

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Журналу – 15 лет!



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

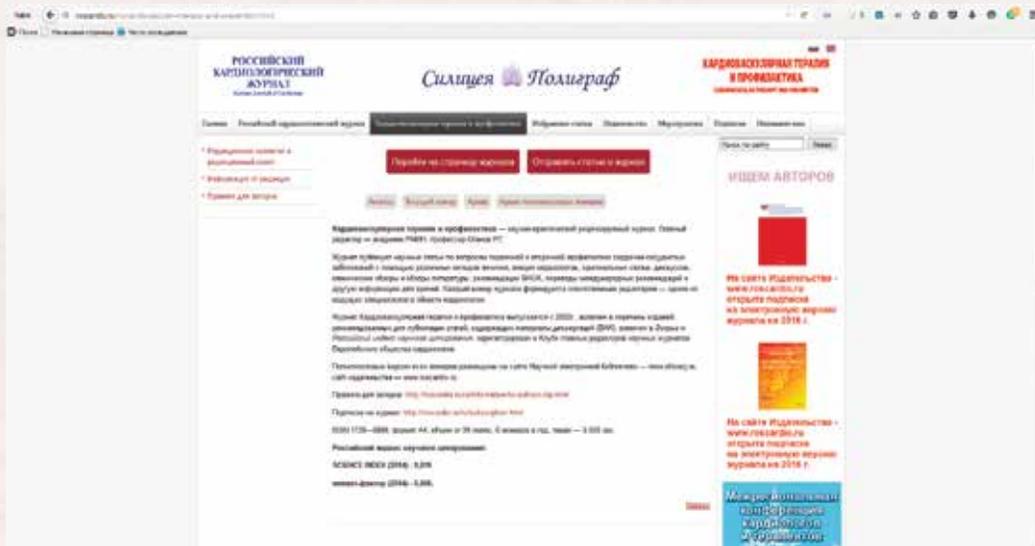
www.ros cardio.ru

№ 3, 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2007	2008	2009	2010	2011
12.0	12.8	17.4	17.1	17.3
18.0	18.0	17.1	17.1	17.3
18.0	18.0	17.1	17.1	17.3

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>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2016г, формат PDF)

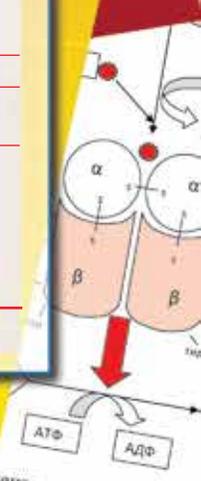
6 номеров

(годовая подписка)

570-00 руб

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования



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) 2,925
импакт-фактор (2014) 1,064

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: www.rosccardio.ru

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

Информация о подписке:
www.rosccardio.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, 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

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

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

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 15 3'2016 / Vol.15 3'2016

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галаяич 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)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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: oganov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjavich 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)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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)

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: oganov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Передовая статья

Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Самородская И. В., Бойцов С. А. 4
Профилактический скрининг: все за и против

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И. 14
Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией и с депрессивными расстройствами

Ишемическая болезнь сердца

Тарасов Н. И., Синькова М. Н., Исаков Л. К., Лебедева Н. Б., Шилов В. А., Тепляков А. Т. 20
Новые возможности профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ишемической болезнью сердца с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности: эффективность использования розувастатина и эзетимиба

Карташова Е. А., Кастанаян А. А., Нажева М. И., Жулитов А. Ю., Железняк Е. И. 25
Эффективность применения тiotриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца

Острый коронарный синдром

Скопец И. С., Везикова Н. Н. 31
Оценка взаимосвязи между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом

Суспицына И. Н., Сукманова И. А. 37
Гендерные особенности факторов риска и их взаимосвязь с развитием инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп

Метаболический синдром

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. 43
Оценка уровня лептина в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца

Клинический случай

Павлов В. И. 49
Дифференциальная диагностика электрокардиографических изменений при ишемической болезни сердца и спортивных стрессорных влияниях

Эпидемиология и профилактика

Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Дудинская Е. В., Агальцов М. В., Кругликова А. С., Браилова Н. В., Пыхтина В. С., Плохова Е. В., Озерова И. Н., Покровская М. С., Выгодин В. А., Скворцов Д. А., Бойцов С. А. 52
Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов

Contents

Editorial

Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Samorodskaya I. V., Boytsov S. A.
Preventional screening: all pros and contras

Original articles

Arterial hypertension

Kovalev D. V., Skibitskiy V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I. 14
Efficacy of antihypertensive therapy with added antidepressant in hypertension patients and depression

Ischemic heart disease

Tarasov N. I., Sinkova M. N., Isakov L. K., Lebedeva N. B., Shilov V. A., Teplyakov A. T. 20
New opportunities for preventive therapy with statins during CHD patients' rehabilitation, with clinical signs of moderate CHF: effectiveness of rosuvastatin and ezetimibe

Kartashova E. A., Kastanyan A. A., Nazheva M. I., Zhulitov A. Yu., Zheleznyak E. I. 25
Effectiveness of tiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease

Acute coronary syndrome

Skopets I. S., Vezikova N. N. 31
Assessment of relationship for GRACE score and coronary lesion severity in young patients with acute coronary syndrome

Suspitsina I. N., Sukmanova I. A. 37
Gender specifics of the risk factors and relation with myocardial infarction in patients of various age groups

Metabolic syndrome

Drapkina O. M., Shepel R. N., Deeva T. A. 43
Plasma leptin levels in metabolic syndrome patients with ischemic heart disease

Clinical study

Pavlov V. I. 49
Differential diagnostics of electrocardiogram changes in ischemic heart disease and sports stress influences

Epidemiology and prevention

Strajesco I. D., Tkacheva I. N., Akasheva D. U., Dudinskaya E. V., Agaltsov M. V., Kruglikova A. S., Brailova N. V., Pykhtina V. S., Plokhova E. V., Ozerova I. N., Pokrovskaya M. S., Vygodin V. A., Skvortsov D. A., Boytsov S. A. 52
Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length

Мнение по проблеме

Кожокарь К. Г., Урванцева И. А., Николаев К. Ю.
Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома

Зеленская Е. М., Кох Н. В., Киреева В. В., Апарцин К. А., Лифшиц Г. И.
Ассоциация гена *CYP11B2* с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений

Обзоры

Будневский А. В., Малыш Е. Ю.
Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Кобякова О. С., Деев И. А., Лукашова А. М., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С.
Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов

Информация

Opinion on a problem

Kozhokar K. G., Urvantceva I. A., Nikolaev K. Yu.
The influence of psychosocial factors on the development of ischemic heart disease and acute coronary syndrome

Zelenskaya E. M., Koch N. V., Kireeva V. V., Apartsin K. A., Lifshitz G. I.
Association of the gene *CYP11B2* with the risk of essential hypertension and atherothrombotic complications

Reviews

Budnevsky A. V., Malysh E. Yu.
Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders

Kobyakova O. S., Deev I. A., Lukashova A. M., Starovoytova E. A., Kulikov E. S.
The prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population

Information

58

63

69

74

81

Профилактический скрининг: все за и против

Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Самородская И. В., Бойцов С. А.

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

В настоящее время в медицинских кругах и средствах массовой информации активно дискутируется целесообразность проведения широкомасштабных скрининговых программ, их критерии, методы исследования, периодичность проведения и т.д. В статье представлен обзор основных скрининговых программ для взрослого населения в Великобритании, США, Австралии, Японии и России.

Ключевые слова: скрининг, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, сахарный диабет.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 4–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-4-13>

Поступила 25/03-2016

Принята к публикации 18/04-2016

Preventional screening: all pros and contras

Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Samorodskaya I. V., Boytsov S. A.

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

Recently, medical community and mass media actively discuss the need for broad screening programs, criteria of those, investigation methods, frequency of start-up, etc. The article focuses on the main screening programs for adult citizens of Great Britain, USA, Australia, Japan and Russia.

Key words: screening, cardiovascular diseases, oncological diseases, diabetes.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 4–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-4-13>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МАИР — Международное агентство по изучению рака, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, AUDIT — Alcohol Use Disorders Identification Test, USPSTF — United States Preventive Services Task Force.

В последнее время в отечественных и зарубежных профессиональных медицинских изданиях и в средствах массовой информации высказываются сомнения в целесообразности проведения широкомасштабных скрининговых программ, таких как комплексные обследования в центрах здоровья и диспансеризация взрослого населения. Основными аргументами при этом являются недостаточная эффективность подобных программ ввиду формального подхода к их осуществлению и отсутствие таких программ в развитых странах. Соответствует ли действительности такая точка зрения?

Концепция скрининга в здравоохранении, т.е. активного выявления болезни или предболезненного состояния у лиц, считающихся или считающих себя здоровыми, была сформулирована в начале прошлого века. Преимущества скрининга в профилактике заболеваний впервые были продемонстрированы в 40-х гг прошлого столетия при массовой флюорографии для выявления больных туберкулезом. Постепенно кон-

цепция скрининга стала считаться приемлемой и для профилактики других заболеваний. США и Великобритания находились в авангарде этого процесса. В 1968г Wilson JMG, Jungner G опубликовали работу “Принципы и практика скрининга для выявления заболеваний”, которая была опубликована как монография Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и стала одним из основополагающих трудов в сфере общественного здоровья. До сих пор остаются актуальными критерии программ скрининга, сформулированные Wilson JMG, Jungner G [1]:

- Заболевание, на которое нацелена программа скрининга, должно являться важной социально-медицинской проблемой;
- Патогенез болезни должен быть хорошо исследован, определены факторы риска (ФР), специфические маркеры заболевания;
- Должен быть чувствительный и специфичный диагностический тест для выявления латентной и ранней стадий заболевания;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (499) 553-69-32

e-mail: Yufereva@gnicpm.ru

[Погосова Н. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, Юферева Ю. М.* — к.м.н., в.н.с. отдела, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Критерии оценки эффективности, целесообразности и рентабельности скрининговой программы

Состояние (заболевание)

- Состояние (заболевание) должно быть важной проблемой здоровья. Должно быть ясное представление об эпидемиологии и естественном течении заболевания, включая развитие от латентной до клинически явной стадии с наличием определяемого ФР, маркера заболевания, латентного периода или ранней симптоматической стадии.
- Все экономически эффективные вмешательства по первичной профилактике данного состояния должны быть уже внедрены в практику, насколько это возможно.
- Если в результате скрининга выявляются носители генетических мутаций, естественное течение жизни этих лиц должно быть ясно осознанно, включая психологические факторы.

Тест

- Должен быть доступен простой, безопасный, точный и валидизированный скрининговый тест.
- Распределение значений результатов теста в целевой популяции должно быть известно, а границы нормальных величин определены и согласованы.
- Тест должен быть приемлемым для обследуемых.
- Должна быть согласована тактика обследования лиц с положительными результатами теста и определены варианты выбора, которые могут быть им предложены.
- Если при тестировании на генетические мутации исследуются не все возможные мутации, то должны быть ясные критерии выбора видов мутаций, включенных в скрининг.

Вмешательство (лечение)

- Должны быть эффективные способы лечения или вмешательства для лиц с выявленной доклинической стадией заболевания, а также доказательства того, что лечение в доклинической стадии приводит к лучшим клиническим исходам, чем лечение, начатое на клинической стадии заболевания.
- Должна существовать научно обоснованная политика в отношении того, каким категориям пациентов должны проводиться вмешательства и какое из них будет наиболее адекватным.

Программа скрининга

- Должны быть доказательства, полученные в высококачественных, рандомизированных, контролируемых исследованиях, подтверждающие эффективность скрининговой программы в снижении смертности или заболеваемости. Такие же доказательства должны быть представлены в отношении степени риска в тех случаях, когда скрининговая программа направлена на предотвращение обследуемому информации, на основании которой он может сделать информированный выбор (например, синдром Дауна, носительство гена муковисцидоза).
- Должны быть доказательства того, что скрининговая программа в полном объеме (тестирование, дополнительная диагностика и лечение/вмешательство) приемлема для медицинских работников и населения с клинической, социальной и этической точек зрения.
- Польза от скрининговой программы должна превышать любой вред (например, обусловленный гипердиагностикой, избыточным лечением, ложноположительными, ложноотрицательными и неопределенными результатами и осложнениями).
- Издержки, связанные с тестированием, дополнительной диагностикой и вмешательством, должны быть экономически сбалансированы в отношении расходов на здравоохранение в целом. Оценка по этим критериям должна опираться на данные медико-экономического анализа и предполагать эффективное использование ресурсов.

Критерии внедрения

- Лечение состояния и его результаты должны быть оптимизированы до начала скрининговой программы.
- Должны быть приняты во внимание все возможные варианты вмешательства, дополнительные затраты (на дополнительное лечение, предоставление других услуг), а также оценена возможность более экономически эффективных вмешательств.
- Должен быть разработан план управления и контроля за скрининговой программой, а также согласованный набор стандартов качества.
- Штатное и материальное обеспечение скрининговой программы для тестирования, диагностики и лечения должно быть в наличии до начала скрининговой программы.
- Доказательная информация, разъясняющая последствия тестирования, вмешательства и лечения, должна быть доступна для потенциальных участников скрининговой программы, чтобы помочь им сделать информированный выбор.
- Следует предвидеть давление со стороны общественности, направленное на расширение критериев включения в программы и сокращение периодов между обследованиями. Решения, принимаемые в отношении этих параметров, должны обосновываться для общественности с помощью научных аргументов.

• Вмешательство на ранней стадии болезни должно быть более эффективным, чем на поздней стадии;

• Стоимость программы скрининга должна быть сбалансирована по отношению к дальнейшим экономическим затратам на лечение болезни и реабилитацию.

Эти критерии сохраняют свою актуальность и в настоящее время, однако с учетом более жестких требований доказательной медицины, необходимости повышения эффективности скрининговых про-

грамм, а также минимизации их побочных эффектов, они модернизировались и дополнялись. Современные критерии оценки эффективности, целесообразности и рентабельности скрининговой программы представлены Национальным скрининговым комитетом Великобритании в 2015г (таблица 1) [2].

Современные программы скрининга — раннего выявления заболеваний — в настоящее время внедрены во многих странах. Комплексные обследования в центрах здоровья проводятся в России с 2009г,

Базовые характеристики здоровья, оцениваемые в центрах здоровья

Параметр	Метод оценки
Статус курения	Опрос
Статус курения объективно (содержание монооксида углерода в выдыхаемом воздухе и карбоксигемоглобина в крови)	Обследование на аппарате смоклайзер
Основные параметры функционирования дыхательной системы	Спирометрия
Уровень физической активности	Опрос
Характер питания	Опрос
Избыточная масса тела, ожирение	Расчет на основании роста и массы тела
Абдоминальное ожирение	Измерение окружности талии
Потребление алкоголя и психоактивных веществ	Опрос, исследование на анализаторе токсических веществ
АД	Измерение с помощью тонометра
Частота сердечных сокращений	Измерение с помощью тонометра
Сердечный ритм, проводимость, вариабельность сердечного ритма, признаки ишемии миокарда	Исследование с помощью АПК “Ритм-экспресс” и аппарата Кардивизор
Лодыжечно-плечевой индекс	Исследование с помощью анализатора ультразвукового доплеровского “Ангиодин”
Уровень холестерина в крови	Исследование с помощью CardioCheck RA
Уровень глюкозы в крови	Исследование с помощью CardioCheck RA
Суммарный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений SCORE	Оценка по шкале SCORE
Стресс, психоэмоциональное напряжение	Опрос. Исследование с помощью АПК и программы СКУС
Соотношение воды, мышечной и жировой ткани в организме	Биоимпедансметрия
Острота зрения	Авторефрактометрия. Исследование с помощью проектора знаков
Внутриглазное давление	Бесконтактная пневмотонометрия
Стоматологический статус	Осмотр гигиениста стоматологического
Насыщение крови кислородом	Пульсоксиметрия

Примечание: АПК — аппаратно-программный комплекс, СКУС — система контроля уровня стресса.

они позволяют оценить базовые характеристики здоровья (таблица 2) и выявить ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) — повышенный уровень артериального давления (АД), уровень глюкозы в крови, гиперхолестеринемия, курение табака, пагубное потребление алкоголя, нерациональное питание, низкую физическую активность, избыточную массу тела/ожирение, — и провести их коррекцию [3]. Следует отметить, что комплексные обследования в центрах здоровья нацелены на выявление некоторых ХНИЗ и ФР их развития.

С 2013г в РФ проводится диспансеризация определенных групп взрослого населения — программа углубленного обследования состояния здоровья граждан в целях раннего выявления ФР и самих ХНИЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний, онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких, а также глаукомы [4]. Указанные болезни являются основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения РФ — вклад >80%. По сути диспансеризация является программой комплексного скрининга на выявление ХНИЗ, а кроме того она включает как

обязательный элемент проведение профилактического консультирования по коррекции ФР и установление диспансерного наблюдения за лицами с ХНИЗ и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР). Алгоритм проведения диспансеризации четко прописан, программа состоит из 2 этапов, и включает определенный набор обследований, специфичных в зависимости от возраста и пола пациентов (таблица 3) [4]. Запланировано осуществление программы на регулярной основе с обследованием граждан 1 раз в 3 года. Проведение диспансеризации 22,4 млн гражданам только за 2014г позволило выявить 1 616 279 случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. 919 399 случаев артериальной гипертонии (АГ) и 30 495 случаев злокачественных новообразований, в т.ч. 9 345 случаев рака молочной железы и 3949 случаев рака женских половых органов, 70% из которых были выявлены на 1-2 стадиях заболевания [5]. При всей сложности реализации столь масштабной программы ее осуществление в части выявления ХНИЗ и последующей организации диспансерного наблюдения за больными становится реальным механизмом предотвращения осложнений ХНИЗ и улучшения прогноза.

Таблица 3

Перечень медицинских мероприятий, проводимых в рамках диспансеризации

Осмотр, исследование, иное медицинское мероприятие	Возраст и кратность проведения
Опрос (анкетирование) на выявление ХНИЗ, ФР их развития, потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача	с 21 года
Антропометрия (измерение роста стоя, массы тела, окружности талии), расчет индекса массы тела	с 21 года
Измерение АД	с 21 года
Определение уровня общего холестерина и глюкозы в крови (допускается экспресс-метод)	с 21 года
Определение относительного ССР по шкале относительного риска SCORE	с 21 до 39 лет
Определение абсолютного суммарного ССР по шкале SCORE	с 40 до 65 лет
Электрокардиография (в покое)	с 36 лет у мужчин и с 45 лет у женщин
Флюорография легких	с 21 года
Клинический анализ крови	с 39 лет 1 раз в 6 лет
Анализ крови биохимический общетерапевтический	с 39 лет 1 раз в 6 лет
Общий анализ мочи	с 21 года
Исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом (допускается проведение бензидиновой или гваяковой пробы)	с 48 до 75 лет
УЗИ поджелудочной железы, почек, органов малого таза (у женщин)	с 39 лет 1 раз в 6 лет
УЗИ поджелудочной железы, почек, простаты (у мужчин)	с 39 лет 1 раз в 6 лет
УЗИ брюшной аорты однократно у мужчин, которые когда-либо курили в жизни	в 69 или 75 лет
Измерение внутриглазного давления	с 39 лет
Осмотр фельдшером (акушеркой), включая взятие мазка (соскоба) с поверхности шейки матки (наружного маточного зева) и цервикального канала на цитологическое исследование (для женщин)	с 21 до 69 лет
Маммография обеих молочных желез (для женщин)	с 39 до 75 лет
Прием (осмотр) врача-терапевта, включающий установление диагноза, определение группы состояния здоровья, группы диспансерного наблюдения, проведение краткого профилактического консультирования, включая рекомендации по здоровому питанию, уровню физической активности, отказу от курения табака и пагубного потребления алкоголя, определение медицинских показаний для обследований и консультаций в рамках второго этапа диспансеризации	с 21 года

Примечание: УЗИ — ультразвуковые исследования.

Таблица 4

Критерии оценки программы скрининга

A	Вмешательство, безусловно, рекомендуется, т.к. имеются надежные доказательства его положительного влияния на важные клинические исходы, а польза от его применения значительно превышает возможный вред
B	Вмешательство рекомендуется, имеется, по крайней мере, одно достаточное доказательство его положительного влияния на важные клинические исходы, а польза от его применения в целом превышает возможный вред
C	Рекомендации “за” или “против” отсутствуют из-за противоречивости доказательств. Имеется, по крайней мере, одно достаточное доказательство положительного влияния вмешательства на важные клинические исходы, но польза от его применения незначительна, превосходит вред, что не оправдывает его широкого применения
D	Вмешательство не рекомендуется, т.к. имеются доказательства его неэффективности, или вред от его применения превышает пользу
I	Нет доказательств, позволяющих высказаться “за” или “против” вмешательства. Доказательства эффективности вмешательства недостаточны, противоречивы или низкого качества, а баланс пользы и вреда не может быть определен

Рассмотрим существующую практику проведения скрининга в Европейском союзе, используя в качестве модели Соединенное Королевство. В Великобритании для людей разных возрастов проводятся различные скрининговые программы на обнаружение отдельных ХНИЗ, т.е. это отдельные программы, а не комплексная программы скрининга, как в России [6].

В Соединенном Королевстве для лиц в возрасте 40-74 лет каждые 5 лет проводится программа Health Check, в которой предусмотрены определение

уровня общего холестерина, глюкозы, артериального давления (АД), индекса массы тела, суммарного ССР по Шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Целенаправленно определяются курение, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, стресс, избыточное потребление алкоголя, а также когнитивные нарушения у лиц >60 лет. Скрининг на ФР ИБС и мозговых инсультов проводится в учреждениях первичного звена здравоохранения и сопровождается соответствующими рекомендациями по лечению и после-

дующим наблюдением. В настоящее время Национальный комитет по скринингу Великобритании считает, что Национальную программу следует продолжать, при этом тщательно пересмотреть, уделяя внимание контролю качества, подготовке персонала и надежности информации.

Национальная программа скрининга на диабетическую ретинопатию всех больных СД в возрасте >12 лет предусматривает обследование глазного дна 1 раз в год. В настоящее время пристальное внимание уделяется возможности увеличения скринингового интервала до 2-х лет, особенно у пациентов с низким риском потери зрения. В случае высокого риска скрининговый интервал между исследованиями сохраняется прежним.

В Великобритании разработаны и функционируют 3 Национальные программы онкологического скрининга взрослого населения. Программы по выявлению рака молочной железы и рака шейки матки проводятся на протяжении многих лет, но время от времени пересматриваются. При этом внимание уделяется контролю качества и обеспечению сбалансированной и понятной информации, помогающей женщинам сделать информированный выбор в отношении участия в программе. Усилия направлены на увеличение охвата лиц, подверженных наиболее высокому риску заболевания, рассматриваются альтернативные типы тестов, изменяются скрининговые интервалы.

Национальная программа по выявлению рака шейки матки предусматривает цитологическое исследование биоматериала из шейки матки всем женщинам в возрасте 25-64 лет. С 2008г проводится жидкостная цитология, которая пришла на смену традиционному Pap-тесту (окрашиванию мазка по Папаниколау). В настоящее время жидкостная цитология рекомендована в качестве “золотого стандарта” диагностики интраэпителиальных неоплазий слизистой цервикального канала и влагалищной части шейки матки. Исследование проводится каждые 3 года женщинам в возрасте 25-49 лет и каждые 5 лет женщинам в возрасте 50-64 лет. Ежегодно в Великобритании скрининг проходят 3 млн женщин. В 2010-11гг общий охват женщин целевых возрастов составил 78,6%. Подсчитано, что в случае достижения 80% охвата женщин, отдаленная смертность от цервикального рака снизится на 95%. Стоимость программы скрининга, включая расходы на лечение, составляет £175 млн в год. В настоящее время в Великобритании идет дискуссия о переходе на применение высоко онкогенных штаммов вирусов папилломы человека в качестве основного скринингового теста цервикального рака.

Согласно Национальной программе по выявлению рака молочной железы всем женщинам в возрасте 50-70 лет выполняется маммография с интервалом каждые 3 года. Расходы на скрининговую программу

по раку молочной железы в Великобритании составляют ~£96 млн в год. В 2009-10гг были скринированы 2 133 189 женщин, при этом рак молочной железы выявлен в 17 013 случаях. Эффективность скрининга подтверждается данными об увеличении 5-летней выживаемости женщин с раком молочной железы, диагностированным при скрининге. Она достоверно увеличилась с 93,5% в 1992-93гг до 97,1% в 2002-03гг. Согласно публикациям в *British Medical Journal* в 2010г смертность от рака молочной железы у женщин среднего возраста в Великобритании резко снизилась, причем в большей степени, чем в любой другой европейской стране [7].

Относительно недавно в Великобритании была одобрена Национальная программа скрининга на колоректальный рак среди населения в возрасте 60-74 лет, используя высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь каждые 2 года. При получении положительного результата назначается колоноскопия. Второй вариант скрининга включает однократное проведение ректороманоскопии лицам >55 лет. Регулярный скрининг позволил снизить риск смерти от этого заболевания на 16%. Расходы программы скрининга рака кишечника для возрастной группы 60-69 лет составляют £77,3 млн.

Скрининг ХНИЗ, встречающихся с высокой частотой в отдельных регионах

В настоящее время существуют скрининговые программы для выявления заболеваний, встречающихся с высокой частотой в отдельных географических регионах. Стратегия популяционного скрининга рака желудка существует лишь в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где заболеваемость >40 случаев на 100 тыс населения. Для изучения эпидемиологии, скрининга и профилактики рака желудка была создана специальная международная мультидисциплинарная экспертная группа, включающая специалистов из 8 стран: Японии, Кореи, Китая, Малайзии, Филиппин, Сингапура, Тайваня и Таиланда [8]. На основании данных этой экспертной группы оптимальным возрастом начала скрининга рака желудка является 40-45 лет. Говоря о методах скрининга, необходимо отметить, что в настоящее время активно используются либо проходят апробацию следующие инструменты скрининга рака желудка: (1) фотофлюорография с двойным контрастированием, (2) эндоскопия, (3) определение сывороточного пепсиногена I.

