Рузанна Азатовна, Калинина Анна Михайловна, Киселева Наталия Васильевна, Концевая Анна Владимировна, Красницкий Владимир Борисович, Кучерявая Наталья Германовна, Лукина Юлия Владимировна, Лукьянов Михаил Михайлович, Мазаев Владимир Павлович, Мамедов Мехман Ниязи оглы, Марцевич Сергей Юрьевич, Масленникова Галина Яковлевна, Метельская Виктория Алексеевна, Мешков Алексей Николаевич, Молчанова Ольга Викторовна, Небиеридзе Давид Васильевич, Оганов Рафаэль Гегамович, Перова Наталия Владимировна, Погосова Нана Вачиковна, Сафарян Ануш Сергеевна, Стражеско Ирина Дмитриевна, Толпыгина Светлана Николаевна, Шальнова Светлана Анатольевна, Шаноян Артем Сергеевич.

Выражаем огромную благодарность за помощь в работе!

**В 2015г авторам 10 статей** по решению главного редактора Оганова Р.Г. отказано в приеме статей для рассмотрения без рецензий по причине несоответствия тематике журнала, переполненности редакторского портфеля и др.

**Авторам 13 статей** было отказано в приеме по причине отрицательной рецензии.

Министерство здравоохранения РФ, Российская академия наук,  
Всемирная Федерация Сердца, Департамент здравоохранения города Москвы, Министерство  
здравоохранения Московской области, Российское кардиологическое общество, Фонд содействия развитию  
кардиологии “Кардиопрогресс”

## V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29-31 марта 2016г, г. Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в V Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 29-31 марта 2016г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здра-

воохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума ([www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru), а также сайтах партнеров: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru).

**Регистрация.** Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника также без оплаты. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **3 марта 2016г по электронному адресу:** [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com).

### РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

## V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

Москва, 29-31 марта 2016г

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____	служебный, с кодом города _____
	домашний, с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:	
Нуждаются ли Вы в гостинице: <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	
Тип номера: <input type="checkbox"/> одноместный <input type="checkbox"/> одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

**Выставка.** Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

**E-mail для заявки на участие в научной программе:** [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)

**E-mail для заявки на участие в выставке:** [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)

Тезисы направлять в электронном виде в формате Word на [tesisi.cardio@gmail.com](mailto:tesisi.cardio@gmail.com). В теме письма указать **ТезисыИвановИИИМосква1**. Письмо должно содержать: файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы); файл с информацией о контактном лице; скан платежного документа.

Стоимость публикации одного тезиса (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

**Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов:** Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001, ОГРН 1127799005179, Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2016.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до **15 февраля 2016г.** Убедительная просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.



## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2015 ГОДУ

### Передовая статья

- Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г., Аксельрод С. В., Бойцов С. А.  
Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в отдельных странах с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур..... 2015; 14 (6) 5-9
- Оганов Р. Г.  
Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики ..... 2015; 14 (4) 4-7
- Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Суворов С. В.  
Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? ..... 2015; 14 (2) 4-12
- Суслонова Н. В., Оганов Р. Г., Шевичева Н. Н.  
Семейная медицина — оптимальный подход к профилактике сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний ..... 2015; 14 (5) 4-7

### Оригинальные статьи

#### Аритмии сердца

- Азарпетян Л. Г., Григорян С. В., Адамян К. Г.  
Сравнительная оценка информативности маркеров воспаления и показателей ремоделирования сердца у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий ..... 2015; 14 (3) 30-34
- Искендеров Б. Г., Сисина О. Н., Мамедов М. Н.  
Эффективность коронарного шунтирования и радиочастотной абляции у больных фибрилляцией предсердий, страдающих хронической болезнью почек ..... 2015; 14 (6) 36-41
- Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутищенко Н. П., Захарова А. В., Толыгина С. Н., Воронина В. П., Лерман О. В., Дмитриева Н. А. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ  
Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ ..... 2015; 14 (1) 35-40