В Японии — стране с самой высокой в мире заболеваемостью раком желудка (114,7 на 100 тыс населения), с 1963г существует государственная программа скрининга рака желудка. Это дало возможность добиться впечатляющих результатов: 50% 5-летней выживаемости пациентов за счет раннего выявления и успешного лечения рака желудка [9]. В 1983г метод фотофлюорографии с двойным контрастированием был внедрен в Национальную сис-

тему здравоохранения Японии. Популяция, включенная в программу, состояла из лиц >40 лет. К 2004г 4,4 млн жителей (13% от всех жителей страны >40 лет) прошли скрининг, в результате с 1980г и по 2004г смертность удалось снизить почти в 2 раза — с 69,9 до 34,4 случаев на 100 тыс населения. У 66,7% больных были диагностированы ранние формы заболевания. В 1999г проведен мета-анализ исследований, который подтвердил 49% снижение смертности от рака желудка в группе скрининга, чувствительность колебалась в пределах 60-80%, специфичность 80-90% [10, 11]. В выполненном мета-анализе 5-летний показатель выживаемости у больных, выявленных в результате скрининга, составил 74-80%, а у выявленных в результате обращаемости — 45-56%, что свидетельствует об эффективности скрининга в обнаружении ранних форм рака желудка. Согласно результатам японской группы по изучению скрининга рака желудка фотофлюорография остается единственным рекомендуемым методом популяционного скрининга рака желудка [12]. Несмотря на столь впечатляющие результаты, в Европе и США массовый скрининг рака желудка не проводится по причине низкой заболеваемости и высокой стоимости.

Программы скрининга ХНИЗ в Австралии

Австралия — первая в мире страна, которая стала систематически использовать результаты клинико-экономического анализа для принятия решений в здравоохранении, в т.ч. в области профилактики, и первая инициировала разработку соответствующего Национального руководства — принципы выполнения исследований по оценке технологий для их последующего финансирования из государственных источников [13].

В Австралии отсутствует “универсальный скрининг”. Вместо этого имеют место широкое информирование населения о ФР и о том, какие медицинские осмотры в каком возрасте и как часто проводятся бесплатно в рамках покрытия расходов системой Medicare либо специальными государственными программами. Например, граждане в возрасте 35-45 лет могут пройти самый простой 20-минутный медицинский осмотр бесплатно 1 раз в 2 года. Для людей в возрасте 45-49 лет предусмотрен скрининг при обращении за медицинской помощью в связи с заболеванием: пациентам предлагают пройти обследование на выявление ХНИЗ. При наличии ФР ХНИЗ предусмотрена возможность прохождения бесплатных медицинских осмотров, которые могут быть инициированы как по просьбе пациента, так и по усмотрению врача, но являются добровольными. В программу медицинских осмотров входят оценка риска развития ССЗ, бронхолегочных и онкологических заболеваний, СД, психических расстройств, патологии опорно-двигательного аппарата. Для лиц в возрасте ≥75 лет предусмотрена ежегодная бесплатная для

пациента программа профилактической оценки здоровья: измерение АД, пульса, определение ритма сердца; анализ принимаемых пациентом лекарств; оценка функций мочеиспускания и кишечника; оценка необходимости иммунизации от гриппа, столбняка и пневмококковой инфекции; оценка физических функций пациента, в т.ч. деятельность пациента в повседневной жизни; оценка психологического состояния, в т.ч. когнитивных функций и настроения, и оценка социальной функции пациента. В соответствии с программой Medicare Benefits Schedule предусмотрено 4 варианта медицинских профилактических осмотров. В зависимости от объема осмотра — скрининг, детальный осмотр, осмотр с исследованиями и составлением индивидуального плана профилактики заболеваний и осложнений, различается норматив времени: <30 мин, 30-45 мин, >45-60 мин, специализированный бланк для внесения персонализированной информации и оплата за случай медицинского осмотра с соответствующим кодом (от 50\$ до 253\$) [14].

Кроме профилактических медицинских осмотров, осуществляемых врачами общей практики, в Австралии существуют Национальные программы скрининга на определенные заболевания для лиц, входящих в группы риска их развития. Скрининг на рак молочной железы предусматривает бесплатное выполнение маммографии 1 раз в 2 года для женщин в возрасте ≥40 лет (при обращении) и активное приглашение на маммографию женщин в возрасте 50-69 лет. В 2011-2012 гг маммографию прошли >1,4 млн или 55% женщин Австралии в возрасте 50-69 лет. В 2011г на каждые 10 тыс женщин, обследованных в первый раз, было выявлено 82 случая инвазивного рака молочной железы и 21 случай карциномы протоков *in situ*.

Скрининг на выявление рака шейки матки проводится в Австралии с использованием мазка по Папаниколау (1 раз в 2 года) среди женщин в возрасте 20-69 лет. В 2011-2012гг прошли исследование 3,7 млн (57%) австралийских женщин в возрасте 20-69 лет. В 2011г предраковые заболевания были выявлены у 16641 женщин в возрасте 20-69 лет (8 случаев на 1 тыс женщин, прошедших скрининг).

С 2015г скрининг на рак кишечника предусматривает бесплатный для пациента анализ кала на скрытую кровь (1 раз в 2 года) среди мужчин и женщин в возрасте 50-74 лет; до этого скрининг ограничивался возрастом 50-65 лет. Из 325276 приглашенных на скрининг по программе “BowelScreen Australia” в 2011-2012гг приняли участие в обследовании 35% лиц, при этом у 7,0% участников был обнаружен положительный тест на скрытую кровь и у 72% (n=16190) в последующем выполнена колоноскопия. При колоноскопии у 1 из 32 обследованных был подтвержден диагноз рака кишечника и у 1 из 15 были диагностированы предраковые заболевания.

Программы скрининга ХНИЗ и их ФР в США

В США существуют Национальные программы скрининга, которые разрабатываются Рабочей группой профилактической службы США (United States Preventive Services Task Force — USPSTF). Это негосударственная организация, учрежденная >25 лет назад, работает при поддержке Федерального агентства по исследованиям и качеству в здравоохранении США (Agency for Healthcare Research and Quality). Две главные задачи USPSTF — (1) оценка пользы профилактических программ у лиц, не имеющих заболеваний, с учетом пола, возраста и ФР, а также (2) разработка рекомендаций по внедрению профилактических программ в практику первичного звена здравоохранения. В разработке рекомендаций участвует большая группа независимых экспертов, представители профессиональных медицинских организаций (Американская академия семейных врачей, Американская академия педиатров, Американское раковое общество и др.) и федеральных агентств (Центр по контролю и предупреждению заболеваний, Национальные институты здоровья и др.). Каждая рекомендация, рассматриваемая для включения в ту или иную профилактическую программу, в т.ч. относящуюся к скринингу, оценивается с точки зрения доказательной медицины, и ей присваивается одна из 5 категорий (A, B, C, D, I) (таблица 4), отражающих чистый размер пользы (net benefit), т.е. баланс пользы и вреда, а также силу доказательств в поддержку данной рекомендации.

Основные Национальные скрининговые программы, проводимые в США

Скрининг онкологических заболеваний. С точки зрения Международного агентства по изучению рака (МАИР) рак молочной железы — “идеальная” опухоль для проведения популяционного скрининга [15]. Это самая частая опухоль у женщин, особенно >50 лет. Постоянно и тщательно анализируя различные методы по массовому профилактическому обследованию женщин, МАИР и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один тест, доказавший эффективность в 7 проспективных исследованиях, — маммографию (плечную или предпочтительнее цифровую) у всех (безотносительно групп риска) женщин, входящих в “таргетную” когорту 50-69 лет (не рекомендуется скрининг у женщин <50 и >70 лет) [16]. Новая версия рекомендаций USPSTF 2016г в целом соответствуют таковым МАИР и ВОЗ: всем женщинам в возрасте 50-74 лет следует выполнять маммографию каждые 2 года (категория В) [17]. В США в 2010г были скринированы 70% всех женщин 50-69 лет. Расходы на скрининговую программу составили 7,8 млрд \$ в год [18]. В странах, в которых не практикуется общенациональный маммографический скрининг и стандартное лечение, не отмечено снижения смертности от рака молочной железы [16].

Согласно рекомендациям USPSTF (категория А) всем женщинам в возрасте 21-65 лет должно прово-

диться цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала (Pap тест) [19]. Для женщин 30-65 лет, которые хотят увеличить скрининговый интервал, цитологию комбинируют с определением вируса папилломы человека каждые 5 лет (2012). В США ежегодная заболеваемость раком шейки матки, скорректированная по возрасту, составляет 6,6 случаев на 100 тыс женщин (по данным 2008г) [20]. Большинство случаев заболевания приходится на женщин, которые не были надлежащим образом скринированы. Запуск скрининговых программ в популяциях, где скрининг ранее не проводился, снизил частоту рака шейки матки на 60-90% в течение 3 лет после начала осуществления программы [21]. Корреляционные исследования динамики заболеваемости раком шейки матки в Северной Америке и Европе продемонстрировали драматическое снижение частоты инвазивного рака шейки матки и снижение смертности от него на 20-60% после начала масштабного скрининга [22].

Относительно рака легких в США проводится ежегодный скрининг с помощью низко-дозовой компьютерной томографии легких у лиц 55-80 лет, которые являются курильщиками, и имеют анамнез курения 30 пачка-лет или бросивших курить <15 лет назад. Скрининг не проводится, если пациент бросил курить >15 лет назад или возникли медицинские проблемы, которые могут существенно ограничить продолжительность жизни (категория В) [23].

Скрининг на колоректальный рак в США рекомендуют проводить всем взрослым 50-75 лет (категория А) [24]. При этом предлагается 3 различных варианта программ:

— ежегодный высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь. Обследуемый получает по почте тест-систему, включающую пластиковую карточку, на которую он наносит пробы кала из 3 последовательных дефекаций (т.е. в течение 2-3 дней) и направляет тест-систему обратно в медицинскую организацию. После этого человек получает сообщение о результате теста и, если он положительный, приглашается для дополнительного обследования;

— сигмоидоскопия проводится каждые 5 лет в сочетании с высокочувствительным анализом на скрытую кровь каждые 3 года;

— колоноскопия — 1 раз в 10 лет.

Результаты мета-анализа [25] свидетельствуют о снижении смертности от колоректального рака на 15% при проведении высокочувствительного анализа кала на скрытую кровь 1 раз в 2 года. При использовании в качестве методики скрининга обычного анализа кала на скрытую кровь, смертность от рака кишечника также снижается, но с меньшим числом выигранных лет жизни.

С 2012г USPSTF не рекомендует использовать скрининг для выявления рака предстательной железы с использованием простат-специфического антигена (категория D) [26].

Сердечно-сосудистый скрининг. С 2015г скрининг на повышенный уровень АД в США рекомендуется проводить с 18-летнего возраста (категория А) [27]. Лицам >40 лет и с ФР АГ — афроамериканцы, лица с избыточной массой тела и ожирением, с повышенным нормальным АД — 130-139/85-89 мм рт.ст., АД рекомендуется измерять не реже 1 раза в год. Лицам 18-39 лет при отсутствии ФР повторные измерения АД назначаются через 3-5 лет. Золотым стандартом при этом считается не клиническое измерение АД, а суточное мониторирование.

С октября 2015г USPSTF рекомендует скрининг на повышенный уровень глюкозы как части общей оценки ССР у лиц 40-70 лет с избыточной массой тела и ожирением [28]. При выявлении гипергликемии врачи должны предлагать пациентам интенсивное поведенческое консультирование, направленное на коррекцию питания и физической активности (категория В). В качестве скрининговых тестов используют: определение гликированного гемоглобина или уровня глюкозы в сыворотке натощак, или глюкозотолерантного теста *per os*. Оптимальный скрининговый интервал у лиц с нормальным уровнем глюкозы составляет 1 раз в 3 года.

Согласно рекомендациям USPSTF скрининг на выявление гиперхолестеринемии следует начинать у мужчин с 35 лет и у женщин с 45 лет (категория А), а при получении нормальных значений общего холестерина повторные исследования проводить с интервалами в 5 лет (2008). При наличии у обследуемых высокого риска ИБС, скрининг начинается с возраста 20 лет у мужчин и женщин (категория В) [29].

Однократный скрининг для диагностики аневризмы брюшной аорты с помощью ультразвукового исследования рекомендуется всем мужчинам в возрасте 65-75 лет, которые когда-либо курили, и более селективно никогда не курившим (2014) [30].

В связи с очень большими прямыми и косвенными расходами, связанными с депрессивными расстройствами, с 2016г в США рекомендуется скрининг на депрессию у лиц >18 лет, включая беременных женщин и рожениц, при наличии подготовленного персонала, способного правильно поставить диагноз, назначить эффективное лечение и обеспечить дальнейшее наблюдение (категория В) [31]. Оптимальный скрининговый интервал не установлен. Повторный скрининг может быть особенно оправданным у лиц с депрессией в анамнезе, при необъяснимых соматических симптомах, сопутствующих психологических состояниях, например, паническом расстройстве или генерализованной тревоге, злоупотреблении психоактивными веществами или хронических болях. Существует множество стандартных инструментов для скрининга, включая специально разработанные опросники для пожилых людей и беременных женщин. Среди взрослого населения чаще всего исполь-

зуются различные формы опросника PHQ2 и PHQ9 (Patient Health Questionnaire) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scales). Оба опросника валидизированы в России.

Скрининг для выявления злоупотребления алкоголем среди взрослого населения (≥ 18 лет) с 2013г рекомендуют проводить в первичном звене здравоохранения [32]. Используется 3 варианта скрининговых инструментов: тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя, — AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), его более короткая версия AUDIT-потребление (AUDIT-Consumption) или один вопрос, рекомендованный National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA): “Как часто за последний год Вы выпивали >5 (для мужчин) или >4 (для женщин и лиц >65 лет) стандартных порций алкоголя в день?”. Лицам, занимающимся рискованным или опасным пьянством, целесообразно проведение краткого поведенческого консультирования по снижению злоупотребления алкоголем (категория В). В настоящее время не получено убедительных доказательств для того, чтобы определить оптимальный интервал для скрининга злоупотребления алкоголем у взрослых.

USPSTF не рекомендует проводить:

- скрининг с целью выявления, так называемых, новых ФР ССЗ — определение высокочувствительного С-реактивного белка, лодыжечно-плечевого индекса, гомоцистеина и липопротеина (а), лейкоцитов, болезней периодонта, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, индекса кальцификации коронарных артерий по данным электронно-лучевой томографии, у бессимптомных лиц не рекомендуется (категория I);

- электрокардиография в покое и при нагрузке для прогнозирования коронарных событий у лиц с низким риском ССЗ (2012, категория D), а также у лиц с умеренным и высоким риском в связи с отсутствием доказательств, позволяющих рекомендовать или отвергнуть ее использование (категория I);

- скрининг на хроническую обструктивную болезнь легких с помощью спирометрии (2008, категория D);

- определение скорости клубочковой фильтрации и альбумина в моче для рутинного скрининга бессимптомных лиц с целью выявления хронической болезни почек (2012, категория I); к пациентам, страдающим СД и АГ, данная рекомендация не относится;

- выявление стенозов сонных артерий в общей популяции (2014, категория D);

- скрининг для выявления первичной открытоугольной глаукомы (2013, категория I).

Важно отметить большое значение, придаваемое современными профилактическими програм-

мами консультациям медицинских работников — врачей и/или медсестер. Этот вид профилактического вмешательства имеет обширную доказательную базу, подтверждающую, что разъяснение и совет по поводу изменения образа жизни, полученный от медицинского работника, является более эффективным по влиянию на некоторые клинически значимые исходы и качество жизни, чем получение той же информации из других источников. Это относится к консультациям по поводу физической активности, диеты, отказу от курения, коррекции веса и др.

С 2014г USPSTF рекомендует предлагать взрослым лицам >18 лет с избыточной массой тела, ожирением и другими ФР интенсивное (>360 мин) поведенческое консультирование по здоровому питанию и физической активности для профилактики ССЗ и их осложнений (категория В) [33]. Поведенческие вмешательства обеспечивают снижение частоты кардиоваскулярных событий; за период наблюдения 6,6 лет относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,42-0,92; Risk Factor Intervention Study [34].

Различные точки зрения в отношении скрининга ХНИЗ. Несмотря на широкое распространение скрининга на ХНИЗ в разных странах, продолжают высказываться сомнения в его целесообразности, используемых методах или периодичности обследований. В работе [35], опубликованной недавно в *British Medical Journal*, приводятся данные о том, что программы скрининга онкологических заболеваний действительно приводят к снижению смертности от онкологических заболеваний, но при этом не снижают общую смертность; в частности, по данным *the National Lung Cancer Screening Trial* скрининг рака легких с помощью низкодозовой компьютерной томографии обеспечил на 20% большее снижение относительного риска смерти от рака легких по сравнению с флюорографией, тогда как абсолютный риск смерти от всех причин снизился всего на 0,46%. При этом имело место значительное число осложнений, связанных с установлением диагноза онкологического заболевания, в т.ч. сердечные приступы, инсульты, депрессия и пр. [35]. Комментируя эти данные и взвешивая все за и против, Schilsky R. отмечает, что Американское общество клинической онкологии (*American Society of Clinical Oncology*) продолжает поддерживать онкологический скрининг как эффективный инструмент снижения смертности от рака, однако признает, что не все лица, прошедшие скрининг, получают от него пользу, не все лица с установленным диагнозом рака будут вылечены, и прохождение скрининга сегодня не является гарантией защиты от онкологических заболеваний в будущем [36].

Важно отметить, что подходы к проведению скрининга ХНИЗ динамично пересматриваются по мере появления новых научно-обоснованных

данных, интерпретация ведущими группами экспертов даже в пределах одной страны может несколько различаться. В январе 2016г развернулась дискуссия в отношении скрининга рака молочной железы между USPSTF и *American Cancer Society* (Американским обществом рака). USPSTF, как уже отмечалось, рекомендует маммографию женщинам 50-75 лет один раз в 2 года, а Американское общество рака рекомендует делать маммографию каждый год женщинам в возрасте 45-54 года и один раз в 2 года после 54 лет [37].

Заключение

Представленные данные показывают, что программы скрининга на выявление ХНИЗ проводятся во многих развитых странах. Они строятся на общих сходных принципах, при этом несколько различаются подходы к их организации и финансированию, различны демографические характеристики лиц, подлежащих скринингу, методы исследования, периодичность их проведения. Перечень, включаемых в программы скрининга мероприятий, отличаются также в зависимости от эпидемиологической ситуации по ФР, показателей заболеваемости и смертности населения, социальной значимости заболеваний для той иной страны или региона. Целесообразность проведения программ скрининга ХНИЗ в настоящее время не вызывает сомнений, особенно в странах с высокой смертностью от этих заболеваний, поддерживается абсолютным большинством экспертного сообщества и в этой связи активно реализуется во многих развитых странах, в т.ч. при государственной поддержке. Однако, учитывая, что ресурсы систем здравоохранения ограничены, всем странам приходится выбирать те программы, которые на единицу вложенных средств дадут большую пользу для общественного здоровья. Сегодня, даже экономически благополучные страны вынуждены решать вопросы доступности для пациентов и выбора программ скрининга для их финансирования из общественных источников — бюджета, социального медицинского страхования. Часто для такого выбора доказательств, имеющихся на момент принятия решений, недостаточно по причине отсутствия результатов исследований, которые сами по себе сопряжены со значительными ресурсными и временными затратами. И в таких ситуациях решения принимаются на основе консенсуса мнений специалистов. Все это относится к программам на уровне общественного, популяционного здоровья.

В то же время на уровне реальной клинической практики в настоящее время обсуждаются вопросы возможности и целесообразности проведения “персонализированных, индивидуализированных программ скрининга”, учитывая, что врачи имеют дело со здоровыми людьми и пациентами, которые имеют ряд индивидуальных ФР, особенностей течения заболевания, варибельной сопутствующей патологией.

Литература

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Chronicle (Geneva: World Health Organization) 1968; 22(11): 473. Public Health Papers, 34.
- UK National Screening Committee criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. 2015 www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme
- Krivosov OV, Pogosova NV, Yufereva YM, et al. Provision of medical care to adult population at Health Centers. Guidelines. Moscow, 2012. Russian (Кривосов О.В., Погосова Н.В., Юферева Ю.М. и др. Оказание медицинской помощи взрослому населению в центрах здоровья. Методические рекомендации. Москва, 2012).
- Boitsov SA, Ipatov PV, Kalinina AM, et al. Organization of prophylactic medical examination of certain groups of the adult population. Guidelines. Moscow, 2015. <http://www.gnicpm.ru> и <http://ropniz.ru>. Russian (Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинин А.М. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. М. 2015 — 134 с. Интернет ресурс: <http://www.gnicpm.ru> и <http://ropniz.ru/>)
- Boitsov SA. Focused report on prophylactic medical examination. Moscow, April 4, 2015. Russian (Доклад Бойцова С.А., посвященный диспансеризации от 02.04.2015). <http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Бойцов%20диспансеризация%202.pdf>
- Holland WW, Susie Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe. European Observatory on Health Systems and Policies, World Health Organization, 2008.
- Beral V, Peto R. UK cancer survival statistics. British Medical J 2010; 341: 4112. doi: 10.1136/bmj.c4112.
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. Lancet. Oncol 2008; 9: 279-87.
- Tajima K, Kuroishi T, Oshima A, et al. Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world 2004. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 2004. Japanese cancer association Gann monograph on cancer research no 51.
- Tsubono Y, Hisamichi S. Case-control studies of screening for gastric cancer in Japan. J. Gastroenterol Mass Surv 1999; 37:182-5.
- Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. Gastric. Cancer 2000; 3: 9-18.
- Chisato H, Daisuke S. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol 2008; 38(4): 259-67.
- AIHW 2013. Health expenditure Australia 2011–12. Cat. no. HWE 59. Canberra: AIHW. Horizon scanning report. Targeted screening for cardiovascular risk for all adults between 40-74 years 2010 <http://www.horizonscanning.gov.au> Opportunistic and as part of an annual health assessment. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/mha_resource_kit
- Semiglazov VF, Semiglazov VV. Screening for breast cancer. Prakticheskaya onkologiya 2010; 11(2): 60-5. Russian (Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2010; 11(2): 60-5).
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. International Agency for Research on Cancer. France, 2006.
- Albert L. Siu, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016; 164: 279-96. doi:10.7326/M15-2886.
- O'Donoghue C, Eklund M, Ozanne E, et al. Aggregate Cost of Mammography Screening in the United States: Comparison of Current Practice and Advocated Guidelines. Ann Intern Med 2014; 160(3): 145. doi: 10.7326/M13-1217.
- Virginia A. Moyer, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012; 156: 880-91.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011. Accessed at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer on 11 October 2011.
- Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
- Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 659-64.
- Moyer Virginia A, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014; 160: 330-8.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2008; 149: 627-37.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001216. [PMID: 17253456].
- Moyer Virginia A, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012; 157: 120-34.
- Siu Albert L, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for High Blood Pressure in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2015; 163: 778-86. doi:10.7326/M15-2223.
- Siu Albert L, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2015; 163: 861-8. doi:10.7326/M15-2345.
- Final Recommendation Statement: Lipid Disorders in Adults (Cholesterol, Dyslipidemia): Screening. U.S. Preventive Services Task Force. December 2014. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/lipid-disorders-in-adults-cholesterol-dyslipidemia-screening>.
- LeFevre Michael L, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Abdominal Aortic Aneurysms: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014; 161: 281-90. doi:10.7326/M14-1204.
- Siu Albert L and the US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Depression in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016; 315(4): 380-7. doi:10.1001/jama.2015.18392.
- Moyer Virginia A, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening and Behavioral Counseling Interventions in Primary Care to Reduce Alcohol Misuse: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2013; 159: 210-8.
- LeFevre Michael L, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014; 161: 587-93. doi:10.7326/M14-1796.
- Fagerberg B, Wikstrand J, Berglund G, et al. Mortality rates in treated hypertensive men with additional risk factors are high but can be reduced: a randomized intervention study. Am J Hypertens 1998; 11: 14-22.
- Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to "save lives"— and what we can do about it. BMJ 2016; 352: h6080.
- Dizon DS, Krilov L, Cohen E, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2016; 34(9): 987-1011. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8427.
- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society Consensus and Guidelines. JAMA 2015; 314(15):1599-614.

Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертонией и с депрессивными расстройствами

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить влияние изолированной и комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели суточного профиля артериального давления (АД), выраженности депрессии и качества жизни у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ) и депрессивным расстройством.

Материал и методы. 71 пациент, возраст $48,7 \pm 5,2$ лет, 37 женщин, рандомизирован на две группы. Каждая группа в течение года последовательно получала два вида фармакотерапии продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и комбинированную АГТ с приемом антидепрессанта флувоксамина (АГТ+А). Группа I (n=35) первые полгода получала АГТ, последующие — АГТ+А, группа II (n=36) — в обратной последовательности. В конце каждого полугодия в группах сравнивали показатели суточного мониторинга АД, степень выраженности депрессии по шкале Бека и качество жизни. Те же сопоставления проводили отдельно для каждой группы в конце первого и второго этапов лечения.

Результаты. Стартовое назначение комбинированной АГТ обеспечивало более быстрое достижение относительно низких значений среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД, более низкие показатели вариабельности АД. Комбинированная АГТ позволила добиться достоверно большего снижения величины и скорости утреннего прироста систолического и диастолического АД. Только комбинированная АГТ продемонстрировала адекватную редукцию депрессивной симптоматики. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению качества жизни, однако комбинированная АГТ обеспечивала достоверно лучшие показатели.

Заключение. Эффективность комбинированной с антидепрессантом флувоксамином АГТ у лиц с АГ и депрессивным расстройством выше по сравнению с изолированной АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, депрессия, антидепрессанты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-14-19>

Поступила 10/09-2015

Принята к публикации 13/04-2016

Efficacy of antihypertensive therapy with added antidepressant in hypertension patients and depression

Kovalev D. V., Skibitskiy V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I.

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

Aim. To compare the influence of mono- and combined with antidepressant antihypertension therapy (AHT) on the parameters of 24-hour blood pressure (BP) profile, severity of depression and life quality of patients with non-controlled arterial hypertension (AH) and depression.

Material and methods. 71 patients, aged $48,7 \pm 5,2$ y.o., 37 females, were randomized to two groups. Each group during a year consequently received two types of pharmacotherapy for 6 months twice: mono AHT and AHT with antidepressant fluvoxamine (AHT+A). Group 1 (n=35) for the first half-year received AHT, then AHT+A; group 2 (n=36) in reversed order. At the end of each half-year, we compared 24-hour blood pressure, and severity of depression by Beck score, with life quality. Same comparisons were done in the group by endings of two periods.

Results. Starting with combination AHT led to faster achievement of relatively low values of mean day and mean night systolic and diastolic

BP, lower BP variability. Combination AHT made to reach significantly higher level of the value and velocity of morning BP raise. Only combination therapy showed adequate reduction of depression symptomathics. Combination, as monotherapy in 6 month led to significant improvement of life quality; however, combination therapy was significantly better.

Conclusion. Efficacy of antidepressant-combined AHT with fluvoxamine in AH patients with depression better than mono AHT.

Key words: arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, depression, antidepressants.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-14-19>

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АГТ+А — антигипертензивная терапия, комбинированная с антидепрессантом, АД — артериальное давление, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, Вар — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертония, ПКЖ — показатель качества жизни, САД — систолическое артериальное давление, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, УП — утренний прирост.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 399-68-64

e-mail: dvkovalev@mail.ru

[Ковалев Д. В.* — д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Курзанов А. Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Пономарева А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС].

В экономически развитых странах, в т.ч. в России, артериальная гипертония (АГ) до настоящего времени остается одной из актуальнейших проблем кардиологии и медицины вообще. Пристальное внимание к проблеме АГ обусловлено ее высокой распространенностью и большой социальной значимостью: вклад АГ в смертность населения РФ достигает 35,5% [1, 2], осложнениями АГ обусловлен высокий процент инвалидизации населения, в т.ч. трудоспособного [3, 4]. Поэтому проблема адекватного лечения АГ является, безусловно, актуальной, ей посвящено большое количество исследований, в т.ч. крупномасштабных, многоцентровых и международных. К настоящему времени определены основные группы антигипертензивных препаратов, разработаны обязательные к исполнению стандарты лечения больных АГ. Вместе с тем принцип индивидуализации лечения больного не отменен и подразумевает, прежде всего, учет конкретной клинической ситуации, обусловленной особенностями течения болезни и наличием сопутствующей патологии.

В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, стандартах различного уровня, в основном, упоминаются ситуации, связанные с наличием сопутствующих соматических заболеваний, наличие которых, так или иначе, влияет на лечение АГ. Однако такие состояния как, к примеру, тревога или/и депрессия, как правило, остаются “за бортом” рекомендаций. В то же время распространенность данных аффективных расстройств в настоящее время очень велика и продолжает непрерывно возрастать [5-7]. Коморбидные АГ депрессивные расстройства не могут не оказывать влияния на особенности тактики ведения больных АГ, хотя крупных исследований по оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у такого контингента пациентов не проводилось. Имеющиеся отдельные работы, затрагивающие проблему, неоднозначны и зачастую противоречивы. Недостаточно изучено влияние комбинации антигипертензивных и психотропных препаратов на суточный профиль артериального давления (АД). Учитывая вышесказанное, проведено проспективное, сравнительное, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование влияния комбинированной с антидепрессантом АГТ (АГТ+А) против изолированной АГТ на показатели суточного профиля АД, выраженность депрессии и качество жизни (ПКЖ) пациентов.

Материал и методы

В исследование был включен 71 пациент, средний возраст $48,7 \pm 5,2$ лет, 37 женщин и 34 мужчины, с неконтролируемой АГ (НКАГ) 1-2 степени и симптоматикой депрессии. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа I ($n=35$, средний возраст $48,6 \pm 5,0$ лет, 19

женщин, 16 мужчин) и группа II ($n=36$, $48,8 \pm 5,4$ лет, средний возраст 18 женщин и 18 мужчин). Обе группы достоверно не различались по доле больных с поражением органов-мишеней. В I группе лиц с гипертрофией левого желудочка было 7 (20,0%), во II группе — 8 (22,2%). Пациентов с утолщением комплекса интима-медиа $>0,9$ мм или атеросклеротическими бляшками в брахиоцефальных артериях было в I группе 13 (37,1%), во II группе — 15 (41,7%). Между группами также отсутствовали различия по риску сердечно-сосудистых осложнений АГ: больных со средним и высоким риском в группе I было 12 (34,3%) и 23 (65,7%), в группе II — 11 (30,6%) и 25 (69,4%), соответственно.

Каждая группа в течение одного года последовательно получала два вида лечения продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и АГТ+А. Группа I вначале в течение 6 мес. получала АГТ, затем, в последующие 6 мес., — АГТ+А, группа II — наоборот, сначала АГТ+А, затем — изолированную АГТ. Перекрестный характер исследования позволял сравнивать не только группы между собой в конце первого и второго этапов лечения, но и результаты терапии в каждой группе в конце первого и второго этапов, что повышало достоверность выводов.

Во время первого визита констатировали наличие у пациента НКАГ 1-2 степеней, депрессии (с использованием опросника депрессии Бека), проводили клиническое и необходимое инструментальное обследование для исключения состояний, являвшихся критериями исключения: вторичная АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 мес. до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов (ФК) по NYHA, тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость в анамнезе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), диуретиков. Все включенные в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время второго визита выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) (“МДП-НС-02”, ООО “ДМС Передовые технологии”, Россия) и оценку ПКЖ с использованием опросника “Качество жизни у больных гипертонической болезнью” [8]. Затем пациентов рандомизировали в I или II группы и начинали лечение. АГТ проводили ИАПФ фозиноприлом в индивидуально эффективной суточной дозе — 10-20 мг/сут. При наличии сухого кашля или прочих нежелательных явлений применяли АРА валсартан в индивидуально эффективной суточной дозе 80-320 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте подключали диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.

По результатам анкетирования с использованием опросника депрессии Бека у всех пациентов было установлено депрессивное расстройство легкой степени (соответствует критериям легкого депрессивного эпизода — F32.0 по МКБ-10, при котором назначение антидепрессантов не является абсолютно показанным, а в случае их назначения наблюдение врача-психиатра не является необходимым [5, 6, 9]). В качестве антидепрессанта использовали препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флувоксамин

Таблица 1

Сведения о пациентах, выбывших из исследования на различных его этапах

Группа	Исходно	6 мес.	12 мес.	Итого
I	n=35	Нежелание — 1 Усиление депрессии — 1	Отказ от приема антидепрессантов — 1	n=32
II	n=36	Смена м/жительства — 1	Рецидив депрессии — 1	n=34

Примечание: серым цветом выделены ячейки, соответствующие АГТ+А.

Таблица 2

Динамика АД в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт.ст.

Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.
САДд	150±15 147±13	133±13*** 125±13***#	126±12*** 126±13***
ДАДд	100±10 99±10	87±8**** 82±8****#	83±9**** 84±8****
САДн	135±14 134±12	121±12*** 121±13**	122±13** 119±12***
ДАДн	84±10 83±10	72±8*** 71±9***	72±10*** 69±9****

Примечание: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. # — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнем значимости $p < 0,05$. САДд — среднее САД в дневной период, ДАДд — среднее ДАД в дневной период, САДн — среднее САД в ночное время, ДАДн — среднее ДАД в ночное время.

в дозе 50-100 мг/сут. вечером. Данный препарат использовался в связи с наибольшей безопасностью, в т.ч. при передозировке, минимальной кардиотоксичностью, минимумом антихолинергических побочных эффектов, минимальным риском злоупотребления [10, 11].

Третий визит пациента был намечен на срок спустя 10-14 сут. от начала первого этапа терапии. Целями его являлись коррекция доз препаратов, учет потенциальных нежелательных явлений терапии тем или иным лекарственным средством, возможная смена препарата. Четвертый и пятый визиты проводились в конце первого и второго этапов терапии и включали СМАД, определение уровня депрессии, оценку ПКЖ. После четвертого визита пациента схему терапии меняли на альтернативный вариант. Через 10-14 сут. после смены терапии при необходимости осуществляли дополнительный визит с той же целью, что и визит 3. Таким образом, основными для получения результатов, подвергаемых анализу, являлись визиты 2, 4 и 5.

К завершению исследования из него были 5 пациентов. Сведения о количестве выбывших больных и причинах выбытия представлены в таблице 1. Примечательно, что количество выбывших пациентов на этапах АГТ и АГТ+А достоверно не отличалось ($p(\chi^2) > 0,05$). В результате к окончанию исследования под наблюдением оставалось 66 пациентов, их распределение по группам приведено в таблице 1. Поскольку для анализа динамики изучаемых показателей в ходе этапов терапии использовали статистику связанных групп (количество пациентов

в группе изменяться не должно), исключили выбывших пациентов и из начального рассмотрения. Оказалось, что выбытие 2-3 пациентов из каждой группы не нарушило отсутствия достоверных отличий между группами как по возрастному-половому составу, так и по исходным параметрам, могущим оказать влияние на результат исследования. Поэтому дальнейший анализ касается только пациентов, завершивших исследование.

Распределение анализируемых параметров проверяли на соответствие нормальному при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая нормальное распределение изучаемых величин в группах, достаточную ($n > 30$) численность групп, сочли возможным применение методов параметрической статистики. Межгрупповые различия на каждом этапе оценивали при помощи t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Достоверность различий изучаемых параметров в группах на разных этапах исследования в динамике оценивали при помощи t-критерия Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони на множественность сравнений [12, 13]. Использовали двусторонние варианты указанных критериев. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Изучаемые параметры в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое выборки, SD — стандартное отклонение. Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Объективизация собственно антигипертензивного эффекта сравниваемых вариантов лечения проводили при помощи СМАД. Среднедневные и средненочные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД у включенных в исследование пациентов на этапах терапии приведены в таблице 2. Достоверное снижение среднего САД и ДАД за активный период и ночное время произошло во всех группах к концу первого этапа лечения независимо от его вида — АГТ или АГТ+А, и сохранялось на втором этапе терапии. Однако следует отметить, что при анализе межгрупповых различий в конце первого этапа терапии во II группе было выявлено более низкое ($p < 0,05$) среднедневное САД и ДАД, по сравнению с I группой. К концу второго этапа исследования эти различия исчезали. Таким образом, можно сделать вывод о том, что стартовая комбинация антигипертензивных средств с антидепрессантом обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД.

Таблица 3

Динамика Вар АД в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт.ст.

Показатель	Исходно	6 мес.	12 мес.
Вар САДд	15,3±3,0	13,9±2,9	10,0±2,8****
	15,1±3,1	11,3±2,6****#	10,8±2,9****
Вар ДАДд	13,1±2,9	11,9±2,8	8,0±2,6****
	13,0±2,9	9,0±2,8****#	8,3±2,5****
Вар САДн	14,5±3,3	12,9±3,0	8,9±2,6****
	14,4±3,2	9,6±2,7****#	9,1±2,6****
Вар ДАДн	11,1±2,7	9,9±2,8	6,9±2,3****
	11,0±2,8	7,3±2,6****#	7,0±2,5****

Примечание: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. #, ##, ### — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнями значимости $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. Вар САДд — вариабельность САД в дневной период, Вар ДАДд — вариабельность ДАД в дневной период, Вар САДн — вариабельность САД в ночное время, Вар ДАДн — вариабельность ДАД в ночное время.

Немаловажным показателем, характеризующим суточный профиль АД, является вариабельность (Вар) АД [14]. Установлено, что увеличенная Вар АД ассоциирована с повышенной вероятностью развития гипертрофии левого желудочка, коррелирует с тяжестью ретинопатии и уровнем креатинина сыворотки [15]. Значения параметров Вар САД и ДАД в исследуемых подгруппах пациентов в процессе терапии приведены в таблице 3.

Исходные значения Вар АД у большинства пациентов были повышены или у верхней границы нормы. Увеличенная Вар АД, его нестабильность, могут быть обусловлены расстройствами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, гиперсимпатикотонией, положительными ино- и хронотропными влияниями на миокард, сопутствующими депрессии.

Динамика Вар АД в сопоставляемых группах оказалась следующей. В группе I на фоне изолированной АГТ отмечалась тенденция к снижению показателей Вар АД, не достигающая, однако, статистической значимости. Наоборот, в группе II на фоне комбинированной АГТ+А зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей Вар, что свидетельствует о благоприятном влиянии психокорректирующей терапии на вегетативное обеспечение тонуса артериол и механизмы регуляции АД. При этом предпочтительность комбинированной АГТ+А перед изолированной подтверждается статистически значимыми ($p < 0,01$) межгрупповыми различиями Вар всех четырех показателей в пользу II группы. На втором этапе терапии уже в группе I происходит резкое снижение показателей Вар, их значения уравниваются с таковыми во II группе, которые в основном продолжают

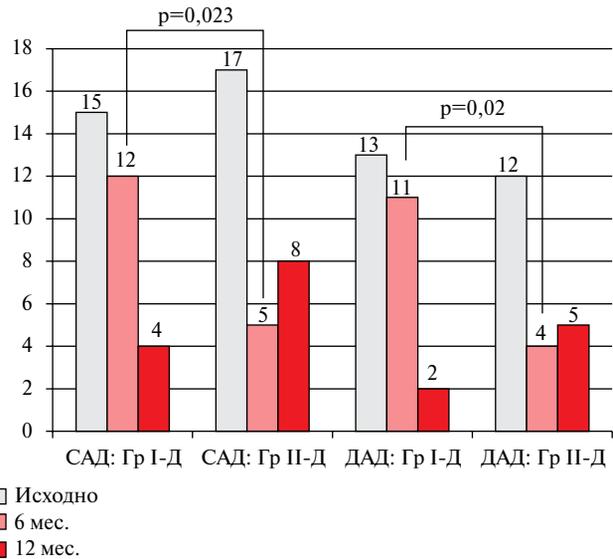


Рис. 1 Динамика количества больных с превышающими норму значениями величины или скорости УП САД и ДАД в группах I (n=32) и II (n=34).

снижаться. Таким образом, включение исследуемых антидепрессантов в состав комбинированной АГТ+А у пациентов с АГ и сопутствующим депрессивным расстройством приводит к более выраженному снижению показателей Вар АД, что имеет благоприятное прогностическое значение.

Весьма важными показателями суточного профиля АД являются также характеристики утреннего прироста (УП) САД и ДАД: величина и скорость [4]. Поскольку величина УП АД зависит от суточного индекса АД (тем больше, чем больше степень ночного снижения АД [15]), рассчитывать данные показатели как средние по группе и оценивать их динамику было бы не вполне информативно. Более корректным является расчет доли пациентов с патологическими показателями УП АД, хотя бы одним из двух приведенных, отдельно для САД и ДАД и оценка динамики этой доли в ходе терапии. Абсолютное количество пациентов с патологическими характеристиками УП САД и ДАД по группам пациентов представлено на рисунке 1. В I группе в ходе последовательного использования АГТ и АГТ+А происходит монотонное снижение доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом этапе небольшое, статистически незначимое, а на втором этапе — существенное ($p < 0,01$ по отношению к исходному для САД и ДАД). Во II группе наблюдается немонотонная динамика доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом этапе (АГТ+А) — резкое снижение доли ($p < 0,01$ для САД и ДАД), а на втором этапе (после отмены антидепрессанта) — тенденция ($p > 0,05$) к увеличению доли пациентов. При этом доля лиц с патологией УП САД и ДАД на втором этапе во II группе все же остается достоверно ($p < 0,05$) более низкой, чем

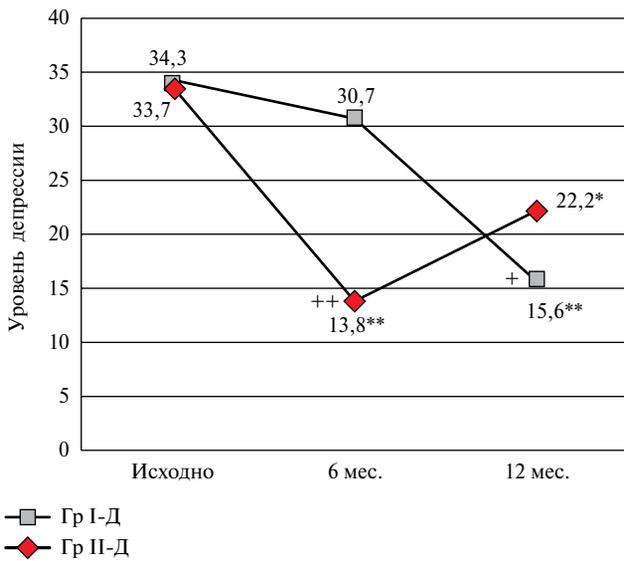


Рис. 2 Динамика уровня депрессии по шкале Бека (баллы) в I и II группах в ходе первого и второго этапов исследования.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий показателей по отношению к их исходному значению; +, ++, +++ — те же значения уровня значимости для межгрупповых различий на одном и том же этапе лечения (помечено значение, соответствующее “лучшему” результату).

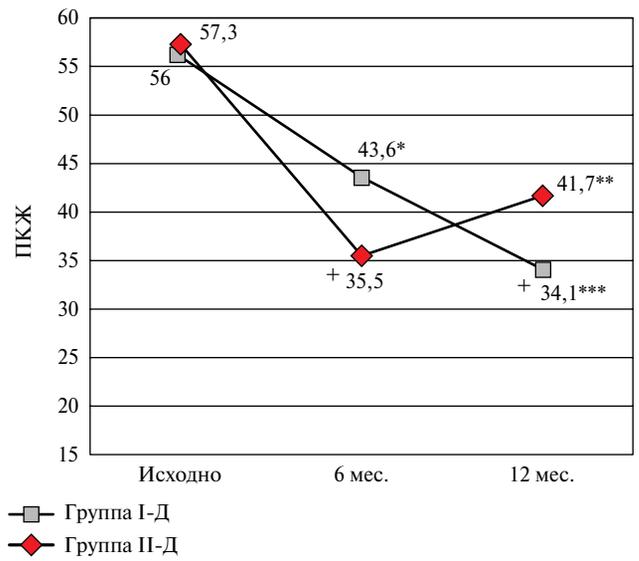


Рис. 3 Динамика ПКЖ в сравниваемых группах.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различий показателей по отношению к их исходному значению; +, ++, +++ — те же значения уровня значимости для межгрупповых различий на одном и том же этапе лечения (помечено значение, соответствующее “лучшему” результату).

исходно. Доля лиц с патологическими величиной и/или скоростью УП САД и ДАД (отдельно по САД и ДАД) в результате стартового применения комбинированной АГТ+А снижается настолько стремительно, что в конце первого этапа появляется значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие с пациентами, находящимися на изолированной АГТ. В конце второго этапа межгрупповое различие утрачивает достоверность. Вероятным объяснением такой убедительной динамики показателей УП САД и ДАД можно считать то, что у большинства пациентов с депрессией отмечались ранние утренние пробуждения (или нарушенный, более поверхностный сон), сопровождавшиеся возрастанием величины и/или скорости УП САД и ДАД. Применение антидепрессантов в составе комбинированной АГТ приводило к отчетливому улучшению утреннего сна и, видимо, как следствие, нормализации патологических показателей.

Немалый интерес представляет изучение динамики степени выраженности депрессии у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии. Динамика среднего уровня депрессии в сравниваемых группах представлена на рисунке 2. На первом этапе лечения в подгруппе I-Д уровень депрессии достоверно не меняется, тогда как в подгруппе II-Д значимо ($p < 0,01$) снижается на 59,1%, при этом возникает межгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу группы, получавшей АГТ+А. На втором этапе у пациентов II группы после отмены антидепрессанта, степень депрессии несколько возрастает,

по-прежнему оставаясь достоверно ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. Наоборот, у пациентов I группы после проведения курса АГТ+А выраженность депрессии снижается на 49,2% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,01$) меньше исходного значения. При этом значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие степени депрессии сохраняется, но уже в пользу группы I. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности у пациентов с АГ и коморбидным депрессивным расстройством АГТ, комбинированной с антидепрессантом из группы СИОЗС флувоксамином, перед изолированной АГТ в отношении редукции аффекта депрессии.

Субъективным, но, тем не менее, очень значимым для больного и врача является ПКЖ. Это объясняется, прежде всего, тем, что для каждого пациента важны не только объективные параметры физического состояния, но первостепенное значение имеет также ощущение жизненного благополучия как в физическом, так и в психологическом и социальном аспектах. Учитывая вышесказанное, изучили динамику ПКЖ у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным (рисунок 3) (меньшему количеству баллов соответствует лучшее КЖ).

По окончании первого этапа исследования улучшение ПКЖ наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе I после АГТ уменьшение ПКЖ составило 22,1% ($p < 0,05$) от исходного уровня, а в группе II после АГТ+А — 38,0% ($p < 0,001$), при

этом АГТ+А обеспечивала достоверно ($p < 0,05$) лучшее КЖ, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в группе I ПКЖ продолжал улучшаться в связи со значимой редукцией степени выраженности депрессии: ПКЖ уменьшился еще на 17,0% от исходного уровня, тогда как в группе II после отмены антидепрессанта наблюдалось некоторое ухудшение ПКЖ, обусловленное в основном возвратом депрессивной симптоматики (рисунок 3), хотя ПКЖ по-прежнему достоверно ($p < 0,01$) отличался от исходного в лучшую сторону. Теперь уже в группе I на фоне АГТ+А ПКЖ был значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе II, получавшей изолированную АГТ.

Заключение

Назначение пациентам с АГ и коморбидным депрессивным расстройством комбинированной АГТ+А, включающей традиционное антигипертензивное средство в индивидуально подобранной дозировке и антидепрессант флувоксамин, является предпочтительным по сравнению с изолированной

АГТ. Хотя и комбинированная, и изолированная АГТ обеспечивали адекватное снижение АД на всех этапах исследования, стартовое назначение комбинированной АГТ+А приводило к более быстрому, уже на первом этапе, достижению достоверно более низких значений среднесуточного САД и ДАД. На фоне стартовой комбинированной АГТ+А регистрировались более низкие показатели Вар АД. Комбинированная АГТ+А позволила добиться снижения величины и скорости УП САД и ДАД. Только комбинированная АГТ+А обеспечивала адекватную редукцию депрессивной симптоматики, причем при стартовом ее назначении достоверно более низкий по сравнению с исходным уровнем депрессии сохранялся даже через полгода после окончания приема антидепрессанта. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению ПКЖ больных, но при этом 6-месячное использование комбинированной АГТ+А обеспечивало достоверно лучшие показатели, по сравнению с изолированной АГТ, независимо от очередности назначения.

Литература

1. Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova S A, et al. Prevalence of risk factors of development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with an arterial hypertension. *Kardiologiya* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12).
2. Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in 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).
3. Oganov RG, Maslennikova GyA. Epidemiya of cardiovascular diseases can be stopped prevention strengthening. *Preventive medicine* 2009; 6: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина* 2009; 6: 3-7).
4. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseyev VS. Arterial hypertension: Keys to diagnostics and treatment. M.: GEOTAR-media, 2009; 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия: Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 864 с).
5. Smulevich AB. Depressions in the general medicine. M.: MIA, 2010; 256 p. Russian (Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010; 256 с).
6. Evsegneevev RA. Psychiatry in the general medical practice: The management for doctors. M.: MIA, 2010; 592 p. Russian (Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. М.: МИА, 2010; 592 с).
7. Smulevich AB. Mental disorders in clinical practice. *Medpress inform*, 2011; 720 p. Russian (Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. *Медпресс информ*, 2011; 720 с).
8. Battersby C, Hartley K, Fletcher A. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J Hum Hypertens* 1995; 12: 981-6.
9. Psychiatry: national management. M.: GEOTAR-media, 2009; 1000 p. Russian (Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1000 с).
10. Rachin AP, Mikhaylova EV. Depressive and anxiety disorders. M.: GEOTAR-media, 2010; 104 p. Russian (Рачин А.П., Михайлова Е.В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 104 с).
11. Shatsberg AF. Management on clinical psychopharmacology. Alan F. Shatsberg, Johnathan O. Cole, Charlz Debattista; the lane with English M.: Medpress-inform, 2013; 608 p. Russian (Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии. Алан Ф. Шацберг, Джонатан О. Коул, Чарльз ДеБаттиста; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 608 с).
12. Glants S. Medical and biological statistics. The lane with English M.: Praktika, 1998; 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459 с).
13. Lang T, Sesik M. How to describe statistics in medicine. The annotated management for authors, editors and reviewers. The lane with English under the editorship of V.P. Leonov. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011; 480 p. Russian (Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011; 480 с).
14. Rogoza AN, Nikolsky VP, Oshchepkov EV, et al. Daily monitoring of arterial pressure (Methodical questions). Under the editorship of Arabidze G.G. and O. Yu. Atkova. M., 1997. Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Арабидзе Г.Г. и О.Ю. Атькова. М., 1997).
15. Kobalava ZhD, Kotovsk YuV. Monitoring of arterial pressure: methodical aspects and clinical value. M., 1999; 234 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999; 234 с).

Новые возможности профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ишемической болезнью сердца с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности: эффективность использования розувастатина и эзетимиба

Тарасов Н. И.¹, Синькова М. Н.¹, Исаков Л. К.¹, Лебедева Н. Б.¹, Шилов В. А.², Тепляков А. Т.³

¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Кемерово; ²ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по Кемеровской области». Кемерово; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии». Томск, Россия

Цель. Изучить эффективность комбинации розувастатина и эзетимиба у больных с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. В исследование включены амбулаторные пациенты (n=70) >40 лет с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA II), сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, признаками каротидного атеросклероза и гиперхолестеринемией. Пациенты рандомизированы в 2 группы, по 35 человек в каждой. В I группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут. в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 20 мг/сут., во II — с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут. В течение года наблюдения оценивались первичные конечные точки — смерть, инфаркт миокарда, инсульт, количество госпитализаций, и вторичные конечные точки — процент достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), изменение показателей липидограммы, С-реактивного белка (СРБ), толщины интимы-медия внутренней сонной артерии.

Результаты. Значимое снижение уровня ХС ЛНП, по сравнению с исходным, произошло в обеих группах к концу первого мес. от начала лечения и сохранялось до окончания исследования. Наиболее выраженное снижение ХС ЛНП (медiana >50%) произошло в I группе к 12 мес. исследования. При этом, начиная с 3 мес.

приема препаратов, наблюдали снижение уровня ХС ЛНП на >45%. Во II группе данный показатель не превышал 40%. Уменьшение значений СРБ отмечены через 12 мес. лечения только у пациентов I группы: медiana исходного значения 3,2 мг/л, медiana в конце исследования 2,2 мг/л, медiana изменения 31,25% (p=0,028). Госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, составили для I группы 14,3%, для II группы 40% (p=0,032).

Заключение. Назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином и эзетимибом в дозе 20 мг/сут. приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛНП в крови, уменьшению концентрации СРБ, количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 20 мг/сут.

Ключевые слова: розувастатин, эзетимиб, хроническая сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-20-24>

Поступила 09/06-2015

Принята к публикации 03/08-2015

New opportunities for preventive therapy with statins during CHD patients' rehabilitation, with clinical signs of moderate CHF: effectiveness of rosuvastatin and ezetimibe

Tarasov N. I.¹, Sinkova M. N.¹, Isakov L. K.¹, Lebedeva N. B.¹, Shilov V. A.², Teplyakov A. T.³

¹Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health. Kemerovo; ²Medical-Sanitary Institution of IAM RF for Kemerovskaya Region. Kemerovo; ³Scientific-Research Institute of Cardiology. Tomsk, Russia

Aim. To study the efficacy of rosuvastatin and ezetimibe combination in patients with moderate clinical signs of chronic heart failure.

Material and methods. We included outpatients (n=70) >40 y.o. with clinical picture of moderate heart failure (functional class by NYHA II), with comorbid diabetes 2 type, carotid atherosclerosis and hypercholesterolemia. Patients were randomized to 2 groups, 35 persons in each. In the 1st group treatment was performed with rosuvastatin 20 mg daily, with ezetimibe 20 mg daily, in

the 2nd — only rosuvastatin 20 mg daily. During one year of study we collected primary endpoints: death, myocardial infarction, stroke, hospitalizations; and secondary endpoints: the amount of those reached target level of low density lipoproteides cholesterol (LDL), changes of lipidogram, C-reactive protein (CRP), intima-media thickness of internal carotid artery.