#### Артериальная гипертензия

- Адамян К. Г., Тунян Л. Г., Чилингарян А. Л.  
Влияние аэробной и резистентной нагрузок на частоту возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и с пароксизмальной фибрилляцией предсердий ..... 2015; 14 (5) 19-22
- Бритов А. Н., Платонова Е. М., Смирнова М. И., Горбунов В. М., Шаповалова В. П., Рыжов В. М., Олишевко С. В., Елисеева Н. А., Рыжова Т. В., Кошелевская Я. Н., Деев А. Д.  
Гипертоническая болезнь сердца при скрытой артериальной гипертензии у работников крупного промышленного предприятия ..... 2015; 14 (1) 10-16
- Гусаковская Л. И., Томашевская Ю. А., Хромова А. А.  
Влияние современных антигипертензивных препаратов на центральное давление и артериальную ригидность ..... 2015; 14 (5) 13-18
- Курданова М. Х., Бесланев И. А., Батырбекова Л. М., Проконец Е. Н., Эльбаева Р. Н., Курданов Х. А.  
Оксид азота и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья ..... 2015; 14 (5) 8-12
- Маслянский А. Л., Колесова Е. П., Козленок А. В., Васильева Е. Ю., Пенин И. Н., Ротарь О. П., Лазарева Н. М., Лапин С. В., Сысоев К. А., Солнцев В. Н., Баженов А. Н., Конради А. О.  
Роль медиаторов воспаления в формировании атеросклеротического поражения крупных артерий у больных системной склеродермией ..... 2015; 14 (3) 4-11
- Маянская С. Д., Гребенкина И. А., Лукаша Е. Б.  
Показатели жесткости сосудистой стенки у молодых лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии ..... 2015; 14 (3) 12-17
- Мычка В. Б., Верткин А. Л., Толстов С. Н., Прохорова Ю. В., Узueva Э. И., Хамурзова М. А.  
Открытое рандомизированное перекрестное исследование клинической эквивалентности генерического и оригинального валсартана у больных артериальной гипертензией ..... 2015; 14 (1) 4-9
- Никитин В. А., Гостева Е. В., Пышинограва Л. В., Васильева Л. В.  
Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином в лечении больных артериальной гипертензией, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких ..... 2015; 14 (4) 8-12
- Руксин В. В., Гришин О. В., Яценкова С. В., Онучин М. В.  
Возможности применения дженерика моксонидина при повышении артериального давления ..... 2015; 14 (4) 13-17
- Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С., Фендрикова А. В.  
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса “интима-медиа” в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией ..... 2015; 14 (6) 10-17
- Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В.  
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами ..... 2015; 14 (5) 23-28

#### Инфаркт миокарда

- Барбараши Л. С.  
Результаты различных стратегий первичного чрескожного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ..... 2015; 14 (2) 19-24
- Вышков Е. В., Севастьянова Д. С., Крылов А. Л., Марков В. А.  
Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow ..... 2015; 14 (1) 17-22
- Крючков Д. В., Херасков В. Ю., Артамонова Г. В.  
Отдаленная выживаемость больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком ..... 2015; 14 (2) 13-18
- Тавлуева Е. В., Барбараши О. Л.  
Взаимосвязь уровней провоспалительных маркеров у женщин и мужчин в раннем постинфарктном периоде с годовым прогнозом ..... 2015; 14 (5) 35-39
- Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Барбараши О. Л., Барбараши Л. С.  
Результаты различных стратегий первичного чрескожного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ..... 2015; 14 (2) 19-24
- Федотова А. И., Максимов И. В., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Марков В. А.  
Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда ..... 2015; 14 (2) 25-30

**Ишемическая болезнь сердца**

- Михин В. П., Неберидзе Д. В., Ахмеджанов Н. М., Жилыева Ю. А.  
Эффективность розувастатина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике ..... 2015; 14 (6) 18-28
- Мухтаренко С. Ю., Мураталиев Т. М., Неклюдова Ю. Н., Звенцова В. К., Окунова А. А.  
Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца при различных методах лечения ..... 2015; 14 (4) 18-21
- Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Бессонов И. С.  
Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца с типом личности Д, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам ..... 2015; 14 (3) 25-29
- Сумин А. Н., Щеглова А. В., Байтанова Т. Б., Барбараш О. Л.  
Влияние патологического сердечно-лodgeчного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца ..... 2015; 14 (3) 18-24
- Танцырева И. В., Волкова Э. Г., Левашиов С. Ю., Шамурова Ю. Ю.  
Моделирование 10-летней выживаемости мужчин 60 лет и старше с ишемической болезнью сердца ..... 2015; 14 (4) 22-28
- Тарловская Е. И., Нечаева Г. И., Мальчикова С. В., Семенкин А. А.  
Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца ..... 2015; 14 (4) 29-37
- Тарловская Е. И., Чудиновских Т. И.  
Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца ..... 2015; 14 (6) 29-35