Results. Significant decrease of LDL comparing to baseline, occurred in both groups by the end of the first month and remained until the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 048-73-31

e-mail: margov@inbox.ru; isakov@inbox.ru

[Тарасов Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Синькова М. Н.* — к.м.н., ассистент кафедры, Исаков Л. К. — к.м.н., ассистент кафедры, Лебедева Н. Б. — д.м.н., профессор кафедры, Шилов В. А. — к.м.н., начальник МСЧ, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения сердечной недостаточности].

end of study. The most significant LDL decrease (median >50%) occurred in 1st group by 12 months of the study. Also, since the 3 month, we observed the decrease of LDL more than 45%. In the 2nd group this parameter was not more than 40%. The decrease of CRP by 12 months of the study was found only in the 1st group: median of baseline value 3,2 mg/L, end of study median 2,2 mg/L, median of changes 31,25% ($p=0,028$). Hospitalizations related to cardiovascular diseases were at level 14,3% in 1 group, and 40% in the 2nd st ($p=0,032$).

Conclusion. Prescription of combination hypolipidemic therapy by rosuvastatin and ezetimibe at dose 20 mg/daily leads to more prominent decrease of LDL in blood, decrease of CRP, number of hospitalizations for cardiovascular diseases comparing to single use of rosuvastatin 20 mg/daily.

Key words: rosuvastatin, ezetimibe, chronic heart failure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-20-24>

АГ — артериальная гипертензия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СА — сонная артерия, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС — холестерин.

Введение

Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов крови. Основными средствами, снижающими уровни холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП), являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы — статины [1-3].

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни является основной целью лечения статинами. Они оказывают выраженный гиполипидемический эффект, безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных. Рациональное применение статинов в клинической практике позволяет на 25-45% снизить частоту различных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы, связанные в первую очередь с коронарной патологией.

В России сохраняется довольно низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связано с различными причинами [4]:

- плохой приверженностью терапии — отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии;
- стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, т.к. такая терапия должна проводиться у больных постоянно;
- назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование включены амбулаторные пациенты ($n=70$) обоего пола >40 лет с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности (ХСН) — функциональный класс (ФК) по NYHA II, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2), призна-

ками каротидного атеросклероза — толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) >0,9 мм и/или наличие атеросклеротической бляшки, гиперхолестеринемией — уровень ЛНП натошак от 160 мг/дл до 260 мг/дл, и не получавшие гиполипидемические препараты в ближайшие 4 нед.

Всем пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т.ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гиполипидемической диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациентов распределили на 2 группы, по 35 человек в каждой. В I группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут. в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 20 мг/сут., в II — с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут. На момент включения в исследование все пациенты статистически значимо не различались по возрасту, полу, основным факторам риска, исходному уровню липидов, С-реактивного белка (СРБ) и медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов составил $61,8\pm 8$ лет в I группе и $59,1\pm 7,9$ лет во II группе; >50% в обеих группах составляли мужчины. В анамнезе артериальная гипертензия (АГ) имела место у >90% больных обеих групп, ранее перенесенный инфаркт миокарда у 17,1% и 11,4% ($p=0,308$) групп больных, соответственно, острое нарушение мозгового кровообращения у 8,6% и 5,7% ($p=1,000$) больных, соответственно, курили >45% больных в обеих группах. Среднее значение ТИМ составила $1,03\pm 0,27$ мм в I группе и $1,12\pm 0,34$ мм во II группе ($p=0,224$). Максимальный процент стенозирования сонных артерий (СА) в исследуемых группах не превышал 40%.

Среднее значение: общего ХС у пациентов обеих групп на момент включения в исследование составляло $245,1\pm 38,7$ мг/дл, ЛНП $155,2\pm 38,5$ мг/дл, липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $58,9\pm 13,1$ мг/дл, триглицеридов (ТГ) $142,9\pm 74,8$ мг/дл и статистически значимо не различались у пациентов обеих групп. При этом в каждой группе были больные с исходно низким уровнем ЛНП (<100 мг/дл), лица со значением ЛНП <75 мг/дл отсутствовали.

Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов.

Оценивали конечные точки.

Первичная конечная точка:

— частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, в сроке наблюдения до 12 мес.;

— общее количество и время развития от начала лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12 мес. наблюдения;

Таблица 1

Динамика средних значение ЛНП в плазме крови (мг/дл)

Группы	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p 12 мес.
I группа	148,5±32,3	98,8±38,8 [#]	81,5±23,6 [#]	79,2±23,1	71,2±22,1	0,039
II группа	152,6±18,7	105,8±22,3 [#]	95,7±29,7 [*]	92,5±24,6 [*]	92,8±31,1 [*]	

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$, * — $p < 0,05$ для различий между группами, # — $p < 0,05$ для различий с предыдущим значением.

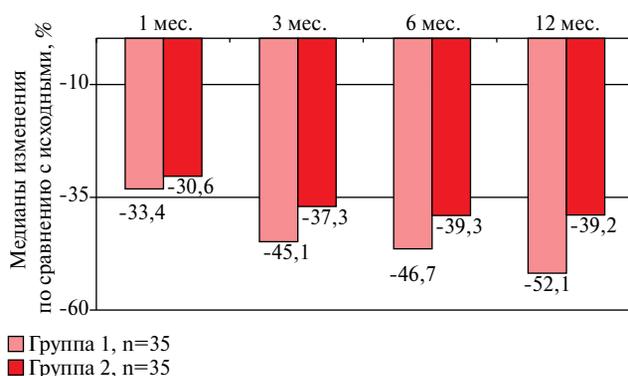


Рис. 1 Медианы изменения уровня ЛНП по сравнению с исходным значением.

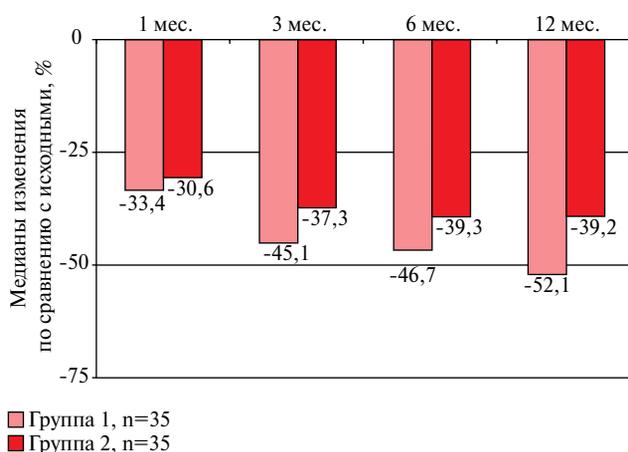


Рис. 2 Доля больных с ЛНП < 100 мг/дл ($p > 0,05$).

— количество госпитализаций в стационар к 12 мес. наблюдений — общее количество госпитализаций, госпитализации связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализации не связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

Вторичная конечная точка:

- процент пациентов, достигших уровня ЛНП < 100 мг/дл к 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ЛНП в сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ЛВП, ТГ в сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня СРБ к 6 и 12 мес. наблюдения;
- динамика ТИМ внутренней СА (ВСА) к 12 мес. наблюдения.

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

Результаты

Динамика уровня ЛНП и ТГ плазмы крови в ходе исследования. В таблице 1 представлены данные об изменениях уровня ЛНП в ходе исследования. Статистически значимое снижение уровня ЛНП, по сравнению с исходным, произошло в обеих группах к концу первого мес. от начала лечения, и сохранялось до окончания исследования.

Статистически значимое снижение ЛНП в обеих группах произошло уже к концу первого мес. приема препаратов, различия по уровню ЛНП между исследуемыми группами были выявлены к концу третьего мес., и наблюдались до окончания исследования. Во II группе уровень ЛНП статистически значимо снизился через 1 мес. после начала приема препарата и в дальнейшем существенно не отличался на протяжении всего периода наблюдения. В I группе наблюдалось выраженное снижение уровня ЛНП в течение 3 мес. приема препаратов, однако в дальнейшем средние значения показателя существенно не отличались. Статистически значимое преимущество комбинированной терапии было получено к концу 3 мес. наблюдения и сохранялось до окончания исследования.

Наиболее выраженное снижение ЛНП (медиана > 50%) произошло в I группе к 12 мес. исследования (рисунок 1). При этом, начиная с 3 мес. приема препаратов, наблюдалось снижение уровня ЛНП на > 45%. Во II группе данный показатель не превышал 40% за весь период наблюдения.

Доля пациентов, достигших уровня ЛНП < 100 мг/дл, представлена на рисунке 2. При использовании комбинированной гипوليцидемической терапии, доля пациентов, достигших целевого значения этого критерия, была выше, чем во II группе и составила к концу 12 мес. 77,1% vs 57,1%, соответственно ($p > 0,05$), но в то же время статистически значимого различия по данному показателю достигнуто не было.

Данные об уровнях ЛВП и ТГ в ходе исследования представлены в таблице 2. В сроке 3, 6 и 12 мес.

Таблица 2

Динамика средних значений ЛВП и ТГ в плазме крови (мг/дл)

Группы	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	% 12 мес.	p 12 мес.
ЛВП						
I группа	57,5±21,1	58,1±15,3	57,8±23,1	59,5±16,3	+3,5	0,646
II группа	58,4±11,3	57,2±18,3	58,9±31,1	57,9±12,5	-0,9	
ТГ						
I группа	142,0±71,3	121,3±45,1	117,7±32,4	119,5±38,7	-15,8	0,532
II группа	125,3±36,6	117,6±24,5	112,3±29,7	114,2±31,5	-8,9	

Примечания: данные представлены как M±SD, * — p<0,05 для различий между группами, # — p<0,05 для различий с предыдущим значением.

Таблица 3

Динамика уровня СРБ в плазме крови (мг/л)

Группы	Исходно	6 мес.	p 6 мес.	12 мес.	Δ % 12 мес.	p 12 мес.
I группа	3,2 (2,0; 7,0)	3,3 (1,8; 6,0)	0,541	2,2 (1,3; 4,7)*	-31,25	0,036
II группа	3,6 (1,6; 5,2)	3,4 (2,1; 4,1)		3,1 (2,3; 5,2)	-13,89	

Примечание: указаны медианы (в скобках 25 и 75 перцентили распределения показателя), * — p<0,05 для различий с предыдущим значением.

Таблица 4

Динамика ТИМ СА

Группы лечения	Правая СА, мм			Левая СА, мм		
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p
I группа	1,03±0,27	1,01±0,25	0,68	1,13±0,29	1,12±0,34	0,89
II группа	1,12±0,34	1,18±0,29	0,23	1,27±0,34	1,29±0,23	0,77

Примечание: данные представлены как M±SD.

Таблица 5

Динамика ТИМ СА у больных, достигших целевого значения ЛНП <100 мг/дл

Группы лечения	Правая СА (мм)			Левая СА (мм)		
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p
I группа	1,07±0,28	1,06±0,29	0,80	1,17±0,31	1,15±0,32	0,79
II группа	1,08±0,30	1,06±0,39	0,57	1,21±0,32	1,15±0,35	0,27

Примечание: данные представлены как M±SD.

Таблица 6

Неблагоприятные цереброваскулярные события на момент окончания исследования

Показатель	I группа, n=35	II группа, n=35	p
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, % (n)	14,3 (5)	20,0 (7)	0,751
ИМ, % (n)	8,6 (3)	14,3 (5)	0,707
Инсульт, % (n)	2,9 (1)	-	1,000
Смерть, % (n)	2,9 (1)	5,7 (2)	1,000

Примечания: данные представлены как M±SD, ИМ — инфаркт миокарда.

не было получено статистически значимого увеличения концентрации ХС ЛВП в плазме крови как внутри групп, так и при сравнении исследуемых групп между собой. К концу 12 мес. наблюдения произошло уменьшение концентрации ТГ крови в I группе комбинированной терапии на 15,8%, во II группе на 8,9%. Но, указанные изменения были статистически незначимы, как при сравнении с исходным значением уровня ТГ так и при сравнении групп между собой на момент окончания исследования.

Динамика уровня СРБ в ходе исследования. Данные об уровнях СРБ в крови на 6 и 12 мес. исследо-

вания представлены в таблице 3. Статистически значимые изменения, уменьшение значений показателя от исходного значения, отмечены только через 12 мес. лечения у пациентов, получавших комбинированную терапию — медиана исходного значения 3,2 мг/л, медиана в конце исследования 2,2 мг/л, медиана изменения 31,25% (p=0,028). К концу 12 мес. приема препаратов уровень СРБ в крови был выше в группе больных, получавших монотерапию.

Динамика ТИМ ВСА. Результаты о динамике ТИМ ВСА представлены в таблице 4. Как показали полученные результаты, ни один из режимов гипо-

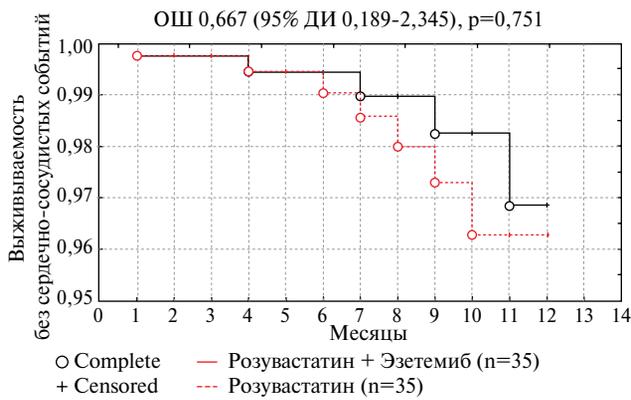


Рис. 3 Кривые выживаемости без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в сроке до 12 мес.

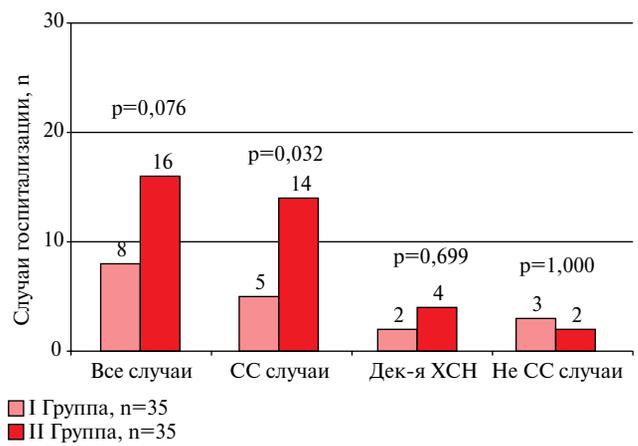


Рис. 4 Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения.

липидемической терапии не сопровождался уменьшением ТИМ СА.

Дополнительно был выполнен анализ динамики ТИМ у больных, достигших целевого значения ЛНП <100 мг/дл, где также не было получено статистически значимых различий в обеих группах (таблица 5).

Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12 мес. исследования у пациентов I и II группы представлены в таблице 6. На момент окончания исследования группы статистически значимо не отличались как по общему количеству неблагоприятных цереброваскулярных событий — 14,3% и 20,0%, соответственно (p=0,751), так и по их составляющим, таким как летальные исходы — 2,9% и 5,7%, соответственно (p=1,000), инфаркты миокарда — 8,6% и 14,3%, соответственно (p=0,707), инсульты — 2,9% и 5,7%, соответственно (p=1,000).

Кривые выживаемости пациентов обеих групп без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Каплана-Майера в сроке наблюдения до 12 мес. представлены на рисунке 3.

Случаи госпитализаций пациентов к 12 мес. наблюдения. Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения представлены на рисунке 4. В обеих группах преобладали госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и составили для группы комбинированной терапии 14,3%, для группы изолированной гиполипидемической терапии 40% (p=0,032).

Литература

- Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease. 2nd ed. M. Triada-X 2009. Russian (Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х, 2009. 248 с).
- Bubnova MG. New possibilities in the treatment of patients at high cardiovascular risk. Rosuvastatin and prospects for its use in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6(6): 75-82. Russian (Бубнова М.Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения к клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6): 75-82).
- Marcevic Sju, Kutishenko NP. Primary prevention of cardiovascular disease: the role of statins. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2009; 4: 80-84. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4: 80-4).
- Boytsov SA, Susekov AV, Aronov DM. Topical issues of statin therapy in clinical practice. Meeting of the Board of Experts. Atherosclerosis and Dyslipidemia 2011; 1: 65-6. Russian (Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 1: 65-6).

Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца

Карташова Е. А., Кастанаян А. А., Нажева М. И., Жулитов А. Ю., Железняк Е. И.
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучить молекулярные эффекты тиотриазолина у 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I-III функциональных классов.

Материал и методы. Сравнительная оценка молекулярных эффектов кардиопротективного действия выполнена на основе динамики толерантности к физической нагрузке, а также с помощью протеомных методов исследования, анализа опросников качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Результаты. Установлено, что тиотриазолин повышает толерантность к физическим нагрузкам, обладает мощным кардиопротекторным действием, включающим антиокислительный и цитопротекторный эффекты у пациентов с ИБС.

Заключение. Тиотриазолин способствует уменьшению среднего количества приступов и среднего функционального класса стенокардии у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: тиотриазолин, ишемическая болезнь сердца, толерантность к физической нагрузке, цитохимия, протеомика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 25–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>

Поступила 31/05-2016

Принята к публикации 16/06-2016

Effectiveness of tiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease

Kartashova E. A., Kastanyan A. A., Nazheva M. I., Zhulitov A. Yu., Zheleznyak E. I.
Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia

Aim. To study molecular effects of tiotriazoline in 30 patients with stable angina I-III functional class.

Material and methods. Comparison of molecular effects of cardioprotection is done based on dynamics of exercise tolerance dynamics, and via proteomic methods of investigation, questionnaires assessment of life quality in patients with ischemic heart disease (IHD).

Results. It was found, that tiotriazoline improves exercise tolerance, shows strong cardioprotective effect that includes antioxidant and cytoprotection effects in IHD patients.

Conclusion. Tiotriazoline helps to reduce the mean number of angina attacks in IHD patients, as to improve mean functional class.

Key words: tiotriazoline, ischemic heart disease, exercise tolerance, cytochemistry, proteomics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 25–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>

АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АТФ — аденозинтрифосфат, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ДП — двойное произведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГ — контрольная группа, КЖ — качество жизни, НПЗ — Ноттингемский профиль здоровья, СРТ — стандартный режим терапии, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ЭФР — эндотелиальный фактор роста, GCN5 — general control of amino-acid synthesis 5-like 2, MALDI-TOF — лазерно-десорбционная время-пролетная масс-спектрометрия, MOS-SF-36 — короткая форма шкалы оценки медицинских исходов.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2030г ~23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта. Среди всех ССЗ в России лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Угрожающая ситуация наметилась в отношении снижения доли трудоспособного населения. Прогнозируется увеличение инвалидизации населения в 3 раза по причине ИБС к 2030г.

Сегодня проблемы диагностики и лечения ИБС приобрели особую актуальность, несмотря на оче-

видные достижения в области интервенционной кардиологии и появление новых лекарственных препаратов [1]. Поэтому совершенствование методов лечения больных ИБС направлено на улучшение прогноза и качества жизни (КЖ) пациентов за счет уменьшения частоты возникновения, интенсивности и продолжительности ангинозных приступов [4].

Необходимость оптимизации ведения пациентов с различными формами ИБС на стационарном и амбулаторном этапах стала очевидной после завершения крупных, многоцентровых эпидемиологических исследований [1, 2]. Работы последних

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 503-62-86

e-mail: eak@aaanet.ru

[Карташова Е. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Кастанаян А.А. — д.м.н., профессор кафедры, Нажева М.И. — к.м.н., доцент кафедры, Жулитов А.Ю. — ассистент кафедры, Железняк Е.И. — ассистент кафедры].

лет показывают, что существует новый элемент первичной и вторичной лекарственной профилактики ИБС с доказанной эффективностью, который можно обозначить как “кардиопротекция” и рассматривать в качестве оптимизации метаболизма на уровне кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда [3].

В современной терапии ИБС не достаточно отражены возможности регулирования процессов энергообразования в миокарде в условиях ишемии и гипоксии на молекулярном уровне. В связи с этим настоящее клиническое исследование сравнительной оценки эффективности применения кардиопротектора нового поколения — тиотриазолин (Тиотриазолин®, Корпорация “Артериум”, Украина), в комплексной терапии ИБС на основе инструментальных и молекулярных методов анализа является актуальным. Основные противоишемические действия Тиотриазолина связаны со способностью снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле трикарбонных кислот (ЦТК), усиливать анаэробный гликолиз, увеличивая внутриклеточные запасы аденозинтрифосфата (АТФ), активировать антиокислительные системы, за счет снижения образования продуктов перекисного окисления липидов в ишемизированных тканях.

Целью настоящей работы явилась оценка молекулярных эффектов применения Тиотриазолина в комплексной терапии ИБС. Для определения эффективности кардиопротективной терапии выполнен анализ динамики толерантности к физической нагрузке (ТФН), частоты возникновения приступов стенокардии, опросников КЖ на фоне приема стандартного режима терапии (СРТ) и Тиотриазолина, а также динамики протеомного профиля крови пациентов на фоне оптимизации терапии ИБС Тиотриазолином.

Материал и методы

Клиническое исследование выполнено в параллельных группах больных. В клиническое исследование были включены 60 пациентов со стенокардией напряжения I-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критерии включения пациентов в исследование:

- Установленный диагноз по данным ранее выполняемых тестов с физической нагрузкой: стабильная стенокардия напряжения, I-III ФК.
- Стационарные больные обоего пола 40-70 лет.
- Наличие добровольного информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Нестабильное течение ИБС, требующее неотложной реваскуляризации, рефрактерная к терапии артериальная гипертензия (АГ).
- Сахарный диабет.
- Постоянная форма мерцания и трепетания предсердий.

— Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, имплантированного электрокардиостимулятора, манифестирующего феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), постоянная атриовентрикулярная блокада II-III степеней.

Все пациенты были разделены на 3 группы: I исследуемая группа (n=30), получавшая в течение 24 нед. стандартную антиангинальную терапию — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту, статины, β-адреноблокаторы); II исследуемая группа (n=30), получавшая дополнительно к антиангинальной СРТ Тиотриазолин по 600 мг/сут. *per os* в течение 24 нед. Сравнение средних значений основных показателей молекулярных эффектов лекарственных препаратов в исследовании проводилось с контрольной группой (КГ) пациентов, которую составили практически здоровые лица (n=10).

Несмотря на существующие рекомендации применения Тиотриазолина в терапевтической дозе 600 мг/сут. в течение 30-40 сут., курсами 2-3 раза в год, для оптимизации метаболических эффектов в условиях хронической ишемии миокарда, эффективность препарата оценивалась при непрерывном приеме на протяжении 6 мес.

На момент включения пациентов в исследование и через 24 нед. лечения определяли частоту приступов стенокардии. Для характеристики ТФН использовался нагрузочный электрокардиографический тест на тредмиле “Stress-Test ST-2001” (Нидерланды) с использованием модифицированного протокола Брюса. По данным “тредмил-теста” оценивали характер пробы (положительная, отрицательная), ФК стенокардии, проявление коронарной недостаточности, объем внешней выполненной работы (в МЕТ), тип реакции артериального давления (АД) на нагрузку, максимальное число сердечных сокращений, максимальное систолическое и диастолическое АД, “двойное произведение” (ДП) на наибольшей ступени нагрузки, отношение ДП на наибольшей ступени нагрузки к ДП в покое, среднее время нагрузки (с), общая продолжительность нагрузки (с), степень депрессии ST (мм), время до появления депрессии ST (с); продолжительность депрессии ST (с); продолжительность восстановительного периода (с), наличие аритмии, и ее взаимосвязь с появлением ишемических изменений или ангинозного приступа.

Формирование молекулярной карты плазмы крови на фоне приема Тиотриазолина осуществлялось на основе протеомных методов анализа белков плазмы крови пациентов — метод MALDI-TOF-масс-спектрометрии, прибор Ultraflex II, Bruker, США. Масс-спектрометрия плазмы крови пациентов с ИБС позволила выявить основные пептидный и белковый паттерны биологической жидкости при этой патологии и его динамику на фоне кардиопротективного действия тиотриазолина. Идентификация пептидов и белков плазмы крови в on-line режиме сопровождается анализом их первичной структуры, последующим анализом их трехмерной структуры.

В исследовании применялись опросники “MOS-SF-36” и “НПЗ” (Ноттингемский профиль здоровья). В качестве общих опросников, использовавшихся для оценки КЖ пациентов с ИБС на фоне СРТ и на фоне кардиопротекции Тиотриазолином, в исследовании применялись “MOS-SF-36” (короткий вариант шкалы оценки медицинских исходов) и “НПЗ”. В опроснике “НПЗ”

Тиотриазолин®

оригинальный
цитопротектор
для защиты сердца
на клеточном уровне



Тиотриазолин®

улучшает
функциональный класс
стабильной
стенокардии^{1,2}

- Уменьшает количество приступов стенокардии за неделю
- Уменьшает общую продолжительность эпизодов ишемии в сутки
- Увеличивает продолжительность периода выполнения нагрузки по результатам тредмил-теста

1. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования // Здоровье Украины. – 2010. – №22. – С. 3–5. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин®, таблетки 200 мг. Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Для использования в профессиональной деятельности. Условия отпуска: по рецепту. РУ № ЛП 001998 от 08.02.2013/13.08.2015.

Представительство Корпорации «Артериум» в Российской Федерации
109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, офис 509-510
Тел/факс: 8 (495) 640-20-02, www.arterium.ru

Ближе к людям
 ARTERIUM

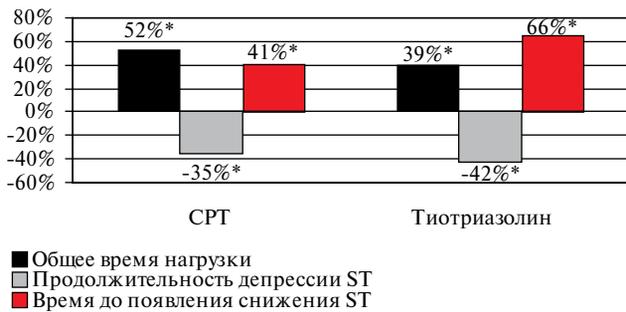


Рис. 1 Влияние различных режимов лечения ИБС на динамику показателей ТФН по данным тредмил-теста.

Примечание: * — $p < 0,05$ (достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения).

КЖ оценивалось по следующим показателям: “Энергичность”, “Болевые ощущения”, “Эмоциональные реакции”, “Сон”, “Социальная изоляция”, “Физическая активность”, “Одышка”. После окончания опроса по данным параметрам проводилась статистическая обработка результатов исследования. Для показателей по таким разделам, как “Энергичность”, “Сон” и “Физическая активность”, суммирующий индекс — это число, величина которого отражает сумму всех ответов, когда оценка каждого из них варьирует от 0 (наибольшая степень выраженности признака) до 1 (его отсутствие), в то время как для остальных показателей оценка варьировала от наименьшей (0) до наибольшей (1) степени выраженности признака [5, 6].

Первичную и вторичную статистическую обработку материала клинического исследования проводили с помощью пакета статистических программ для биомедицинских исследований “Statistica 12.0” (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 60 пациентов — мужчин ($n=32$), женщин ($n=28$), средний возраст — $62,4 \pm 19,6$ лет, с ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК (I ФК — 20, II ФК — 34, III ФК — 6), АГ 1-3 степеней (1 степень — 29, 2 степень — 23, 3 степень — 8 больных), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II ФК по NYHA (0 ФК — 10, I ФК — 30, II ФК — 20).

Через 6 мес. лечения для клинического состояния пациентов характерны: уменьшение среднего количества приступов стенокардии, увеличение ТФН и уменьшением ФК стенокардии в обеих исследуемых группах. В I группе пациентов среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 29% — с $6,8 \pm 0,6$ до $4,8 \pm 0,6$, во II группе на 68% — с $7,2 \pm 0,6$ до $2,3 \pm 0,8$.

В I группе количество пациентов с I ФК увеличилось на 83%, со II ФК уменьшилось на 16,4%, с III ФК уменьшилось на 33%, средний ФК стенокардии снизился на 15% — с 2 до 1,7 ($p > 0,05$). Во II группе количество пациентов с I ФК увеличилось на 85%, со II ФК уменьшилось на 27%, с III ФК уменьшилось на 60%, средний ФК стенокардии снизился на 21% — с 1,9 до 1,5 ($p < 0,05$). Во II группе

у 2 пациентов приступы стенокардии прекратились полностью.

Сравнение влияния различных режимов терапии на ТФН показывает статистически достоверное улучшение отдельных показателей во II группе при отсутствии значимой динамики в I группе, где достоверно уменьшилась лишь продолжительность депрессии ST на 23% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

Во II группе уменьшилась продолжительность депрессии ST на 42% ($p < 0,05$), увеличивая время до появления депрессии ST на 66% ($p < 0,05$), величину отношения ДП нагрузки/ДП покоя на 23% ($p < 0,05$). Таким образом, влияние Тиотриазолина на показатели ТФН было более выраженным, чем в группе пациентов, получающих СРТ (рисунок 1).

Изменения клинического состояния и ТФН у пациентов II исследуемой группы могут быть связаны с изменением функционального состояния эндотелия вследствие механизма кардиопротекции Тиотриазолином, что в совокупности оказывает благоприятное воздействие на функцию эндотелия, способствуя увеличению адаптационной дилатации сосудов в ответ на физическую нагрузку.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии белков плазмы крови у здоровых лиц в КГ и пациентов с ИБС в исследуемых группах выявил динамику количественной идентификации белков-маркеров ишемических процессов в миокарде на фоне приема СРТ и Тиотриазолина.

Качественный состав спектра белков плазмы крови КГ лиц совпадал с качественным составом спектра белков плазмы крови обеих исследуемых групп, и включал следующие белки: мозговая форма спектрина, белок С, белок GCN5, легкая цепь миозинкиназы, дигидролипоамид — S-ацетилтрансфераза, миозин X, дельта-5 десатураза, неприлизин, гамма-бутиробетаин гидроксилаза, растворимая форма рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов (ЭФР), белок 2, регулирующий ишемическое preconditionирование в миокарде, аполипротеин D, фосфомевалонаткиназа, НАДН-убихинон оксидоредуктаза, каспаза-10, эндотелиальная липаза, активатор морфогенеза 1, домен-содержащая гексокиназа 1, цАМФ-зависимая протеинкиназа А, СрG-связывающий белок. Исключением являются белки арилсульфотрансфераза 2 и фосфодиэстераза 3В, которые не идентифицированы в плазме крови пациентов с ИБС обеих исследуемых групп.

На основании выполненного анализа молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования ИБС, включавших молекулы различной химической структуры и их взаимодействия, можно сделать заключение о необходимости применения наряду со стандартными антиангинальными лекарственными препаратами лекарственных средств

метаболической направленности из группы кардиопротекторов, механизм действия которых включает влияние на 5 ключевых групп белков-маркеров ИБС: группа белков-молекул, определяющих функциональные и гемодинамические нарушения при ИБС; группа белков-молекул, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда; группа белков-молекул ишемического preconditionирования в миокарде; группа белков-молекул биоокислительных, биоантиокислительных и биорегуляторных систем организма; белок-молекула микрореологических и аутоиммунных нарушений при ИБС.

Особое внимание обращают на себя изменения в группе белков, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда — белок GCN 5, легкая цепь миозинкиназы, миозин X. Выявлено, что после курса лечения Тиотриазолином увеличилось количество пациентов с экспрессией белка GCN 5, который участвует в активации аэробного гликолиза в миокарде, требующего меньшего количества АТФ на образование единицы энергии. Одновременно увеличивалось количество пациентов с экспрессией легкой цепи миозинкиназы и миозина X (рисунок 2).

Белок GCN 5 является N-ацетилтрансферазой и связан с развитием неврологических расстройств в организме пациента, в кардиомиоцитах способствует активации гликолиза и формированию ишемии и гипоксии [7].

Легкая цепь миозинкиназы является кальций-кальмодулин зависимым ферментом, отвечающим за сокращение гладкой мускулатуры, в частности, в кровеносных сосудах, обеспечивает эластичность сосудистой стенки, участник апоптоза фибробластов.

Миозин X играет ключевую роль в работе нейронных ансамблей, служит эффектором для инозитол-3-фосфокиназы, являющейся молекулой — триггером в процессе фагоцитоза в условиях формирования атеросклероза [8].

При анализе группы белков ишемического preconditionирования в миокарде — белок ишемического preconditionирования 2, растворимая форма рецептора к ЭФР, обнаружено, что добавлении к СРТ Тиотриазолина приводит к увеличению количества пациентов с экспрессией белка 2, регулирующего ишемическое preconditionирование. Белок 2 обеспечивает защиту кардиомиоцитов от ишемической гипоксии и последующих процессов некроза или апоптоза при ИБС. Данные факты предполагают наличие у Тиотриазолина механизма действия, направленного на стимуляцию развития коронарных коллатералей и торможение апоптоза при ИБС, вследствие активации ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток при участии ЭФР (рисунок 3).

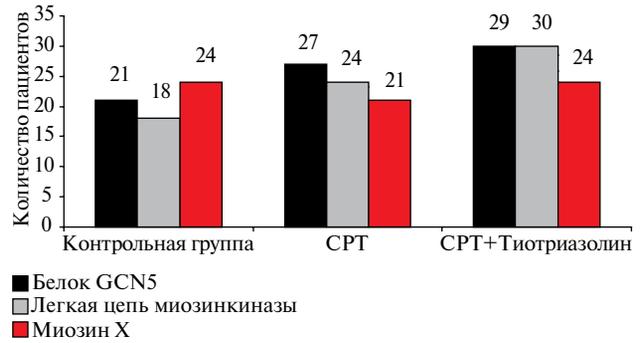


Рис. 2 Влияние различных режимов лечения ИБС на группу белков, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда.

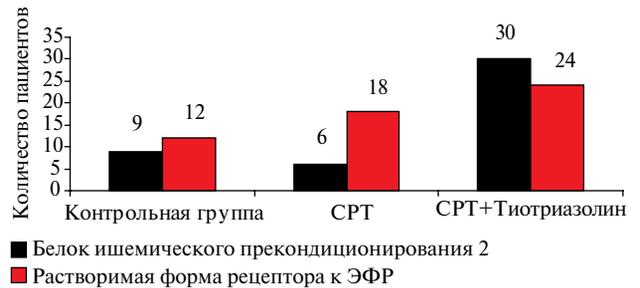


Рис. 3 Влияние различных режимов лечения ИБС на группу белков ишемического preconditionирования в миокарде.

Примечание: * — $p < 0,05$ (достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения).

Белок ишемического preconditionирования 2 участвует в формировании адаптационного феномена — ишемического preconditionирования в миокарде в условиях ИБС.

Рецептор принимает участие в передаче информации от ЭФР, который активирует ангиогенез, васкулогенез, индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует клеточной миграции, ингибирует апоптоз, а также связывает гепаран сульфат и гепарин [8].

Анализ средних значений показателей шкал опросника “MOS-SF36” определил, что на момент включения в исследование у всех пациентов с ИБС наблюдалось достоверное и выраженное снижение средних значений показателей шкал “Физическое функционирование”, “Ролевое физическое функционирование”, “Общее здоровье”, “Психологическое здоровье”, “Боль”, “Жизнеспособность”, “Ролевое эмоциональное функционирование”, “Социальное функционирование” по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Сравнительный анализ результатов опроса по шкалам “MOS-SF-36” и “НПЗ”, показал, что в I группе после применения СРТ не зарегистрировано статистически значимого увеличения признаков КЖ. При добавлении к СРТ Тиотриазолина наблюдалось достоверное увеличение среднего балла по таким

шкалам опросника “MOS-SF-36”, как “Ролевое физическое функционирование” ($p < 0,01$), “Общее здоровье” ($p < 0,01$), “Жизнеспособность” ($p < 0,01$), “Социальное функционирование” ($p < 0,01$), “Ролевое эмоциональное функционирование” ($p < 0,01$), “Физическое функционирование” ($p < 0,01$) и достоверное уменьшение среднего балла по шкале “Боль” ($p < 0,05$). Следует отметить, что ни в одной группе не было достигнуто достоверного увеличения среднего балла по шкале “Психологическое здоровье”.

Таким образом, оценка КЖ по шкалам опросников “MOS-SF-36” и “НПЗ” свидетельствует, что включение Тиотриазолина в состав комплексной терапии ИБС приводит к улучшению клинического состояния больных ИБС, что и является основной целью проводимого лечения. Длительное применение Тиотриазолина не сопровождалось побочными эффектами, не зарегистрировано нежелательных

явлений, но в большей степени позволило оценить влияние на метаболические процессы при миокардиальной ишемии, нарушение в работе которых играют решающую роль в прогрессировании ИБС.

Заключение

Выявлена динамика молекулярного профиля плазмы крови у пациентов с ИБС на фоне приема Тиотриазолина, включающего молекулы белков сократительной функции и ишемического preconditionирования миокарда.

Добавление к стандартной терапии Тиотриазолина способствует уменьшению среднего количества приступов и среднего ФК стенокардии, повышая показатели ТФН у пациентов с ИБС.

Включение Тиотриазолина в режим лечения ИБС сопровождается выраженным улучшением ключевых показателей КЖ больных с ИБС.

Литература

1. Belenkov YuN. Chronic heart failure in Russia — 25 years of experience where we are and where should go? Heart failure 2003; 4(1) (17): 9-11. Russian (Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Сердечная недостаточность 2003; 4(1)(17): 9-11).
2. Gordeev IG, Bekchiu EA, Lyusov VA. Assessment of myocardial cytoprotection on lipid peroxidation in patients with stable angina pectoris before and after surgical myocardial revascularization. Russ J Cardiol 2005; 3: 41-7. Russian (Гордеев И. Г., Бекчиу Е. А., Люсов В. А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 41-7).
3. Sarvilina IV, Karkishhenko VN, Gorshkova YuV. Interdisciplinary studies in medicine. M.: “Technosphere” 2007; 368 p. Russian (Сарвилина И. В., Каркищенко В. Н., Горшкова Ю. В. Междисциплинарные исследования в медицине. М.: Изд-во “Техносфера” 2007; 368 с).
4. Astashkin EI, Gleser MG. Pharmacological regulation of metabolism of energy substrates during cardiomyocytes pathologies states associated with ischemia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5(7): 112-23. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов кардиомиоцитах при патологических состояниях связанных с ишемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(7): 112-23).
5. Simonenko VB, Shirokov EA. Preventivnaya kardionevrologiya. St. Petersburg: OOO “Izdatelstvo FOLIO” 2008; 224 p. Russian (Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб: ООО “Издательство ФОЛИАНТ” 2008; 224 с).
6. Torshin IYu, Gromova OA, Nikonov AA. Genes and cerebrovascular pathology (genes and nucleotide polymorphisms at certain types of physiological changes and pathological processes). J Neurology and Psychiatry 2009; 5: 77-83. Russian (Торшин И. Ю., Громова О. А., Никонов А. А. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов). Журнал неврологии и психиатрии 2009; 5: 77-83).
7. Michalsen A, Knoblauch N, Lehmann N, et al. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina — the role of GNB3 C825T polymorphism. Am Heart J 2006; 151(4): 870-7.
8. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. J Physiol 2005; 563(1): 23-60.

Оценка взаимосвязи между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом

Скопец И. С., Везикова Н. Н.

ФГБУ ВПО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск, Россия

Цель. Анализ наличия взаимосвязи между тяжестью поражения коронарного русла, возрастом пациентов, вариантом острого коронарного синдрома (ОКС) и степенью риска по шкале GRACE.

Материал и методы. В исследование вошли 179 пациентов в возрасте 24–65 лет (средний возраст $51,2 \pm 7,0$), госпитализированных по поводу ОКС. Всем пациентам в период госпитализации была выполнена коронароангиография.

Результаты. У пациентов, переносящих ОКС с подъемом ST (ОКС \uparrow ST), достоверно чаще встречалось 2-сосудистое поражение (28,6%), в сравнении с пациентами, переносящими ОКС без подъема ST (ОКС \downarrow ST) (15,1%), $p=0,031$. Несмотря на корреляцию риска по GRACE с возрастом, зависимости тяжести поражения коронарного русла от возраста в исследуемой группе не выявлено. Средний расчетный балл по GRACE при ОКС \downarrow ST составил $95,9 \pm 3,3$ баллов, преобладали пациенты низкого риска (66,2%). В то же время среди пациентов с низким риском по GRACE, вошедших в группу исследо-

вания, у 48,9% по данным коронароангиографии выявлена коронарная анатомия высокого риска.

Заключение. Низкий расчетный риск по GRACE у молодых пациентов обладает невысокой отрицательной предсказательной способностью в отношении тяжелого поражения коронарного русла, что необходимо учитывать при определении тактики ведения больных с ОКС \downarrow ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стратификация риска, шкала GRACE, ишемическая болезнь сердца, коронарная анатомия высокого риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 31–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>

Поступила 10/09-2015

Принята к публикации 13/04-2016

Assessment of relationship for GRACE score and coronary lesion severity in young patients with acute coronary syndrome

Skopets I. S., Vezikova N. N.

Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Aim. The analysis of relationship between coronary arteries lesion, patients' age, type of acute coronary syndrome (ACS) and risk level by GRACE.

Material and methods. Totally, 179 patients included at the age 24–65 y.o. (mean age $51,2 \pm 7,0$), hospitalized for ACS. All patients underwent coronary angiography during hospitalization.

Results. In ST elevation ACS two-vessel disease was more common (28,6%), comparing to those with non-ST ACS (15,1%), $p=0,031$. Regardless the correlation of GRACE risk with age, there was no relation of coronary lesion with age in our study. Mean calculated points by GRACE in non-ST ACS were $95,9 \pm 3,3$, low risk

patients predominated (66,2%). Also, among those with low risk by GRACE, in 48,9% coronary arteriogram showed high risk coronary anatomy.

Conclusion. Low calculated risk by GRACE in young patients has low predicting ability for severe coronary lesion, which is important to note in management of non-ST elevation ACS.

Key words: acute coronary syndrome, risk stratification, GRACE score, ischemic heart disease, high-risk coronary anatomy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 31–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>

ГБУЗ РК — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС \uparrow ST — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКС \downarrow ST — ОКС без подъема сегмента ST, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТФР — традиционные факторы риска, ФК — функциональный класс, ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими в структуре смертности взрослого населения, как в РФ, так и во всем мире [1, 2], причем около половины приходится на долю ишемиче-

ской болезни сердца (ИБС) [1]. В развитых странах достигнуты значительные успехи по снижению смертности от кардиоваскулярной патологии; в России в последние полвека наблюдался рост этого показателя [2]. В последние годы смертность

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (921) 220-69-85

e-mail: ingas@karelia.ru; inga.skopets@gmail.com

[Скопец И. С.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Везикова Н. Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии].

от болезней системы кровообращения составляет 56% [3]. Патология сердечно-сосудистой системы имеет огромное социальное и экономическое значение. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в РФ ~10 млн трудоспособного населения страдают ИБС. Ежегодный экономический ущерб от ССЗ >1 трлн рублей [3].

По данным Фремингемского исследования, острый инфаркт миокарда (ОИМ) является клиническим дебютом ИБС у 52,2% мужчин и 36,1% женщин. Осложнения ОИМ часто служат непосредственной причиной гибели пациентов в остром периоде заболевания, либо обуславливают формирование клинических последствий, что приводит к утрате трудоспособности, повышению затрат на лечение и увеличению смертности в отдаленном периоде. В РФ, несмотря на проведенную модернизацию оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), смертность при нем остается высокой и составляет, по данным Федерального регистра ОКС за 2013г, 5,2% при ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) и 7,8% при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) (Карпов А. Ю., 2013г).

Одним из направлений, позволяющих оптимизировать результаты лечения и прогноз у пациентов, переносящих ОКС, является выделение групп больных высокого риска и выполнение у них чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Согласно существующим рекомендациям, одним из предикторов неблагоприятного прогноза является высокий расчетный риск, определяемый по шкалам риск-стратификации. В Европе наиболее распространенной является шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), которая позволяет выделить группу пациентов, имеющих высокий риск смерти или ОИМ в период госпитализации, а также в течение последующих 6 мес. [4]. В ряде исследований продемонстрирована высокая прогностическая ценность шкалы GRACE для пациентов с ОКС↓ST в определении краткосрочного и долгосрочного прогнозов [5-7], а также выявлена взаимосвязь риска по GRACE с тяжестью поражения коронарного русла [8]. В то же время, по мнению некоторых авторов, прогностическая значимость шкалы GRACE вызывает сомнения [9, 10].

Несмотря на то, что риск по шкале GRACE определяет показания к выполнению ЧКВ, в ряде работ продемонстрировано отсутствие корреляции между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла [11-13], которое является независимым фактором, влияющим на прогноз. В связи с тем, что возрастной критерий определяет широкий диапазон баллов (от 0 до 100 баллов), при расчете баллов эта шкала GRACE обладает наименьшей чувствительностью у молодых пациентов. Таким образом, существующий в настоящее время принцип риск-стратификации, на котором основана тактика ведения пациентов с ОКС, требует дальнейшего совершенствования.

Цель исследования — определить тяжесть поражения коронарного русла у пациентов с ОКС, тип поражения в зависимости от варианта ОКС, расчетный риск по шкале GRACE у молодых пациентов, переносящих ОКС↓ST, а также анализ наличия корреляции между степенью риска по GRACE и тяжестью поражения коронарного русла.

Материал и методы

В группу исследования включены 179 пациентов в возрасте 24-65 лет (средний возраст — 51,2±7,0), преобладали мужчины — 151 (84,3%) человек, госпитализированных в ГБУЗ РК “Республиканская больница им. В.А. Баранова” (г. Петрозаводск) по поводу ОКС. Всем больным была выполнена КАГ в период госпитализации (таблица 1).

Диагноз ОКС верифицировали на основании клинической картины, определения уровня тропонина I, данных электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), КАГ [12].

Клиническими проявлениями ОКС считали наличие не менее одного признака из следующих: развитие ангинозного приступа в покое и/или длительность ангинозного приступа >20 мин и/или впервые возникшая стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) или прогрессирующая стенокардия (появление ангинозных приступов при нагрузках в пределах III-IV ФК).

Всем пациентам регистрировали ЭКГ в 12 отведениях по стандартной методике. При оценке ЭКГ признаками ОКС↑ST считали следующие: элевация сегмента ST ≥0,2 мВ в отведениях V₂-V₃ у мужчин в возрасте ≥40 лет или ≥0,25 мВ у мужчин <40 лет, или ≥0,25 мВ у женщин, или новая элевация ST ≥0,1 мВ в двух других последовательных отведениях, или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса. ЭКГ-признаками ОКС↓ST считали следующие изменения: горизонтальная нисходящая депрессия ST >0,05 мВ не менее чем в 2 смежных отведениях, инверсия зубца T, сглаженность или псевдонормализация зубца T. Нормальная ЭКГ-картина при наличии других критериев не исключала диагноза ОКС.

Определение уровня тропонина I выполнено в лаборатории ГБУЗ РК “Республиканская больница им. В.А. Баранова”. Повышенный уровень тропонина определялся при значениях >1,0 нг/мл. КАГ выполняли на ангиографическом комплексе Advantx LC+ (General Electric, США) или ангиографическом комплексе Innova

Таблица 1

Характеристика пациентов (n=179)

Мужчины, n (%)	151 (84,3)
Женщины, n (%)	28 (15,7)
ОИМ↑ST, n (%)	105 (58,7)
ОИМ↓ST, n (%)	28 (15,6)
Нестабильная стенокардия, n (%)	46 (25,7)
Средний возраст, лет	51,2±7,0

Результаты сравнительного распределения в зависимости от типа коронарного поражения при разных вариантах ОКС

Тип поражения	n (%; 95% ДИ)	ОКС↑ST, n=105, n (%; 95% ДИ)	ОКС↓ST, n=73, n (%; 95% ДИ)	p*
Незначимое	6 (3,4; 1,2-7,2)	0	6 (8,2; 3,1-17,0)	0,032
1-сосудистое	50 (27,9; 21,5-35,1)	35 (33,3; 24,4-43,2)	18 (24,7; 15,3-36,1)	0,2522
2-сосудистое	43 (24,0; 18,0-31,0)	30 (28,6; 20,2-38,2)	11 (15,1; 7,8-25,4)	0,0310
3-сосудистое	64 (35,8; 28,7-43,2)	32 (30,5; 21,9-40,2)	30 (41,1; 29,7-53,2)	0,1648
Ствол ЛКА	16 (8,9; 5,2-14,1)	8 (7,6; 3,3-14,5)	8 (11,0; 4,9-20,5)	0,4973

Примечание: * — различие достоверно при $p < 0,05$.

3100 (General Electric, США); использовали феморальный доступ по методу M. Judkins. Значимый стеноз определялся как сужение $>50\%$ диаметра просвета главной эпикардиальной артерии или ее первичных ветвей. При ЭхоКГ использовали аппарат Vivid 7 pro (General Electric, США) по стандартному протоколу. Для диагностики ОКС по результатам ЭхоКГ учитывалось появление новых зон нарушения локальной сократимости (гипокинезии и/или акинезии).

У пациентов с ОКС↓ST был рассчитан риск госпитальной летальности по шкале GRACE [4]. Низкий риск определяли при количестве баллов ≤ 108 , средний — 109-139 баллов, высокий — при ≥ 140 баллов.

Статистический анализ. При статистической обработке использован пакет программ Statistica 6.0. Результаты описательной статистики представлены как выборочное среднее \pm стандартное отклонение. Анализ таблиц сопряженности выполнен с применением критерия χ^2 . Достоверность различия определялась как $p < 0,05$. Качественные величины представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%). Сравнение относительных величин осуществлялось с помощью расчета доверительных интервалов (ДИ) для частот и долей по методу Клоппера-Пирсона.

Результаты

Распределение пациентов в зависимости от типа поражения коронарного русла. В группе исследования КАГ была выполнена всем пациентам, из которых 74 (41,3%) — пациенты с ОКС↓ST. Средний возраст пациентов, перенесших КАГ, $51,2 \pm 0,6$ лет.

Распределение пациентов в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по результатам КАГ оказалось следующим. У 50 (27,9%) пациентов выявлено 1-сосудистое поражение, у 43 (24,0%) — 2-сосудистое, у 64 (35,8%) — 3-сосудистое поражение. Достоверно реже встречались больные со значимым стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в сочетании с поражением от 1 до 3 коронарных артерий (n=16; 8,9%), а также пациенты, не имевшие значимого поражения коронарного русла (n=6; 3,4%). Результаты представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ коронарной анатомии при различных вариантах ОКС. Анализ коронарной анатомии по результатам КАГ в группе пациентов, переносящих ОКС↑ST, продемонстрировал, что

у всех пациентов было выявлено значимое поражение коронарного русла, причем 1-, 2- и 3-сосудистые поражения встречались с высокой частотой. Достоверно реже диагностировали наличие значимого поражения ствола ЛКА.

Среди пациентов с ОКС↓ST самым частым вариантом поражения было 3-сосудистое (n=30; 41,1%). Достоверно реже встречались стволное поражение (n=8; 11%), а также отсутствие значимого стенозирования коронарных артерий по результатам КАГ (n=6; 8,2%).

Сравнительный анализ типов поражения коронарного русла в зависимости от варианта ОКС продемонстрировал, что у пациентов без ЭКГ-критериев ↑ST, по данным КАГ реже встречается 2-сосудистое поражение в сравнении с больными с ОКС↑ST. У всех пациентов с ↑ST было выявлено значимое поражение от 1 до 3 коронарных артерий, тогда как диагноз ОКС↓ST не исключал отсутствия значимого поражения коронарного русла (таблица 2).

Расчет риска по шкале GRACE у пациентов с ОКС↓ST. Пациентам с ОКС↓ST (n=74) был рассчитан риск по шкале GRACE. Установлено, что большинство имели низкий (66,2%) риск по GRACE, 25,3% — средний и только 6,8% — высокий расчетный риск по шкале GRACE, среднее значение в исследуемой группе составило $95,9 \pm 3,3$ балла.

Сравнительная оценка типов коронарного поражения и риска по шкале GRACE. Проведенная сравнительная оценка коронарного поражения с риском по шкале GRACE дала следующие результаты. Среди пациентов с низким риском по шкале GRACE (n=49), у 13 (26,5%) выявлено 1-сосудистое поражение, у 8 (16,2%) — 2-сосудистое, у 18 (36,7%) — 3-сосудистое поражение, у 6 (12,2%) — значимое поражение ствола ЛКА, у 4 (8,2%) не выявлено значимого поражения коронарных артерий.

В группе пациентов со средним риском (n=20) 1-сосудистое поражение выявлено у 4 (20%) пациентов, 2-сосудистое — у 3 (15%), 3-сосудистое — у 9 (45%), значимый стеноз ствола — у 2 (10%), отсутствовал значимый атеросклероз коронарных артерий также у 2 (10%) пациентов.