**Коморбидность**

- Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д., Имаева А. Э., Лукьянов М. М., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Ильин В. А., Либис Р. А., Минаков А. В., Невзорова В. А., Недогада С. В., Романчук С. А., Ротарь О. П., Трубочева И. А., Шляхто Е. В., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ  
Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска ..... 2015; 14 (4) 44-51

**Коронарный атеросклероз**

- Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В., Гаврилова Н. Е., Бойцов С. А.  
Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных с коронарным атеросклерозом ..... 2015; 14 (2) 31-34
- Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Отт А. В., Гриценко О. В.  
Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза ..... 2015; 14 (2) 35-40

**Метаболический синдром**

- Драпкина О. М., Деева Т. А.  
Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени ..... 2015; 14 (5) 40-47
- Корнеева Е. В., Трекина Н. Е., Мамина А. А.  
Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера ..... 2015; 14 (1) 41-46

**Метаболический синдром, ожирение**

- Александров А. А., Деев А. Д., Розанов В. Б., Звездина И. В., Кригер Е. Г.  
Методика оценки тренда индекса массы тела детей и взрослых в автоматизированной системе предупреждения избыточного веса и ожирения ..... 2015; 14 (3) 43-48
- Борисова Е. П., Кылбанова Е. С.  
Показатели липидного профиля у лиц якутской национальности с метаболическим синдромом в сочетании с патологией органов дыхания ..... 2015; 14 (3) 39-42
- Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Отмахов В. В., Кузнецова Т. Ю.  
Скорость пульсовой волны в аорте как дополнительный прогностический критерий при абдоминальном ожирении ..... 2015; 14 (3) 49-53

**Нарушение мозгового кровообращения**

- Журавская Н. Ю., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2"  
Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2) ..... 2015; 14 (2) 46-51
- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., Гинзбург М. Л. от имени Рабочей группы исследования ЛИС-2  
Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2 ..... 2015; 14 (6) 48-51

**Ожирение**

- Корнеева Е. В.  
Профилактическое влияние орлистата на кардиоваскулярные риски у молодых пациентов с ожирением ..... 2015; 14 (4) 38-43

**Острый коронарный синдром**

- Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Шимохина Н. Ю., Петрова М. М.  
Состояние гемостаза и функциональной активности нейтрофилов у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме ..... 2015; 14 (5) 29-34

**Сердечная недостаточность**

- Шпагина Л. А., Паначева Л. А., Локтин Е. М., Поспелова Т. И., Котова О. С., Кохно В. Н., Рукавицына А. А.  
Опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями ..... 2015; 14 (3) 35-38

**Хроническая сердечная недостаточность**

- Драпкина О. М., Зятенкова Е. В.  
Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом ..... 2015; 14 (6) 42-47
- Душина А. Г., Либис Р. А.  
Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ..... 2015; 14 (4) 52-58
- Камилова У. К., Расулова З. Д.  
Изучение сравнительной эффективности действия лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью ..... 2015; 14 (2) 41-45