Результаты совместного распределения частот по количеству пораженных коронарных артерий, возрасту и риску по шкале GRACE

Тип поражения	Средний возраст	Риск по шкале GRACE			Всего
		1	2	3	
Незначимое поражение	56,8±1,0	4	2	0	6
1-сосудистое	45,5±1,3	13	4	0	17
2-сосудистое	51,7±1,2	8	3	0	11
3-сосудистое	54,5±0,9	18	9	5	32
Ствол ЛКА	52,7±2,1	6	2	0	8
Всего	51,2±0,6	49	20	5	74

Все пациенты с высоким риском по шкале GRACE (n=5) имели 3-сосудистое поражение коронарного русла. Других вариантов в этой группе выявлено не было. Результаты представлены в таблице 3.

Анализ типов поражения коронарного русла в зависимости от возраста. Одним из параметров, учитываемых при расчете баллов по шкале GRACE, является возраст пациента. Возрастной критерий является самым вариабельным в шкале GRACE, его диапазон составляет от 0 (для пациентов <30 лет) до 100 баллов (для пациентов 90-100 лет).

Результаты оценки степени риска по шкале GRACE в зависимости от возраста пациента оказались следующими. Средний возраст пациентов с низким риском 52,9±1,2 лет, со средним риском — 54,3±1,6 лет, с высоким риском — 62,6±0,9 лет.

В то же время при оценке взаимосвязи возраста всех пациентов, перенесших КАГ (n=179), с тяжестью поражения коронарного русла результаты оказались следующими. Средний возраст пациентов с 1-сосудистым поражением составил 45,5±1,3 лет, с 2-сосудистым — 51,7±1,2 лет, с 3-сосудистым — 54,5±0,9 лет, со стенозом ствола ЛКА — 52,7±2,1 лет, без значимого поражения коронарных артерий — 56,8±1,0 лет. Таким образом, в исследуемой группе не выявлено корреляции между возрастом пациентов и тяжестью поражения коронарного русла (таблица 3).

Обсуждение

Существующий в настоящее время подход в ведении пациентов с ОКС подразумевает выделение группы высокого риска по развитию осложнений и неблагоприятного исхода. Определение предикторов высокого риска диктует необходимость инвазивного лечения в ближайшие сроки от момента госпитализации пациента. Наличие ЭКГ признаков, удовлетворяющих критериям диагностики ОКС↑ST [12], являются прогностически неблагоприятным фактором, который определяет необходимость выполнения экстренной реперфузии миокарда. У пациентов, переносивших ОКС↓ST, проводится анализ наличия первичных и вторичных

факторов высокого риска [4]. В основе риск-стратификации лежит определение расчетного риска с использованием шкалы GRACE, на основании которого в дополнение к клиническим, инструментальным и лабораторным данным определяются показания и сроки проведения ЧКВ, дальнейшая тактика ведения пациентов. В то же время данные о коронарной анатомии, полученные при КАГ, позволяют уточнить риск неблагоприятного исхода и определить необходимость, объем и сроки реваскуляризации миокарда.

Анализ типа коронарного поражения при различных вариантах ОКС. Распределение в зависимости от типа коронарного поражения продемонстрировало, что, по результатам КАГ, у больных, переносивших ОКС, 1-, 2- и 3-сосудистое поражения встречаются с высокой частотой, реже отмечают поражение ствола ЛКА и отсутствие значимого поражения. У всех пациентов, переносивших ОКС↑ST, имелось значимое поражение коронарных артерий. В этой группе достоверно чаще встречалось 2-сосудистое поражение, что определяет необходимость решения вопроса о необходимости и сроках реваскуляризации артерии, не определявшей клинику ОИМ. Наличие ОКС↓ST не исключает отсутствия поражения коронарного русла, однако в то же время около половины пациентов имеют по данным КАГ 3-сосудистое поражение, что сопоставимо с литературными данными [13].

Анализ корреляции между степенью риска по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла. Одним из факторов, который учитывают у больных с ОКС↓ST при определении показаний к КАГ, является расчетный риск по шкале GRACE. Предполагается наличие корреляции между степенью риска по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла, которое является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [7], что продемонстрировано в ряде работ [8]. Однако, по мнению других авторов, корреляция между коронарной анатомией и расчетным риском отсутствует [10, 11].

В исследуемой группе большинство пациентов (66,2%), переносивших ОКС↓ST, имели низкий риск при оценке по шкале GRACE, тогда как высокий

риск был определен только у 6,8% больных. Средний балл по шкале GRACE составил $95,9 \pm 3$. Низкие значения расчетного риска во многом были определены возрастом пациентов, вошедших в группу исследования. В то же время, несмотря на молодой возраст, у подавляющего большинства больных было выявлено значимое поражение коронарного русла, в т.ч. у 52,1% — 3-сосудистое поражение и/или значимый стеноз ствола ЛКА, что соответствует литературным данным [13].

Анализ совместного распределения частот в зависимости от типа коронарного поражения и степени риска по шкале GRACE продемонстрировал, что у всех больных с высоким расчетным риском было выявлено 3-сосудистое поражение коронарного русла, тогда как в группах больных с низким или средним риском обнаружены различные варианты коронарной анатомии. Следует отметить, что среди пациентов с низким риском по шкале GRACE в 48,9% случаев было выявлено наличие коронарной анатомии высокого риска — 3-сосудистое поражение и/или значимый стеноз ствола ЛКА, что является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациента с ИБС [7]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что более половины пациентов с ОКС \downarrow ST, у которых по данным КАГ выявлено 3-сосудистое поражение, имеют низкий (28%) или средний (30%) риск по шкале GRACE [13].

Таким образом, расчетный риск по шкале GRACE обладает невысокой отрицательной предсказательной способностью в отношении тяжелого поражения коронарного русла, особенно у молодых пациентов, что необходимо учитывать при определении тактики ведения больных с ОКС \downarrow ST.

Высокий риск по шкале GRACE определяет показания к выполнению КАГ и ЧКВ в ближайшие 24 часа от момента госпитализации [12]. Действительно, у всех пациентов с высоким риском была обнаружена коронарная анатомия высокого риска. Однако выявленный у всех больных 3-сосудистый вариант поражения определяет трудности при проведении ЧКВ, связанные со сложностями определения клинико-определяющей артерии, техническими затруднениями в процессе вмешательства при хроническом типе поражения, проблемой определения объема экстренной реваскуляризации, а также последующей тактики ведения.

Анализ взаимосвязи между возрастом пациентов, тяжестью поражения коронарного русла и риском по шкале GRACE. Анализ зависимости типа коронарного поражения от возраста пациента продемонстрировал, что 1-сосудистое поражение чаще диагностировали у лиц более молодого возраста ($45,5 \pm 1$). Средний возраст в группе больных с 3-сосудистым поражением оказался больше ($54,5 \pm 0,9$), однако максимальный возраст ($56,8 \pm 1$) определялся в группе пациентов, у которых значи-

мое поражение коронарного русла отсутствует. Безусловно, не все пациенты старшей возрастной группы имеют стенозирующее поражение коронарного русла. Однако тот факт, что возраст учитывается при расчете риска по шкале GRACE, определяет его корреляцию со степенью расчетного риска. В группе больных, имеющих низкий риск, средний возраст составил $52,9 \pm 1,2$, у пациентов со средним риском — $54,3 \pm 1,6$, и при высоком риске — $62,6 \pm 0,9$ лет. Таким образом, риск, определенный по шкале GRACE, у молодых пациентов нередко оказывается заниженным.

Перспективы повышения эффективности риск-стратификации при ОКС. Продemonстрированные в ряде исследований невысокая прогностическая ценность шкал риск-стратификации при ОКС [10] и отсутствие корреляции между степенью риска по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла [11] определяют необходимость разработки дополнительных методов, позволяющих повысить эффективность стратификации риска, что особенно актуально для пациентов, переносящих ОКС \downarrow ST в молодом возрасте. Дополнением риск-стратификации с использованием различных шкал может быть оценка традиционных факторов риска (ТФР), которые обычно определяют в рамках первичной профилактики. Действительно, по данным национального регистра Швеции и Великобритании, включающего >500 тыс пациентов с ОИМ, ряд ТФР — курение, мужской пол, пожилой возраст, наличие АГ и СД, ассоциированы с осложненным течением заболевания и повышенным риском летального исхода в течение 30 сут. Сходные данные получены и в российской популяции [14]. В то же время данные Федерального регистра больных с ОКС демонстрируют крайне высокую распространенность ТФР у пациентов с ОКС (Карпов А. Ю., 2013г), что ставит под сомнение возможность использования ТФР для стратификации риска развития осложнений и неблагоприятного исхода. Другим подходом является введение дополнительных факторов — уровень гликемии, оценка риска кровотечений и др., в существующие шкалы риск-стратификации, что позволит повысить их прогностическую ценность [15]. Кроме того, ряд авторов предлагают внедрение в клиническую практику оценку дополнительных факторов являющихся независимыми предикторами неблагоприятного прогноза: онкопатология в анамнезе, фракция выброса <40%, проведение тромболитической терапии, наличие анемии и пр. [16]. Помимо этого, с целью повышения эффективности прогнозирования риска при ОКС как в России, так и за рубежом проводятся исследования для разработки альтернативных шкал — KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry score), Hcor Score, KemScore и пр., которые, по мнению авторов, позволят более точно определять индивидуальный риск

неблагоприятного прогноза для пациента с ОКС [9, 10, 16]. Несмотря на корреляцию высокого риска по GRACE с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОКС \downarrow ST, отмечается ее низкая специфичность в определении коронарной анатомии высокого риска. При этом тяжелое поражение коронарного русла является самостоятельным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз. Это определяет необходимость поиска независимых предикторов наличия коронарной анатомии высокого риска: повышение кардиомаркеров, значимый атеросклероз периферических артерий и др., прогностическая ценность клинического применения которых обоснована в ряде исследований [7].

Литература

- Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Moscow (Russia): Logosfera: 2010. 624 p. R. G. Oganov, editor, vol. 1, Chapters 1-20. Russian (Либби П. и др. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. 8-е изд. М (Россия): Логосфера: 2010. 624 с. Пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова, том 1, главы 1-20).
- Shalnova SA, Oganov RG, Steg JF. Ischemic heart disease. Current reality of the World Register CLARIFY. *Kardiologia* 2013; 8: 28-33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Стэг Й. Ф. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; 8: 28-33).
- Shalnova SA, Conradi AO, Karpov UA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал* 2012; 5 (97): 6-11).
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. Guidelines of the European Society of Cardiology for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ* 2006; 333(7578): 1091.
- Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153(1): 29-35.
- Beigel R, Matetzky S, Gavriellov-Yusim N, et al. Predictors of high-risk angiographic findings in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(5): 677-83.
- Barbosa CE, Viana M, Brito M, et al. Accuracy of GRACE and TIMI scores in predicting the angiographic severity of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99(3): 818-24.
- Zykov MV, Barbarash OL, Zykova VN, et al. Comparative characteristics of scales predicting hospital mortality in patients with myocardial infarction. *Russ J Cardiol* 2012; 1: 11-6. Russian (Зыков М.В., Барбараш О.Л., Зыкова В.Н. др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012, 1: 11-6).
- Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, et al. Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score) *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 965-71.
- Mahmood M, Achakzai AS, Akhtar P, et al. Comparison of the TIMI and the GRACE risk scores with the extent of coronary artery disease in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Journal of Pakistan medical association* 2013; 83(6): 691-5.
- Thygesen K, Joseph SA, Allan S, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Russ J Cardiol* 2013; 2(100), Appendix 1. Russian (Thygesen K, Joseph SA, Allan S. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2013; 2(100). Прил. 1).
- Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, et al. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2014; 63(1): 24-8.
- Golopheevsky VV, Inozemtsev SA, Sotnikov AV, et al. Myocardial infarction development hazards in young and middle aged patients. *Bulletin of St. Petersburg State University* 2007; 11(3):3-10. Russian (Голофеевский В.Ю., Иноземцев С.А., Сотников А.В. и др. Факторы риска инфаркта миокарда у пациентов молодого с среднего возраста. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2007, 11(3): 3-10).
- Nicolau JC, Moreira HG, Baracioli LM, et al. The bleeding risk score as a mortality predictor in patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(6): 511-8.
- Romano ER. Prognostic Score for Acute Coronary Syndrome in a Private Tertiary Hospital *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3): 226-36.

Заключение

Стратификация риска при ОКС позволяет своевременно выявить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода и более точно определить показания к ивазивному лечению с целью улучшения прогноза. Невысокая отрицательная прогностическая ценность шкалы GRACE в определении тяжести коронарного поражения у молодых пациентов определяет необходимость разработки и внедрения дополнительных методов, повышающих эффективность риск-стратификации, что позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с ОКС и приведет к снижению смертности.

Гендерные особенности факторов риска и их взаимосвязь с развитием инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп

Суспицына И. Н., Сукманова И. А.

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Барнаул, Россия

Цель. Изучить гендерные особенности факторов риска и оценить их взаимосвязь с развитием инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов различных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование включены 188 мужчин и женщин с Q и неQ-ИМ в возрасте 45-74 лет, разделенных на 4 группы в зависимости от пола и возраста. У всех пациентов были оценены клинико-anamnestические данные, показатели липидного, углеводного обменов, уровни половых гормонов, С-реактивного белка, оценены уровни гиподинамии, депрессии и тревожности с помощью опросников. Для определения взаимосвязи факторов риска (ФР) с развитием ИМ с помощью статистических методов были разработаны математические модели оценки отношения шансов развития нефатальных случаев ИМ для мужской и женской популяции пациентов.

Результаты. Для обследованных мужчин наиболее значимыми ФР развития ИМ явились: курение, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела; для мужчин пожилого возраста дополнительными ФР явились нарушения углеводного обмена с развитием

инсулинорезистентности, а также преимущественно абдоминальный тип ожирения. Для женщин с ИМ наиболее значимыми ФР оказались нарушения углеводного обмена, преимущественно за счет развития сахарного диабета 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение с развитием его абдоминального типа и нарушения липидного обмена.

Заключение. Разработанные математические модели оценки отношения шансов позволяют оценить вероятность развития нефатального ИМ у мужчин и женщин с учетом их возраста и набора ФР.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, факторы риска, гендерные различия, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-37-42>

Поступила 28/01-2016

Принята к публикации 06/04-2016

Gender specifics of the risk factors and relation with myocardial infarction in patients of various age groups

Suspitsina I. N., Sukmanova I. A.

Altai Regional Cardiological Dispensary. Barnaul, Russia

Aim. To study gender specifics of risk factors and to assess their relation with myocardial infarction development (MI) in patients of various age subgroups.

Material and methods. Totally, we included 188 men and women with Q- and non-Q MI at the age 45-74 y.o., selected to 4 groups depending on age and gender. For all patients we evaluated clinical and anamnestic data, lipid profile, carbohydrate metabolism markers, sex hormones, C-reactive protein; we assessed hypodynamia level, depression and anxiety using questionnaires. To find out a relation of risk factors (RF) with MI development, statistically, we invented mathematical models of assessment of odds ratio for non-fatal MI cases for male and female population of patients.

Results. For the assessed males the most significant risk factors were smoking, lipid disorders, overweight; for older males additionally RF

were carbohydrate metabolism disorders with insulin resistance development, and mostly abdominal obesity. For women, main RF were carbohydrate metabolism disorders due to 2 type diabetes, arterial hypertension, obesity with its abdominal type, and lipid disorders.

Conclusion. The invented mathematical models of evaluation of odds ratios make it to estimate the probability of non-fatal MI in men and women using their age and collection of RF.

Key words: myocardial infarction, risk factors, gender differences, abdominal obesity, insulin resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-37-42>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СД-2 — СД 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, инфаркт миокарда (ИМ) остаются ведущими причинами заболеваемости и смертности населения

России. Различия по уровню заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в РФ по сравнению с ведущими западноевропейскими странами с 1980г выросли в 2-7 раз и в 2-6 раз для

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: jeivan@yandex.ru

Тел.: 8 (923) 643-42-60; факс: 8 (3852) 54-89-30

[Суспицына И. Н.* — врач кардиологического отделения для больных острым инфарктом миокарда, Сукманова И. А. — д.м.н., заведующая отделением].

мужского и женского населения, соответственно [1, 2]. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости от ИМ в РФ в течение последнего десятилетия, показатель летальности сохраняется достаточно высоким и даже увеличивается: с 10,1% до 11,6% [2].

Это во многом объясняется социальными, политическими, экономическими причинами, а также изменением образа жизни и влиянием связанных с ним факторов риска (ФР). Основными ФР, определяющими высокий уровень заболеваемости и преждевременную смертность населения страны от ИБС и ИМ являются: артериальная гипертензия (АГ) (35,5%), нарушения липидного обмена (23%), курение (17,1%), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (12,9%), ожирение с формированием его абдоминального типа (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%), гиподинамия и психосоматические нарушения (9%) [1, 2].

В настоящее время известно несколько моделей оценки риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — это американская Фремингемская шкала риска, европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), шкала риска Рейнольдса, шкала ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment), разработанная в Шотландии, а также шкала риска QRISK (Qresearch Cardiovascular Risk Algorithm) (Великобритания) [3, 4]. Данные модели риска нацелены на прогнозирование различных сердечно-сосудистых событий, имеют определенные ограничения и вариабельность предсказательной способности, что связано с разнообразием региональных, этнических групп обследуемого населения и невозможностью охвата всех известных ФР [3, 4]. Углубленное изучение ФР ИМ с учетом их гендерных и возрастных особенностей является актуальным для возможности применения дифференцированного подхода в лечении и профилактике заболевания. Расчет риска развития ИМ с учетом пола, возраста пациента и особенностей его ФР будет способствовать разработке в дальнейшем индивидуальных профилактических программ для каждого пациента.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группы пациентов, n	Средний возраст
Мужчины среднего возраста, n=66	53,9±0,5 лет
Мужчины пожилого возраста, n=46	66,2±0,8 лет
Женщины среднего возраста, n=32	54,7±0,9 лет
Женщины пожилого возраста, n=44	69,9±0,7 лет
Группа контроля, n=55	59,1±0,6 лет

Цель — изучить гендерные особенности ФР и оценить их взаимосвязь с развитием ИМ у пациентов различных возрастных групп.

Материал и методы

В исследование включены 188 пациентов с ИМ в возрасте 45-74 лет; средний возраст — 60,8±0,6 лет: 112 (59,6%) мужчин и 76 (40,2%) женщин. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от пола и возраста. Первую группу составили 66 мужчин в возрасте 45-59 лет (средний возраст 53,9±0,5), вторую — 46 мужчин в возрасте 60-74 лет (средний возраст 66,2±0,8), третью — 32 женщины в возрасте 45-59 лет (средний возраст 54,7±0,9), четвертую группу составили 44 женщины в возрасте 60-74 лет (средний возраст 69,9±0,7). Диагноз ИМ ставили на основании третьего универсального определения ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [5]. Группу контроля составили 55 человек без доказанной ИБС в возрасте 45-74 года, средний возраст 59,1±1,2 лет (таблица 1).

Проведение настоящего исследования было одобрено этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали форму информированного согласия до момента включения в исследование. Не включали пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа, инсулинозависимым СД 2 типа (СД-2), аутоиммунными, острыми инфекционными, онкологическими заболеваниями, с декомпенсированными заболеваниями щитовидной железы, с тяжелыми нарушениями функции почек и печени. Всем пациентам проводили стандартные лабораторные исследования с определением показателей липидного обмена — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), углеводного обмена с оценкой уровня инсулина и расчетом гликемического индекса НОМА-IR, С-реактивного белка (СРБ), оценивался уровень половых гормонов — тестостерон для мужчин и эстрадиол для женщин. С помощью опросника (авторы К. Г. Гуревич и Е. Г. Фабрикант) определяли уровень гиподинамии, для определения степени тревожности и депрессии была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.1. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни и T-критерий Вилкоксона. Для выявления предикторов развития ИМ использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ и Excel 2007.

Таблица 2

Распространенность основных ФР ИМ среди обследованных пациентов

ФР ИМ	Мужчины среднего возраста, n=66	Мужчины пожилого возраста, n=46	p	Женщины среднего возраста, n=32	Женщины пожилого возраста, n=44	p
Курение	54 (81,8%)	36 (78,3%)	0,8	7 (21,9%)	3 (6,8%)	0,1
Избыточная масса тела	28 (42,4%)	17 (36,9%)	0,5	9 (28,1%)	13 (29,5%)	0,8
Ожирение	16 (24,2%)	14 (30,4%)	0,6	19 (59,4%)	20 (45,5%)	0,1
Абдоминальное ожирение	10 (62,5%)	9 (60%)	0,9	12 (63,2%)	15 (53,6%)	0,7
АГ	40 (60,6%)	40 (87,0%)	0,005	27 (84,4%)	40 (90,0%)	0,6
НТГ	2 (3%)	4 (8,7%)	0,4	2 (6,3%)	5 (11,4%)	0,7
СД-2	7 (10,6%)	8 (17,4%)	0,4	9 (28,1%)	19 (43,2%)	0,3
Инсулинорезистентность	18 (27,3%)	12 (26,1%)	0,9	8 (25%)	18 (43,9%)	0,9
Дислипидемия	57 (86,4%)	42 (91,3%)	0,9	30 (93,4%)	42 (95,5%)	0,8

Результаты и обсуждение

Курение, как один из важнейших ФР развития ИМ [6], выявлено у 54 (81,8%) мужчин среднего возраста и 36 (78,3%) пожилых ($p=0,8$). Среди женщин курильщицами были 7 (21,9%) и 3 (6,8%) пациентки среднего и пожилого возраста, соответственно ($p=0,1$) (таблица 2). Таким образом, среди обследованных лиц курение оказалось более распространенным ФР для мужчин, однако среди женщин среднего возраста частота курения достигает ~20%, что подчеркивает важность борьбы с курением в общей популяции населения.

Избыточная масса тела и ожирение являются независимыми предикторами развития ИМ, причем именно абдоминальный тип ожирения повышает риск летального исхода после перенесенного ИМ [7, 8]. У обследованных мужчин показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $26,6 \pm 0,3$ кг/м², у женщин — $31,1 \pm 0,7$ кг/м² ($p=0,0001$), что свидетельствует о большей значимости ожирения в женской популяции пациентов. В группе мужчин среднего и пожилого возрастов преобладали пациенты с избыточной массой тела — 45 (40,2%), лиц с ожирением различной степени тяжести — 30 (26,7%). Среди мужчин с ожирением у 10 (62,5%) лиц среднего возраста и 9 (60%) пожилого был определен его абдоминальный тип. В группе женщин среднего и пожилого возрастов преобладали лица с ожирением различной степени тяжести — 47 (61,8%). У 12 (63,2%) женщин среднего возраста с ожирением и у 15 (53,6%) пожилого диагностирован его абдоминальный тип (таблица 2). С учетом полученных данных выявлено, что среди мужчин с ИМ преобладают лица с избыточной массой тела, тогда как среди женщин больше частота ожирения различной степени тяжести, ($p=0,001$). Распространенность абдоминального ожирения велика среди всех групп обследованных пациентов и достигает уровня 60%.

Артериальная гипертензия (АГ), как общеизвестный ФР развития ИМ, была выявлена у 40

(60,6%) мужчин среднего возраста и 40 (87%) пожилых ($p=0,005$); неконтролируемое течение АГ (2 и 3 степени АГ с нестабильным ее течением) диагностировано у 10 (25%) мужчин среднего возраста 18 (45%), пожилых. У большинства женщин среднего и пожилого возрастов — 67 (88,2%) также была диагностирована АГ; ее неконтролируемое течение выявлено у 12 (37,5%) и 18 (23,7%) пациенток среднего и пожилого возрастов, соответственно (таблица 2). В целом, АГ широко распространена среди обследованных пациентов, частота ее диагностики превышает 60%; в женской популяции выявлено больше пациенток с неконтролируемым течением АГ.

Нарушения углеводного обмена, как одного из факторов прогрессирования ИБС [9-11], обнаружены у 21 (18,8%) мужчины с ИМ. Нарушение толерантности к углеводам (НТГ) диагностировано у 2 (3%) пациентов среднего возраста и у 4 (8,7%) пожилых ($p=0,4$), а СД-2 выявлен у 7 (10,6%) мужчин среднего возраста и 8 (17,4%) пожилых ($p=0,4$). Среди женщин НТГ обнаружено у 2 (6,3%) пациенток среднего возраста и у 5 (11,4%) пожилых ($p=0,7$), СД-2 диагностирован у 9 (28,1%) женщин среднего возраста и у 19 (43,2%) пожилых ($p=0,3$). Инсулинорезистентность как важный кардиоваскулярный ФР [9], диагностирована у 18 (27,3%) мужчин среднего возраста и у 12 (26,1%) пожилых ($p=0,9$) (таблица 2). Средний уровень инсулина у мужчин среднего возраста составил $13,9 \pm 1,9$ мкМЕ/мл, у пожилых — $12,9 \pm 1,6$ мкМЕ/мл ($p=0,7$). Показатель индекса инсулинорезистентности (НОМО-IR) составил $3,1 \pm 0,5$ мкЕД/мл и $3,4 \pm 0,5$ мкЕД/мл для лиц среднего и пожилого возрастов, соответственно ($p=0,2$). Инсулинорезистентность выявлена у 8 (25%) женщин среднего возраста и у 18 (43,9%) пожилых ($p=0,9$). Уровень инсулина у пациенток среднего возраста составил $8,7 \pm 1,2$ мкМЕ/мл, у пожилых — $9,5 \pm 1,2$ мкМЕ/мл ($p=0,7$). Индекс НОМО-IR у женщин составил $2,3 \pm 0,3$ мкЕД/мл для лиц среднего возраста и $2,6 \pm 0,4$ мкЕД/мл — для пожилых ($p=0,5$) (таблица 3). В целом, у женщин чаще, чем

Таблица 3

Показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с ИМ

	Мужчины среднего возраста, n=66	Мужчины пожилого возраста, n=46	p	Женщины среднего возраста, n=32	Женщины пожилого возраста, n=44	p
Глюкоза крови, натощак, ммоль/л	5,1±0,1	5,6±0,2	0,03	5,7±0,2	6,1±0,1	0,1
Уровень инсулина, мкМЕ/мл	13,9±1,9	12,9±1,6	0,7	8,7±1,2	9,5±1,2	0,7
НОМО-IR, мкЕД/мл	3,1±0,5	3,4±0,5	0,2	2,3±0,3	2,6±0,4	0,5
ОХС, ммоль/л	4,4±0,1	4,7±0,1	0,2	5,1±0,2	4,6±0,2	0,07
ЛНП, ммоль/л	2,5±0,1	2,8±0,1	0,1	2,8±0,2	2,7±0,1	0,7
ЛВП, ммоль/л	0,96±0,03	1,03±0,1	0,1	1,04±0,1	0,9±0,04	0,6
ТГ, ммоль/л	1,7±0,10	1,7±0,1	0,2	2,5±0,1	2,0±0,1	0,02

Таблица 4

Психосоматический статус и уровень гиподинамии у обследованных пациентов

	Мужчины среднего возраста	Мужчины пожилого возраста	p	Женщины среднего возраста	Женщины пожилого возраста	p
Гиподинамия	40 (60,6%)	36 (78,3%)	0,08	24 (75%)	35 (79,5%)	0,8
Тревожность	13 (19,7%)	6 (13%)	0,5	13 (40,6%)	7 (15,9%)	0,03
Депрессия	5 (7,6%)	8 (17,4%)	0,2	5 (15,6%)	19 (43,2%)	0,02

у мужчин имели место нарушения углеводного обмена, преимущественно за счет развития СД-2; у мужчин, в свою очередь, чаще выявлялся повышенный уровень инсулина с развитием инсулино-резистентности.