- Коненков В. И., Повещенко О. В., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В., Ким И. Н., Бондаренко Н. А., Караськов А. М., Покушалов Е. А., Романов А. Б.  
Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности .....2015; 14 (1) 23-29
- Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г.  
Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза .....2015; 14 (1) 30-34
- Эпидемиология и профилактика**
- Белова Ю. Ю.  
Мотивы употребления алкоголя студентами Республики Марий Эл и профилактика их возникновения .....2015; 14 (2) 62-67
- Болотова Е. В., Самородская И. В., Комиссарова И. М.  
Гендерно-возрастные особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской популяции Краснодарского края .....2015; 14 (1) 47-52
- Карамнова Н. С., Серебрякова В. Н., Трубочева И. Н., Кавешников В. С., Выгодина В. А., Калинина А. М.  
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе педагогов общеобразовательных школ г. Томска (по данным многоцентрового проспективного профилактического исследования) .....2015; 14 (2) 68-73
- Концевая А. В., Шальнова С. А.  
Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей .....2015; 14 (6) 54-58
- Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Ильин В. А., Конради А. О., Либис Р. А., Минаков А. В., Невзорова В. А., Недогода С. В., Оганов Р. Г., Романчук С. А., Ротарь О. П., Трубочева И. А., Шляхто Е. В., Бойцов С. А.  
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ  
Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ) .....2015; 14 (4) 59-67
- Максимов С. А., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Черкас Н. В., Артамонова Г. В.  
Связь сердечно-сосудистого здоровья с профессиональной занятостью населения (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) .....2015; 14 (5) 73-77
- Ротарь О. П., Дубинина Е. А., Орлов А. В., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Басырова И. Р., Дупляков Д. В., Гудкова С. А., Солнцев В. Н., Алехин А. Н., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.  
Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге .....2015; 14 (4) 68-74
- Смирнова М. Д., Бадин Ю. В., Бадинова О. Ю., Вайсберг А. Р., Поляков Д. С., Шербицина Е. В., Агеев Ф. Т., Фомин И. В.  
Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномальной жары лета 2010г в ряде районов Нижегородской области, оказавшихся в эпицентре пожаров, на заболеваемость и смертность населения .....2015; 14 (6) 59-65
- Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Артамонова Г. В.  
Значения сердечно-лodgeжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области .....2015; 14 (5) 67-72
- Регистры сердечно-сосудистых заболеваний**
- Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В., Переверзева К. Г., Правкина Е. А., Деев А. Д., Андреев Е. Ю., Еришова А. И., Мешков А. Н., Мясников Р. П., Сердюк С. С., Харлан М. С., Базаева Е. В., Козминский А. Н., Мосейчук К. А., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В.  
Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями .....2015; 14 (1) 53-62
- Номоконова Е. А., Елькомов В. А., Ефремушкина А. А.  
Первые результаты внедрения регистра хронической ишемической болезни сердца в Алтайском крае .....2015; 14 (1) 63-69
- Клинический случай**
- Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Богословская Т. Ю., Муртазина Р. З., Дидио А. В., Серебренникова М. П., Константинов В. О., Мандельштам М. Ю., Васильев В. Б.  
Клинический пример пациента с семейной гиперхолестеринемией, вызванной новой мутацией с.1859G>C (p.W620S) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека .....2015; 14 (6) 52-53
- Разное**
- Балькова Л. А., Ивянский С. А., Широкова А. А., Щекина Н. В., Калабкин Н. А.  
Современные подходы и возможности оценки состояния сердечно-сосудистой системы в детском спорте .....2015; 14 (5) 53-59
- Белов В. В., Меньщиков А. А.  
Оценка оптимального значения холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте практически здоровых мужчин 40-59 лет (по данным 30-летнего проспективного наблюдения) .....2015; 14 (3) 60-64
- Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Тюкалова Л. И., Ворожцова И. Н., Буховец И. Л., Пашкова Е. Н.  
Влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов .....2015; 14 (5) 60-66
- Гамыранова Н. В., Метельская В. А., Ткачева О. Н., Озерова И. Н., Перова Н. В., Александрович О. В.  
Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста .....2015; 14 (3) 65-69
- Искендеров Б. Г., Сисина О. Н., Мамедов М. Н.  
Риск развития острого повреждения почек и его прогностическое значение у больных с различной скоростью клубочковой фильтрации, подвергшихся аортокоронарному шунтированию .....2015; 14 (3) 54-59
- Киселева А. В., Жарикова А. А., Мешков А. Н.  
Влияние курения на статус метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты .....2015; 14 (6) 73-77
- Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А., Лукьянов М. М.  
Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? .....2015; 14 (5) 48-52
- Плохова Е. В., Акашева Д. У., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Круликова А. С., Пыхтина В. С., Азальцов М. В., Шарашикина Н. В., Браилова Н. В., Скворцов Д. А., Бойцов С. А.  
Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? .....2015; 14 (2) 52-57
- Поддубская Е. А., Лутай А. В., Драпкина О. М., Бойцов С. А.  
Анализ медицинских публикаций российских авторов за период 2010–2014гг. Использование международной базы научного цитирования Scopus для оценки темпов интеграции в мировое научное пространство .....2015; 14 (6) 66-72
- Шария М. А., Буторова Е. А., Литвин А. Ю., Устюжанин Д. В., Елфимова Е. М., Гориева Ш. Б., Терновой С. К., Чазова И. Е.  
Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна .....2015; 14 (2) 58-61