Дислипидемия, как один из факторов, способствующих, с высокой долей вероятности, повышенному риску ИМ [12], выявлена у 57 (86,4%) мужчин среднего возраста и у 42 (91,3%) пожилых ($p=0,9$) (таблица 2). Уровень ОХС у мужчин составил $4,4\pm 0,1$ и $4,7\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,2$), ЛНП — $2,5\pm 0,1$ и $2,8\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,1$), ЛВП — $1,0\pm 0,03$ и $1,03\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,2$), ТГ — $1,7\pm 0,1$ и $1,7\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,9$) для лиц среднего и пожилого возрастов, соответственно (таблица 3). Нарушения липидного обмена выявлены также у большинства женщин с ИМ: у 30 (93,4%) пациенток среднего возраста и у 42 (95,5%) пожилых ($p=0,8$) (таблица 2). Средний уровень ОХС у женщин составил $5,1\pm 0,2$ и $4,6\pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,07$), ЛНП — $2,8\pm 0,2$ и $2,7\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,7$), ЛВП — $1,5\pm 0,1$ и $0,9\pm 0,04$ ммоль/л ($p=0,6$), а ТГ — $2,5\pm 0,1$ и $2,0\pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,02$) для лиц среднего и пожилого возрастов, соответственно (таблица 3). Таким образом, у мужчин с ИМ нарушения липидного обмена в большей степени определяются повышением уровня ЛНП, тогда как у женщин — повышением уровня ОХС, ЛНП и ТГ.

Согласно результатам современных исследований [7, 8, 13, 14], преждевременное наступление менопаузы способствует прогрессированию ИБС и развитию ее фатальных осложнений у женщин. Среди женщин среднего возраста у 10 (31,3%) пациенток была сохранена менструальная функция, но в данной группе было 7 (21,9%) женщин с ранней менопаузой (возраст наступления мено-

паузы <45 лет) и 6 пациенток (18,7%) со сниженным уровнем эстрадиола. Среди женщин с сохраненной менструальной функцией выявлены комбинации таких ФР, как АГ, СД-2, абдоминальное ожирение, курение, а также нарушение липидного обмена. В группе женщин пожилого возраста у 11 (25%) пациенток выявлено раннее наступление менопаузы. Уровень эстрадиола в этой группе женщин оказался в пределах нормальных значений. Средний уровень тестостерона у мужчин оказался в пределах нормы и составил $12,6\pm 0,8$ нмоль/л и $12,9\pm 0,9$ нмоль/л для лиц среднего и пожилого возрастов, соответственно ($p=0,8$), однако у 4 (6%) мужчин среднего возраста уровень тестостерона оказался ниже нормы.

В последние годы большое внимание уделяется изучению связи психосоциальных ФР с развитием ИМ. Среди мужчин гиподинамия присутствовала у 40 (60,6%) пациентов среднего возраста и у 36 (78,3%) пожилых ($p=0,08$). Большинство женщин также имели сниженный уровень физической активности — 24 (75%) пациентки среднего возраста и 35 (79,5%) пожилых ($p=0,8$). Среди мужчин депрессия выявлена у 5 (7,6%) пациентов среднего возраста и 8 (17,4%) пожилых ($p=0,2$); среди женщин среднего возраста депрессия выявлена у 5 (15,6%) пациенток, а среди пожилых — у 19 (43,2%) ($p=0,02$). Повышенный уровень тревожности имел место у 13 (19,7%) мужчин с ИМ среднего возраста и 6 (13%) пожилых ($p=0,5$). Среди женщин повышенный уровень тревожности выявлен у 13 (40,6%) пациенток среднего возраста и у 7 (15,9%) пожилых ($p=0,03$) (таблица 4). В целом, психосоциальные ФР оказались особенно значимы для женщин с ИМ.

Пример математических моделей оценки ОШ развития нефатальных случаев ИМ у мужчин и женщин в зависимости от ФР

Мужчины						
ЛНП (ммоль/л)	Инсулин (мкМЕ/мл)	НОМО-IR (мкЕД/мл)	СРБ (мг/л)	Курение	p (%)	Риск (в %)
3	5	2	2	0	78,3%	Высокий

Примечание: курение — наличие факта курения у пациента (0 — пациент не курит, 1 — пациент курит), p (%) — априорная вероятность риска развития ИМ (в %), риск — при расчетном уровне риске >76,7% для мужчин степень риска определяется как высокая.

Параметры уравнения логистической регрессии							
a	ЛНП	Инсулин	НОМО-IR	СРБ	Курение	p (a)	y
-2,65	-1,17	1,11	2,94	0,25	0,91	76,7	1,3

Примечание: a — свободная константа, y — значение функции логистической регрессии. Если коэффициенты имеют положительный знак, то с увеличением значения соответствующих предикторов вероятность развития ИМ увеличивается, если знак отрицательный, то с увеличением значения предиктора вероятность ИМ уменьшается. Сила влияния каждого предиктора на значение y и, следовательно, на вероятность развития ИМ пропорциональна абсолютному значению соответствующего коэффициента.

Женщины				
ЛВП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	СРБ (мг/л)	p (%)	Риск
1,5	2	12	75,4%	Низкий

Примечание: p (%) — априорная вероятность риска развития ИМ (в %), риск — при расчетном уровне риска >78,4% для женщин степень риска определяется как высокая.

Параметры уравнения логистической регрессии					
a	ЛВП	ТГ	СРБ	p (a)	y
-3,21	-2,18	3,38	0,07	78,4	1,1

Примечание: a — свободная константа, y — значение функции логистической регрессии. Если коэффициенты имеют положительный знак, то с увеличением значения соответствующих предикторов вероятность развития ИМ увеличивается, если знак отрицательный, то с увеличением значения предиктора вероятность ИМ уменьшается. Сила влияния каждого предиктора на значение y и, следовательно, на вероятность развития ИМ пропорциональна абсолютному значению соответствующего коэффициента.

Для оценки взаимосвязи ФР с возникновением ИМ отдельно для мужчин и женщин были разработаны математические модели оценки отношения шансов (ОШ) развития нефатальных случаев ИМ. Для этой цели отдельно в группах мужчин и женщин с помощью критериев проверки статистических гипотез определили наиболее значимые ФР — предикторы, связанные с развитием ИМ. Наиболее значимыми считали те ФР, показатели которых обнаруживали различия между группой с ИМ и контрольной группой с вероятностью нулевой гипотезы (p) <0,15. На втором этапе прогностическую значимость предварительно выделенных ФР уточнили с помощью метода многофакторной бинарной логистической регрессии. Если рассчитанная вероятность превышала значение априорной вероятности ИМ, то пациента относили к группе высокого риска ИМ. На третьем этапе анализировали адекватность классифициру-

ющей способности полученных регрессионных моделей по уровню чувствительности и специфичности, величине ОШ с использованием критерия χ^2 . Анализ адекватности полученных регрессионных моделей показал, что они одинаково пригодны для предсказания случаев ИМ (точность 94,7%) и для отсутствия ИМ (точность 81,0%), т.е. имеют высокую чувствительность и специфичность. Величина общего процента верных классификаций (91,8%) является очень высокой, что свидетельствует о высокой прогностической способности этих регрессионных моделей. На четвертом этапе расчет вероятности развития ИМ был реализован в программной среде Excel 2007 в виде двух математических моделей оценки ОШ развития нефатальных случаев ИМ (отдельно для мужской и женской популяции пациентов). В данные математические модели необходимо внести значения показателей выявленных ФР; для мужчин этими факторами оказались уровни ЛНП, инсулина, индекс НОМО-IR, уровень СРБ, а также факт курения; для женщин — уровень ЛНП, ТГ, а также СРБ. В результате автоматически будет оценено расчетное значение ОШ развития ИМ (p) процентах у конкретного пациента и, тем самым, определена категория риска: “высокий” — для мужчин данное расчетное значение для определения высокого риска должно быть >76,6%, для женщин >78,4% или “низкий” — для мужчин <76,6%, для женщин <78,4% (таблица 5).

Заключение

Таким образом, для мужчин среднего возраста с ИМ наиболее значимыми ФР оказались курение, нарушения липидного обмена, преимущественно за счет повышения уровня ЛНП, избыточная масса тела; для мужчин пожилого возраста дополнительными ФР, наряду с вышеперечисленными, явля-

ются АГ и гиподинамия, нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, а также преимущественно абдоминальный тип ожирения. Для женщин с ИМ наиболее значимыми ФР оказались нарушения углеводного обмена, преимущественно за счет развития СД-2, неконтролируемое течение АГ, ожирение с развитием его абдоминального типа, нарушение липидного обмена, преимущественно за счет снижения уровня ЛВП, повышения уровня ЛНП и ТГ, для женщин среднего возраста — повышение уровня ОХС. У женщин среднего возраста получена комбинация нескольких ФР, таких как АГ, СД-2, курение, нарушение липидного обмена, ранний возраст наступления менопаузы, а также сниженный уровень эстрадиола. Кроме того, для женщин с ИМ немаловажными оказались такие психосоциальные ФР, как гиподинамия и тревожно-депрессив-

ные расстройства с характерными возрастными особенностями: для пациенток среднего возраста более значимым оказался повышенный уровень тревожности, а для пожилых женщин — наличие депрессии. Математические модели оценки ОШ развития нефатальных случаев ИМ для мужчин и женщин, разработанные с помощью современных статистических методов с учетом наиболее значимых ФР помогают рассчитать вероятность развития ИМ у каждого конкретного пациента. Применение этих моделей в терапевтической, кардиологической практике с учетом полученных гендерных и возрастных особенностей будет способствовать выявлению групп риска развития ИМ среди мужской и женской популяции пациентов, повышению эффективности профилактических мероприятий в целом и более углубленной работе с данными лицами по коррекции ФР.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GJa. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(1): 5-10).
- Oshhepkova EV, Efremova JuE, Karpov JuA. Morbidity and mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2000-2011. *Terapevticheskiy arhiv* 2013 (4): 4-10. Russian (Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011гг. *Терапевтический архив* 2013 (4): 4-10).
- Katamadze NO, Bershtejn LL, Grishkin JuN. Diagnosis of subclinical atherosclerosis as an element of modern strategy stratification of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(2): 76-84. Russian (Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(2): 76-84).
- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Blumenthal Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *JACC* 2010; 55: 1169-77.
- The third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2013; 2 (100): attachment 1. Russian (Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2013; 2 (100): приложение 1).
- Javnaja IK. Effect of tobacco smoking on the vascular endothelium and microcirculation. *Far East Medical J* 2012 (2): 136-9. Russian (Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал* 2012 (2): 136-9).
- Ljusov VA, Volov NA. Myocardial infarction. Guidelines. Moscow. Izdatel'stvo LitTerra 2010; 240 p. Russian (Люсов В.А., Волов Н.А. Инфаркт миокарда. Руководство. Москва. Издательство ЛитТерра 2010; 240 с).
- Shames AB. Coronary heart disease in women. M.: Izdatel'stvo "Binom" 2013; 176p. Russian (Шамес А.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. — М.: Издательство "Бином" 2013; 176с).
- Zhu J, Su X. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014; 10(5): 855-62.
- Kakorin SV, Shashkova LS. Acute coronary syndrome in patients with impaired glucose metabolism. *Russian Heart J* 2012; 11(1): 8-12. Russian (Какорин С.В., Шашкова Л.С. Острый коронарный синдром у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2012; 11(1): 8-12).
- Golikova AA, Sergienko IV. Hyperglycemia as a factor in the risk of complications of myocardial infarction in patients with middle and old age. *Klinicheskaja medicina* 2014; 11 (92): 65-71. Russian (Голикова А.А., Сергиенко И.В. Гипергликемия как фактор риска осложненного инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина* 2014; 11 (92): 65-71).
- Sachdeva A, Cannon CP. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136.905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157(1): 111-7.
- Tkacheva ON, Kirsanova TV. Algorithms antiplatelet therapy in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 110-9. Russian (Ткачева О.Н., Кирсанова Т.В. Алгоритмы антитромбоцитарной терапии у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1): 110-9).
- Ryzhova TA. Risk factors and features of the course myocardial infarction in women elderly. *Kardiologija* 2012; 12: 24-7. Russian (Рыжова Т.А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста. *Кардиология* 2012; 12: 24-7).

Оценка уровня лептина в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца

Драпкина О. М.¹, Шепель Р. Н.¹, Деева Т. А.²

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

Цель. Изучить уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в т.ч. в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) для определения возможной прогностической роли этого маркера в возникновении ИБС при МС.

Материал и методы. Обследованы 43 пациента с МС, из них 36 больных ИБС, а также 33 пациента без МС, среди которых ИБС диагностирована у 18 человек. Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил 62,7±10,3 лет. В группе контроля (без МС) — 60±14,7 лет. Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов “Platinum ELISA”.

Результаты. Средний уровень лептина в группе пациентов с МС был достоверно выше — 41,89±33,28 нг/мл по сравнению с группой без МС — 17,64±16,87 нг/мл ($p<0,001$). Выявлен достоверно более высокий уровень лептина у пациентов женского пола — 38,65±29,23 нг/мл, по сравнению с пациентами мужского пола — 19,54±27,23

нг/мл ($p=0,006$). Установлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина и наличием ИБС ($r=0,258$, $p=0,024$).

Заключение. Уровень лептина у пациентов с МС выше, чем у пациентов без МС. Содержание лептина в плазме крови у пациентов с МС и ИБС выше, чем у пациентов с МС и без ИБС. Последующее изучение этой связи и понимание возможных механизмов воздействия лептина может быть использовано для повышения эффективности ранней диагностики ИБС у лиц с МС.

Ключевые слова: лептин, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, ожирение, сердечно-сосудистый риск.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 43–48
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-43-48>

Поступила 16/03-2016

Принята к публикации 14/05-2016

Plasma leptin levels in metabolic syndrome patients with ischemic heart disease

Drapkina O. M.¹, Shepel R. N.¹, Deeva T. A.²

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

Aim. To assess leptin level in blood serum of patients with metabolic syndrome (MS), including comorbidity with ischemic heart disease (IHD), to reveal possible predictive value of this marker for IHD development in MS.

Material and methods. Totally, 43 MS patients studied, of those 36 with IHD, and 33 non-MS, among those had been diagnosed with IHD 18. Mean age of the MS patients at baseline was 62,7±10,3 y.o. Controls (non-MS) were 60±14,7 y.o. Leptin level in serum was measured via immune-enzyme assay “Platinum ELISA”.

Results. Mean level of leptin in MS groups was significantly higher — 41,89±33,28 ng/mL comparing to non-MS — 17,64±16,87 ng/mL ($p<0,001$). Women had higher leptin level — 38,65±29,23 ng/mL,

comparing to men — 19,54±27,23 ng/mL ($p=0,006$). A direct correlation of leptin and IHD was found ($r=0,258$, $p=0,024$).

Conclusion. Leptin level in MS patients is higher than non-MS. Leptin plasma level in MS and IHD is higher than MS non-IHD. Further study and understanding of possible leptin mechanisms of action might be applied in improvement of effectiveness of earlier IHD diagnostics in MS.

Key words: leptin, ischemic heart disease, metabolic syndrome, obesity, cardiovascular risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 43–48
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-43-48>

AG — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КА — коэффициент атерогенности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОБ — окружность бедер, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триацилглицериды, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма, IDF — International Diabetes Federation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 078-77-54

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

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, заместитель директора по научной и лечебной работе, Шепель Р.Н.* — м.н.с. отдела, Деева Т.А. — аспирант кафедры профилактики внутренних болезней лечебного факультета].

Введение

Избыточная масса тела является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В настоящее время избыточное и аномальное накопление жира в организме человека становится действительно важной и злободневной проблемой медицинского сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1980г во всем мире число лиц, страдающих ожирением (Ож), удвоилось [2]. В 2008г 35% людей в возрасте ≥ 20 лет имели избыточный вес, а 11% страдали от Ож [2]. По данным 2014г уже 39% людей в возрасте ≥ 18 лет ($> 1,9$ млрд человек) имеют избыточный вес, а 13% страдают от Ож ($n=600$ млн человек) [2].

Долгое время жировая ткань рассматривалась как орган накопления энергетически богатых молекул триацилглицеридов (ТАГ). Однако в последние два десятилетия были открыты вырабатываемые в ней биологически активные вещества, которые влияют не только на обмен адипоцитов, но и на метаболизм во многих органах и тканях.

По данным экспертов Российского кардиологического общества по изучению метаболического синдрома (МС), он характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину — инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертонию [3].

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как “пандемию XXI века”. Распространенность МС составляет 20-40%, чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%), причем число людей, страдающих Ож и МС, непрерывно растет [3].

Ведущим фактором, лежащим в основе развития МС, служит ИР. Гипертрофированная жировая ткань уменьшает выработку противовоспалительных цитокинов (адипонектин) и усиливает выработку провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, резистин и др., которые снижают чувствительность тканей к инсулину.

Наиболее специфичный гормон жировой ткани — лептин. Проникая через гематоэнцефалический барьер, он подавляет аппетит, оказывает стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему, участвует в активации β -окисления свободных жирных кислот в периферических тканях, предотвращая, таким образом, липотоксичность. Лептин снижает синтез и секрецию инсулина. У пациентов с Ож и МС развивается гиперлептинемия и последующая “селективная лептинорезистентность”, приводящая к снижению анорексигенного действия лептина и преобладанию липогенеза над липолизом [4]. Однако

в данных условиях сохраняется способность лептина стимулировать активность нейрогуморальных систем.

Вследствие усиления липогенеза происходит накопление жира не только в физиологических местах депо жировой ткани, но и в эпикарде (утолщение слоя эпикардального жира), в скелетных мышцах, печени, поджелудочной железе и других тканях. Избыточное атипичное отложение жира усугубляет ИР и развитие МС.

Несмотря на большое количество научных публикаций по связи лептина с Ож и метаболическими показателями, лишь небольшое число авторов изучали связь между концентрациями лептина и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5-7]. Результаты большинства из этих исследований свидетельствуют о высоком уровне лептина в плазме крови у больных ИБС. В то же время результаты исследования [5] свидетельствуют об отсутствии данной связи.

Вместе с тем, до настоящего времени нет работ, посвященных изучению взаимосвязи лептина у пациентов с МС и ИБС. Поиск предикторов развития и прогрессирования ИБС у больных с МС представляется актуальным, т.к. это позволит выделять группы риска развития ИБС и осуществлять первичную и вторичную профилактику данного заболевания.

Целью данного исследования было изучение уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с МС, в т.ч. в сочетании с ИБС для определения возможной прогностической роли этого маркера в возникновении ИБС при МС.

Материал и методы

В исследование были включены 76 пациентов, которые составили две группы: основная группа — пациенты с МС ($n=43$) и контрольная группа — пациенты без МС ($n=33$). Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет, в группе контроля (без МС) — $60 \pm 14,7$ лет.

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии Международной Федерации по сахарному диабету IDF (International Diabetes Federation), 2005 [8]:

Основной критерий:

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

Дополнительные критерии:

- повышенный уровень ТАГ ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- пониженный уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин);
- артериальная гипертония (АГ) — уровень систолического артериального давления (САД) > 130 мм рт.ст. или уровень диастолического (ДАД) > 85 мм рт.ст.;
- повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа (СД-2); кроме того, ис-

пользовался тест с нагрузочной пробой, для выявления нарушения толерантности к глюкозе (НТГ).

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

Наличие ИБС подтверждалось медицинской документацией и/или электрокардиографическими (ЭКГ) критериями перенесенного ранее инфаркта миокарда или миокардиальной ишемии и верифицировалось данными велоэргометрической пробы. Пробу считали положительной при появлении приступа стенокардии и/или характерных ЭКГ признаков ишемии миокарда: горизонтального или косонисходящего снижения сегмента ST не $<0,1$ мВ, косовосходящего снижения сегмента ST не $<0,2$ мВ с продолжительностью смещения от точки j не $<0,08$ с. Кроме того, всем пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ.

В исследование не включали больных, которые имели один из нижеперечисленных критериев:

- давность хирургического вмешательства <6 мес., в т.ч. аортокоронарное шунтирование, ангиопластика;
- недавно перенесенные инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения;
- тяжелая неконтролируемая АГ;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий;
- выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность;
- вторичные заболевания печени, приводящие к стеатозу печени, в т.ч. генетические;
- аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров;
- злокачественные новообразования любой локализации, в т.ч. гепатоцеллюлярная карцинома;
- заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 мес., беременность, декомпенсация СД-2, СД 1 типа, любые системные заболевания;
- психические заболевания;
- нестабильное эндокринное заболевание — гипотиреоз, тиреотоксикоз, а также прием глюкокортикоидов;
- злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алкоголя (>20 г/сут. для мужчин и 10 г/сут. для женщин, стигмы употребления алкоголя, биохимические маркеры употребления алкоголя, а также при необходимости проводилось общение с родственниками пациента).

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в т.ч. исследование уровня лептина. Кровь для гормонального исследования получали из локтевой вены натощак. Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов "Platinum ELISA" фирмы eBioscience (Австрия).

При антропометрическом исследовании определяли рост больного, массу тела, ОТ, окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ).

Всем пациентам проведена ЭКГ в 12 отведениях с целью исключения признаков ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма и проводимости и ЭКГ признаков электролитных расстройств.

Гемодинамику сердца оценивали с помощью эхокардиографии, доплеровской эхокардиографии, тканевого доплеровского исследования (аппарат Acuson Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs).

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

Обработку данных проводили с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы "SPSS 17.0" для персонального компьютера, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm среднеквадратичное отклонение или медианы с интерквартильным размахом 25-75 процентиль при распределении, существенно отличном от нормального. Сравнение частоты распространения бинарных признаков проведено с помощью критерия χ^2 или в точном решении Фишера. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков пользовались методом анализа корреляций Пирсона при распределении, близком к нормальному или Спирмена в противоположном случае.

Результаты

Из 76 человек, включенных в исследование, 61,8% пациентов составили лица женского пола ($n=25$ — в основной и $n=22$ — в контрольной группах), а 38,2% — мужского ($n=18$ — в группе МС и $n=11$ — в контрольной группе, соответственно). Статистически значимые различия между больными двух групп по возрастному и половому составу (таблица 1), а также сопутствующей патологии, отсутствовали, что свидетельствовало об однородности выборки и делало оправданным дальнейший статистический анализ групп.

Абдоминальное Ож установлено на основании вышеперечисленных критериев IDF (2005) [8], а также отношения ОТ к ОБ (ОТ/ОБ), превышающее значение 0,80 см у женщин или 0,95 см у мужчин. Таким образом, среди женщин и мужчин в группе пациентов с МС абдоминальное Ож встречалось у всех 43 участников (100%), а в группе контроля в 27,3% случаев. Средний ИМТ составлял $33,7 \pm 6,5$ кг/м² у больных с МС и $23,9 \pm 2,5$ кг/м² — у больных без МС.

При анализе данных лабораторного обследования средний уровень глюкозы достоверно оказался

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Параметры	Группа с МС n=43	Группа без МС n=33	p
Средний возраст, годы	62,7±10,3	60±14,7	p=0,36
Пол	М:Ж=41,9%:58,1%	М:Ж=33,3%:66,7%	p=0,49
Сравнение антропометрических параметров			
ИМТ, кг/м ²	33,71±6,5	23,88±2,44	p<0,001
ОТ, кг/м ²	107,9±14,4	81,7±10,8	p<0,001
ОТ/ОБ	0,97±0,08	0,83±0,07	p<0,001
Ож, степень (критерии ВОЗ, 1997)	Избыточная масса тела — 27,9% 1 ст. — 32,6% 2 ст. — 20,9% 3 ст. — 18,6%	Избыточная масса тела — 24,2%	p<0,001
Сравнение по данным анамнеза и характеристикам работы сердечно-сосудистой системы			
АД систолическое, мм рт.ст.	182±11,1	152±29,7	p<0,001
АД диастолическое, мм рт.ст.	102,3±6,6	90±14,8	p<0,001
Курение	16,3%	3%	p=0,064
Длительность анамнеза по АГ, годы	17,4±9,8	12,03±11,42	p=0,030
Степень АГ	1 ст. — 2,3% 2 ст. — 21% 3 ст. — 76,7%	1 ст. — 0% 2 ст. — 24,2% 3 ст. — 42,4%	p<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, класс по NYHA	1 ФК — 0% 2 ФК — 55,8% 3 ФК — 25,6%	1 ФК — 3% 2 ФК — 48,5% 3 ФК — 0%	p=0,002
ИБС, стенокардия напряжения, функциональный класс	1 ФК — 4,7% 2 ФК — 69,8% 3 ФК — 9,3%	1 ФК — 3% 2 ФК — 51,5% 3 ФК — 0%	p=0,021
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7,0%	6,1%	p=0,625
Инфаркт миокарда в анамнезе	32,6%	6,1%	p=0,004

выше в группе пациентов с МС — 6,59±1,64 ммоль/л по сравнению с 5,05±0,6 ммоль/л в группе без МС (p<0,001). Гиперхолестеринемия (дислипидемия) — уровень общего холестерина (ОХС) >5,0 ммоль/л, наблюдалась у 83,7% (n=36) группы с МС и у 78,8% (n=26) в группе контроля, различия статистически недостоверны (p=0,282) (таблица 1). Средний уровень ОХС в группе пациентов с МС — 6,42±1,27 ммоль/л, в группе без МС — 6,05±1,16 ммоль/л, полученные результаты недостоверны (p=0,194). Однако надо отметить, что 81,4% пациентов основной группы принимали статины до включения в исследование в средней дозе 15 мг, тогда как в группе сравнения статины до госпитализации принимали 51,5% (p=0,006). При оценке липидного спектра отмечается достоверное увеличение уровня:

- ТАГ (среднее значение 1,57±0,95 ммоль/л) в группе МС, по сравнению с 1,12±0,52 ммоль/л в группе контроля (p=0,017),

- липопротеиды очень низкой плотности — 0,35±0,25 ммоль/л в группе МС и 0,25±0,1 ммоль/л в группе контроля (p=0,042),

- липопротеидов низкой плотности (4,6±1,16 ммоль/л) в группе МС, в группе контроля 3,6±1,02 ммоль/л (p<0,001) и достоверное снижение уровня

ЛВП 1,09±0,24 ммоль/л в группе пациентов с МС, по сравнению с группой без МС (1,47±0,28 ммоль/л) (p<0,001). Коэффициент атерогенности (КА) в группе МС составил 4,96±1,16 ммоль/л по сравнению с 3,35±1,06 ммоль/л в группе контроля (p<0,001).