**Мнение по проблеме**

*Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*  
 Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? .....2015; 14 (6) 78-82

*Драпкина О. М., Шепель Р. Н.*  
 Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя .....2015; 14 (1) 70-77

*Козиолова Н. А., Полянская Е. А.*  
 Проблемы выбора антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией .....2015; 14 (4) 75-85

*Коньшико Н. А., Морозова Т. Е.*  
 Анализ применения некоторых антигипертензивных средств в клинической практике .....2015; 14 (3) 70-74

*Лопатин Ю. М., Лопатина Е. Ю.*  
 Фармакоэкономические аспекты применения эплеренона при хронической сердечной недостаточности .....2015; 14 (4) 86-91

*Мясников Р. П., Благова О. В., Куликова О. В., Меришина Е. А., Харлап М. С., Андреевко Е. Ю., Корецкий С. Н., Сердюк С. Е., Базаева Е. В., Вирабова И. А., Береговская С. А., Сеницын В. Е., Бойцов С. А.*  
 Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии .....2015; 14 (5) 78-82

*Румянцева С. А., Стулин В. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В., Колесникова Е. А., Петров В. А., Касьмов В. А., Шушарина Н. Н., Ладаний Д. В., Богданов Е. А.*  
 Пути развития систем длительного контроля артериального давления .....2015; 14 (1) 78-82

*Ткачева О. Н., Каиштанова Д. А., Бойцов С. А.*  
 Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника .....2015; 14 (6) 83-86

**Лекция**

*Вёрткин А. Л.*  
 Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение .....2015; 14 (2) 74-79

**Обзоры**

*Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.*  
 Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть III .....2015; 14 (6) 93-100

*Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.*  
 Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее (I часть) .....2015; 14 (2) 80-87

*Воронина В. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю.*  
 Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть II .....2015; 14 (3) 82-88

*Гориков А. Ю., Бойцов С. А.*  
 Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний .....2015; 14 (6) 87-92

*Димов А. С.*  
 Теоретические аспекты (дефекты) профилактического направления в медицине (кардиологии) и их прикладное значение: критика и предложения .....2015; 14 (4) 96-102

*Имаева А. Э., Шальнова С. А.*  
 Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факторы — новая модель .....2015; 14 (5) 87-93

*Каиштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.*  
 Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол .....2015; 14 (4) 92-95

*Каиштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.*  
 Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 2. Микробиота кишечника и ожирение .....2015; 14 (5) 83-86

*Колпакова А. Ф.*  
 Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики .....2015; 14 (3) 75-81

*Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Пасечник Д. Г., Асрумян Э. Г.*  
 Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума .....2015; 14 (1) 90-96

*Марданов Б. У., Мамедов М. Н., Ахмедова Э. Б., Оганов Р. Г.*  
 К вопросам течения и прогноза кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом .....2015; 14 (1) 83-89

*Самородская И. В., Болотова Е. В., Бойцов С. А.*  
 Актуальные вопросы классификации ожирения .....2015; 14 (4) 103-110

*Ступаков С. И.*  
 Кардиостимуляция и нарушения ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....2015; 14 (3) 89-94

**Юбилей**

Ефремушкин Герман Георгиевич .....2015; 14 (6) 101-102

Скибицкий Виталий Викентьевич .....2015; 14 (1) 97

**Некролог**

Александров Андрей Алексеевич .....2015; 14 (2) 88

**Информация**

Итоги IV Международного форума кардиологов и терапевтов .....2015; 14 (2) 89

*Мамедов М. Н.*  
 Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 .....2015; 14 (5) 94

Российский национальный конгресс кардиологов .....2015; 14 (6) 102

Отчет по итогам V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа .....2015; 14 (3) 103-104

Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов: итоги и перспективы .....2015; 14 (6) 104-105

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2015 году .....2015; 14 (6) 107-110



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

# V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.  
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте  
[www.cardioproggress](http://www.cardioproggress)