Таким образом, у пациентов с МС гиперхолестеринемия и дислипидемия обусловлены более неблагоприятным качественным изменением состава липопротеидов, а именно гипертриглицеридемией, повышением концентрации липопротеидов очень низкой плотности, увеличением количества атерогенных липопротеидов низкой плотности, снижением уровня ЛВП (и, как следствие, повышением КА), что служит достоверным предиктором развития атеросклероза и основанием для сердечно-сосудистых катастроф.

У больных из группы МС выявлена более частая отягощенная наследственность по заболеваниям, входящим в критерии МС по сравнению с контрольной группой:

- по АГ — 74,4% vs с 36,4%,

- по Ож — у 65,1% vs 9%,

- по дислипидемии, ранней ИБС и /или острому нарушению мозгового кровообращения — у 48,8% vs 15,1%,

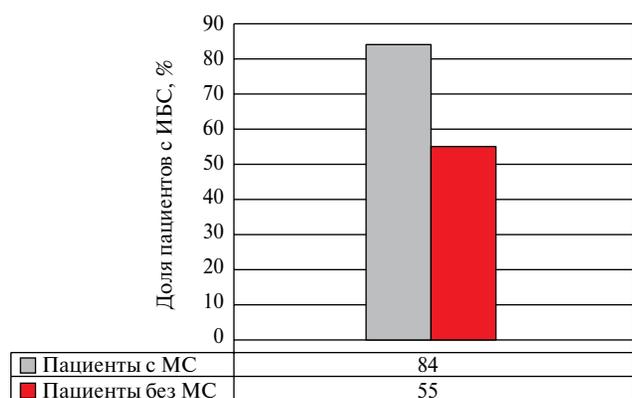


Рис. 1 Частота ИБС в двух группах.
Примечание: доверительный интервал (ДИ) 95%, $p=0,006$.

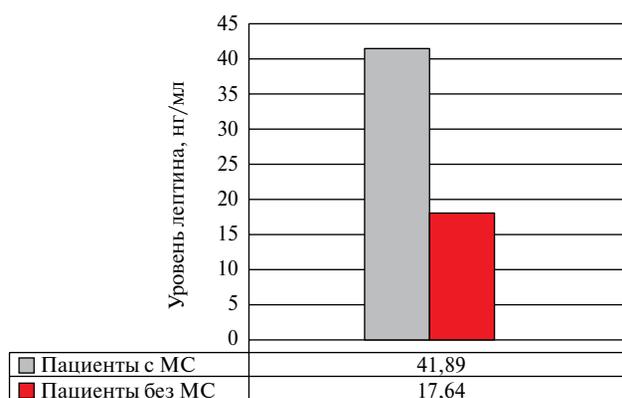


Рис. 2 Распределение уровня лептина в двух группах.
Примечание: доверительный интервал (ДИ) 95%, $p<0,001$.

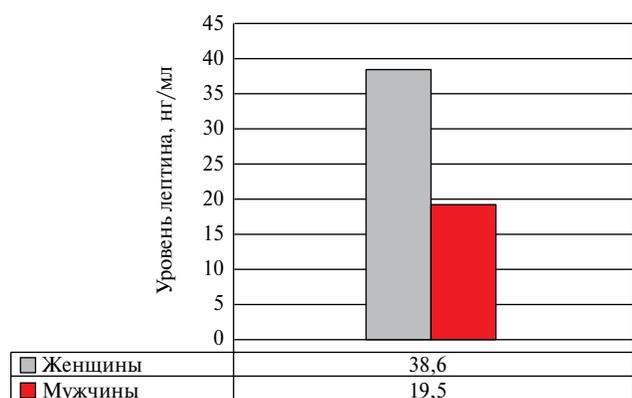


Рис. 3 Средний уровень лептина в зависимости от пола.
Примечание: доверительный интервал (ДИ) 95%, $p=0,006$.

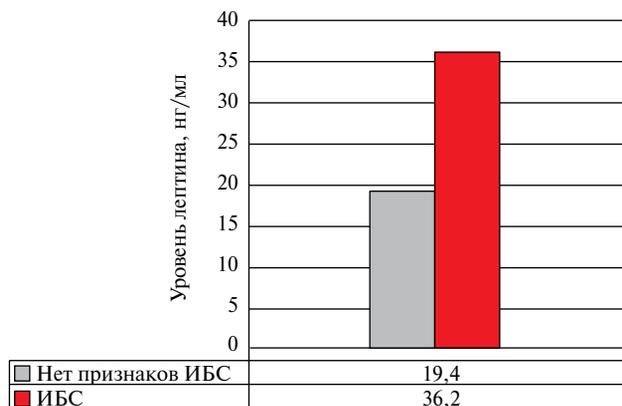


Рис. 4 Уровень лептина в зависимости от наличия признаков ИБС.
Примечание: доверительный интервал (ДИ) 95%, $p=0,024$.

- по СД-2 — 18,6% vs 3%,
- по желчнокаменной болезни — 30,2% vs 9%.

Для всех вышеуказанных различий между группами достигнут уровень статистической достоверности ($p<0,05$).

В основной группе достоверно чаще встречались ССЗ (таблица 1). ИБС диагностирована у 84% участников vs 55% в группе контроля ($p<0,05$) (рисунок 1).

В группе пациентов с МС достоверно чаще встречались более высокие функциональные классы ИБС (таблица 1).

Установлено, что средний уровень лептина в группе пациентов с МС был достоверно выше — $41,89\pm 33,28$ нг/мл по сравнению с группой без МС — $17,64\pm 16,87$ нг/мл ($p<0,001$) (рисунок 2).

Выявлен достоверно более высокий уровень лептина у пациентов женского пола — $38,65\pm 29,23$ нг/мл по сравнению с пациентами мужского пола — $19,54\pm 27,23$ нг/мл ($p=0,006$) (рисунок 3).

Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина и наличием признаков ИБС ($r=0,258$, $p=0,024$) (рисунок 4).

Обсуждение

Результаты многочисленных исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с Ож концентрация лептина повышается по мере прогрессирования заболевания [9-11]. В представленном исследовании средний уровень лептина в группе МС оказался достоверно выше — $41,89\pm 33,28$ нг/мл по сравнению с группой контроля — $17,64\pm 16,87$ нг/мл ($p<0,001$).

Известно, что жировая ткань составляет ~15% массы тела здоровых мужчин и ~25% массы тела женщин [12]. Таким образом, у женщин уровень лептина должен быть выше, чем у мужчин, что подтверждено в исследовании — $38,65\pm 29,23$ нг/мл vs $19,54\pm 27,23$ нг/мл, соответственно. Кроме массы жировой ткани эта особенность связана, с одной стороны, с угнетающим эффектом андрогенов на выработку лептина у мужчин и со стимулирующим влиянием эстрогенов у женщин, с другой стороны.

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между повышенным уровнем лептина и риском раз-

вития ССЗ [13]. В частности, эти данные позволяют предположить, что лептин может иметь клиническое применение в выявлении лиц с повышенным риском развития инфаркта миокарда и инсульта. Согласно исследованию WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), высокий уровень лептина в плазме крови является предиктором острых сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, потребность в реваскуляризации, смерть [6]. Повышенный уровень лептина плазмы связан с дилатацией полости левого желудочка [14]. Лептин через стимулирующее действие на симпатическую нервную систему участвует в развитии гипертрофии левого желудочка [15]. Гиперлептинемия ассоциирована с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с Ож [16].

В настоящем исследовании также выявлена взаимосвязь между уровнем лептина и наличием ССЗ, в частности ИБС ($r=0,27$, $p<0,05$). Таким образом, можно предположить, что лептин может играть

важную роль в развитии ССЗ, развивающихся на фоне МС. По мнению некоторых авторов, лептин способен увеличивать активность симпатической нервной системы, стимулировать генерацию активных форм кислорода, регулировать выработку эндотелина-1 и усиливать агрегацию тромбоцитов [17]. Эти эффекты лептина могут способствовать возникновению гипертензии, дисфункции эндотелия и атеросклероза с развитием ИБС, особенно у лиц с высоким ИМТ.

Заключение

Уровень лептина у пациентов с МС выше, чем у пациентов без МС. Содержание лептина в плазме крови у пациентов с МС и ИБС выше, чем у пациентов с МС и без ИБС. Последующее изучение данной связи и понимание возможных механизмов воздействия лептина может быть использовано для повышения эффективности ранней диагностики ИБС у лиц с МС.

Литература

- Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (2): 215-23.
- WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organisation: 2000. (www.who.int), Fact sheet N°311, 2015. 185
- Recommendations Project Experts of the Russian Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the third revision of 2013. www.scardio.ru-content/Guidelines/proiectrecomMS.doc (10 March 2016)
- Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism* 2006; 1 (6): 6-13. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм 2006; 1(6): 6-13).
- Piemonti L, Calori G, Mercuraglia A, et al. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor- α receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucosetolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2003; 26: 2883-9.
- Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
- Wallerstedt SM, Eriksson AL, Niklason A, et al. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension. *Blood Press* 2004; 13: 243-6.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The Metabolic Syndrome — a new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Vasjuk JuA, Sadulaeva IA, Jushhuk EN. Metabolic syndrome: new aspects of an old problem. *Arterial Hypertension* 2007; 13 (2): 34-6. Russian (Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы. Артериальная гипертензия 2007; 13(2): 34-6).
- Hutley L, Prins J. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Amer J Med Sciences* 2005; 330(6): 280-9.
- Kwang KK, Sang Min Park, Michael J. Quon. Leptin and Cardiovascular Disease. *AHA* 2008; 117: 3238-49.
- Drapkina OM, Deeva TA, Popova IR. Nonalcoholic fatty liver disease as an obligatory sign of obesity. *Russian Medical News* 2012; 17(4): 4-10. Russian (Драпкина О.М., Деева Т.А., Попова И.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени как облигатный признак ожирения. Российские Медицинские Вести 2012; 17(4): 4-10).
- Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *JACC* 2004; 44(9):1819-24.
- Abe Y, Ono K, Kawamura T, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292 (5):2387-96.
- Xu FP, Chen MS, Wang YZ, et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004; 110: 1269-75.
- Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 612-6.
- Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(2): 215-23.

Дифференциальная диагностика электрокардиографических изменений при ишемической болезни сердца и спортивных стрессорных влияниях

Павлов В. И.

Филиал №1 (Клиника спортивной медицины) ГАУЗ “Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины” Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

В повседневной практике врача достаточно часто встречаются трудности в дифференциации ишемической болезни сердца, и так называемых, “стрессорных” изменений миокарда у лиц, занимающихся спортом.

Ключевые слова: электрокардиограмма спортсмена, стрессорные изменения миокарда, ишемическая болезнь сердца, дифференциальная диагностика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 49–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-49-51>

Поступила 11/01-2016

Принята к публикации 03/03-2016

Differential diagnostics of electrocardiogram changes in ischemic heart disease and sports stress influences

Pavlov V. I.

Filial №1 (Clinics of Sports medicine) of Moscow Scientific-Practical Center for Medical Rehabilitation, Recreational and Sport Medicine of Healthcare Department of Moscow. Moscow, Russia

Usual practice of a physician quite oftenly shows difficulties in differentiation of ischemic heart disease and so called “stressor” myocardium changes, occurring in persons participating in sports.

Key words: sportsman electrocardiogram, stress-induced myocardium changes, ischemic heart disease, differential diagnostics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 49–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-49-51>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВЭМ — велоэргометрия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, W — мощность физической нагрузки в Ваттах (Вт).

Актуальность проблемы вызвана практическими вопросами. С одной стороны, стрессорные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), связанные с занятиями спортом, встречаются достаточно часто, хотя и носят “доброкачественный” характер [1]. С другой стороны, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности, а физические нагрузки представляют собой важный момент профилактики ИБС [2].

Случай 1. Пациент С., 42 года, профессиональный спортсмен (хоккей с шайбой на льду, мастер спорта), в настоящее время выступает за команду ветеранов.

Из анамнеза: полгода назад на ЭКГ были выявлены неспецифические изменения миокарда — снижение амплитуды, сглаженность и умеренно выраженная инверсия зубцов Т во всех отведениях.

Жалобы на боли в левой половине грудной клетки. Биохимические кардиоспецифических маркеры — в пределах нормы.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружено увеличение правых отделов, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка 55 мм, толщина межжелудочковой перегородки 15 мм, задней стенки левого желудочка 12 мм, отсутствие зон гипо- и дискинезии и снижения сердечного выброса. При суточном мониторинге ЭКГ регистрировалась брадикардия в ночное время до 34 уд./мин, с паузами синусового ритма до 2,0 с.

2 нед. получал лечение в кардиологической клинике с диагнозом: ИБС, неQ-инфаркт миокарда. Дальнейшие занятия спортом не рекомендованы.

В клинике спортивной медицины через полгода зарегистрирована ЭКГ (рисунок 1).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mnpccsm@mail.ru

[Павлов В.И. — д.м.н., в.н.с., зав. отделением функциональной диагностики и спортивной медицины].

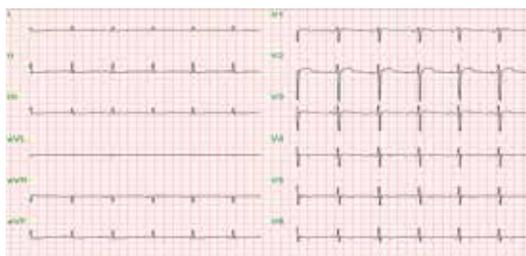


Рис. 1 ЭКГ спортсмена С., 42 года. Скорость 25 мм/сек, амплитуда 1 мм=1 mV. ЧСС=60 уд./мин.

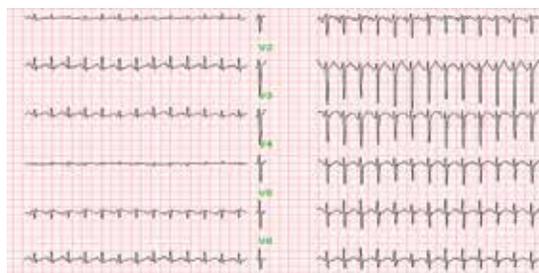


Рис. 2 ЭКГ спортсмена С., 42 года при мощности физической нагрузки $W_{max}=275$ Вт; скорость 25 мм/сек, амплитуда — 1 мV=1 мм. ЧСС=175 уд./мин.

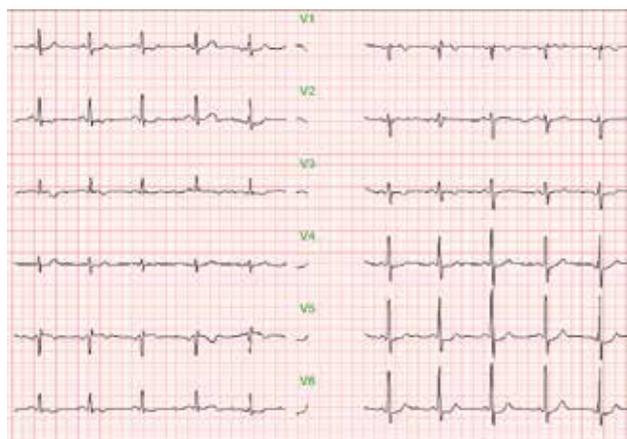


Рис. 3 ЭКГ спортсмена М., 45 лет. Скорость 25 мм/сек, амплитуда 1 мм=1 mV. ЧСС=62 уд./мин.

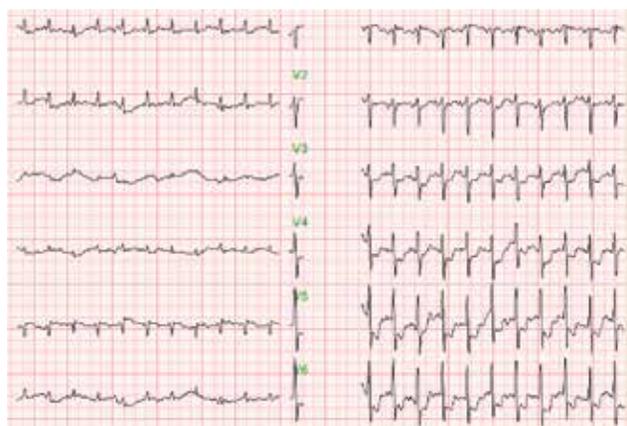


Рис. 4 ЭКГ спортсмена М., 45 лет, $W=125$ Вт. Скорость 25 мм/сек, амплитуда 1 мм=1 mV. ЧСС=145 уд./мин. Депрессия сегмента ST 5 мм во V_4-V_6 .

Изменения (сглаженный отрицательный Т в стандартных и V_3-V_6 отведениях) идентичны зарегистрированным полгода назад.

Пациенту выполнено нагрузочное тестирование (велоэргометрия — ВЭМ) по протоколу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Тест прекращен в связи с достижением максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС $_{max}$) (220 — возраст) и утомлением. Зарегистрирована реверсия зубца Т без диагностически значимых изменений сегмента ST (рисунок 2).

На ЭхоКГ в период нагрузки не регистрировались изменения, которые могли бы свидетельствовать в пользу ишемии. Кардиоспецифические ферменты также были в норме.

Случай 2. Спортсмен-любитель М., 45 лет (футбол). Выступал за команду ветеранов. Жалоб нет.

На ЭКГ покоя зарегистрированы схожие изменения (рисунок 3). Проведена ВЭМ по тому же протоколу. Тест прекращен в связи с диагностически значимой депрессией ST (до -5 мм на нагрузке в 125 Вт) (рисунок 4).

На коронарографии выявлен атеросклеротический стеноз передней нисходящей артерии $>90\%$. Проведено коронарное стентирование.

Обсуждение

Считаем, что изолированные изменения ЭКГ не могут являться полноценным основанием для постановки диагноза ИБС.

В фазе острого коронарного синдрома наибольшее диагностическое значение имеет определение тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) [3]. Если предполагается инфаркт миокарда значительной давности, на первое место выходят показатели ЭхоКГ (в т.ч. стресс-ЭхоКГ) и нагрузочных тестов. Однако в наблюдении № 1 их не было.

Распространенные изменения зубца Т нередко могут быть связаны с кардиомиопатией, особенно гипертрофической [4]. Однако в представленных наблюдениях они отсутствовали.

Изменения реполяризации, выявленные у профессионального спортсмена, могут быть следствием некоронарогенной патологии, но способны привести к ложноположительному вердикту ИБС (таблица 1).

Заключение

У спортсменов и лиц, чья деятельность связана с экстремальными физическими нагрузками, наличие изолированных неспецифических ЭКГ-изменений может привести к ложноположительной диагностике ИБС. Установлению правильного диагноза у физически активных лиц может существенно помочь нагрузочное тестирование по протоколам и критериям, максимально приближенным к условиям спортивной деятельности, и проводимое в условиях специализированного медицинского учреждения.

Дифференциальная диагностика ИБС и стрессорных ЭКГ-изменений

Критерии	ИБС	Стрессорные изменения миокарда
Образ жизни	Факторы риска	Экстремальная физическая активность
Жалобы	Чаше имеются	Чаше отсутствуют
Изменения кардиоспецифических ферментов	Чаше имеются	Чаше отсутствуют
Изменения ЭКГ на нагрузку	Усугубляются	Неизменны, либо нормализуются
Ближайшие постнагрузочные изменения ЭКГ	Исчезают	Усугубляются
Толерантность к физической нагрузке	Низкая	Высокая
Нарушения ритма	Связаны с симпатотонией	Связаны с ваготонией

Литература

1. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. N Engl J Med 2008; 358:152-61.
2. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). Europ J Preventive Cardiol 2012; 19(6): 1333-56.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. JACC 2012 Oct 16; 60 (16): 1581-98.
4. Wilson MG, Sharma S, Carré F, et al. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. Br J Sports Med 2012; 46 (Suppl 1): i51-8.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Администрация Президента Чеченской Республики
Министерство здравоохранения Чеченской Республики
Чеченский государственный университет
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

VI НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

25-26 октября 2016 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Грозный, ул. Шерипова, д. 32, главный корпус Чеченского государственного университета.

Тематика конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта

- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конференции включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.cardioproggress.ru за 15 дней до начала конференции.

Информация о VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума www.cardioproggress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosocardio.ru, www.rpcardio.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru

Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

Стоимость публикации одних тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Продолжение на стр. 57

Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов

Стражеско И. Д.¹, Ткачева О. Н.^{1,2}, Акашева Д. У.¹, Дудинская Е. В.¹, Агальцов М. В.¹, Кругликова А. С.¹, Браилова Н. В.¹, Пыхтина В. С.¹, Плохова Е. В.¹, Озерова И. Н.¹, Покровская М. С.¹, Выгодин В. А.¹, Скворцов Д. А.³, Бойцов С. А.¹

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

Длина теломер (ДТ) лейкоцитов, признанный маркер репликативного клеточного старения, связана с процессами старения сердечно-сосудистой системы и с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хроническое воспаление и окислительный стресс в значительной степени определяют скорость укорочения теломер, а большинство факторов риска (ФР) ССЗ тесно связаны с этими процессами, можно предположить, что взаимосвязь ФР и ДТ во многом определяет риск развития ССЗ. Однако клинических работ, посвященных этому вопросу, в настоящее время недостаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь ДТ с традиционными и некоторыми “новыми” ФР у людей разного возраста без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Материал и методы. Были обследованы 303 человека в возрасте 25-91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. У всех пациентов оценивались традиционные и некоторые “новые” ФР. ДТ определялась с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Согласно данным регрессионного анализа ДТ независимо связана с возрастом, маркером воспаления —

С-реактивным белком, маркером окислительного стресса — мочевиной и показателями метаболического статуса — окружностью талии, индексом инсулинорезистентности НОМА, уровнем глюкозы плазмы натощак, причем самым значимым предиктором оказался индекс НОМА ($p=0,0001$). Вероятность наличия коротких теломер увеличивается в 12 раз при повышенном уровне мочевины, в 2,4 раза при наличии инсулинорезистентности, в 2 раза на фоне гипергликемии натощак.

Заключение. Выявление факторов, которые связаны с клеточным старением, позволяет определить наиболее удачные мишени для эффективных вмешательств с целью ранней и эффективной профилактики ССЗ.

Ключевые слова: длина теломер, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническое воспаление, окислительный стресс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 52–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-52-57>

Поступила 11/03-2016

Принята к публикации 07/04-2016

Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length

Strazhesko I. D.¹, Tkacheva I. N.^{1,2}, Akasheva D. U.¹, Dudinskaya E. V.¹, Agaltsov M. V.¹, Kruglikova A. S.¹, Brailova N. V.¹, Pykhtina V. S.¹, Plokhova E. V.¹, Ozerova I. N.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Vygodin V. A.¹, Skvortsov D. A.³, Boytsov S. A.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian Scientific-Clinical Gerontology Center. Moscow; ³Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Telomere length (TL) is a recognized marker of replicative cellular ageing, and related to the ageing of cardiovascular system with the risk of cardiovascular diseases development (CVD). Chronic inflammation and oxidative stress significantly determine the velocity of telomeres shortening, and most of CVD risk factors (RF) closely related to these processes; and it is possible to suggest that relationship of TL and RF determine CVD risk. However, clinical studies on this processes elaboration are lacking.

Aim. To study relation of TL with traditional and some “new” RF in persons of different age without clinical signs of CVD, related to atherosclerosis.

Material and methods. Totally, 303 patients included, of the age 25-91 y.o., without signs of CVD and other chronic diseases, not taking regularly and medications. All patients underwent traditional and some “novel” RF. TL was measured via real time polymerase chain reaction.

Results. According to the regression model, TL is independently related to age, C-reactive protein (marker of inflammation), urea (oxidative stress maker), and metabolic status markers as waist circumference, insulin resistance index HOMA, fasting glucose level; the most significant predictor is HOMA ($p=0,0001$). Risk of having shortened telomeres

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (985) 210-73-27

e-mail: istrzhesko@gmail.com

[Стражеско И. Д.* — к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ²директор, Акашева Д.У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Дудинская Е.В. — к.м.н., в.н.с. отдела, Агальцов М.В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Кругликова А.С. — м.н.с. отдела, Браилова Н.В. — м.н.с. отдела, Пыхтина В.С. — м.н.с. отдела, Плохова Е.В. — к.м.н., н.с. отдела, Озерова И.Н. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Покровская М.С. — к.б.н., руководитель лаборатории “Банк биологического материала”, Выгодин В.А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Скворцов Д.А. — ³к.х.н., с.н.с. кафедры химии природных соединений, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, директор].

increases 12 times with increased urea, 2,4 times with insulin resistance, 2 times in fasting hyperglycemia.

Conclusion. Revealing of the factors that are related to cellular ageing makes it to define the most potentially benefit targets for interventions towards early and effective CVD prevention.

Key words: telomere length, cardiovascular risk factors, chronic inflammation, oxidative stress.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 52–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-52-57>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АУ — альбуминурия, АФК — активные формы кислорода, ГГН — гипогликемия натошак, ГН — глюкоза плазмы натошак, ГХС — гиперхолестеринемия, ДТ — длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ОН — отягощенная наследственность, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФБГ — фибриноген, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, вЧСРБ — высокочувствительный СРБ, НОМА — индекс инсулинорезистентности.

Введение

Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений при сохранении метаболической активности. По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток функциональная способность этих тканей снижается, и начинает формироваться фенотип старения. Длина теломер (ДТ) лейкоцитов признана маркером репликативного клеточного старения в клинической практике. Существующие данные позволяют судить о связи укорочения ДТ в лейкоцитах с ранним сосудистым старением [1], атеросклерозом [2], риском инфаркта миокарда [3], хронической сердечной недостаточностью [4], смертностью пациентов с ишемической болезнью сердца [5]. Очевидно, что изучение факторов, влияющих на ДТ, представляется крайне важным.

Известно, что основной причиной укорочения ДТ в течение жизни являются хроническое воспаление и окислительный стресс. С усилением окислительного стресса и хронического воспаления связано действие большинства факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Можно предположить, что ускоренное укорочение теломер под влиянием ФР может быть одним из механизмов их повреждающего воздействия. В ряде работ было показано, что ДТ связана с артериальной гипертензией (АГ) [6], сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7], абдоминальным ожирением, курением, неблагоприятными психосоциальными факторами [8]. Однако, следует признать, что клинических работ, посвященных изучению взаимосвязи ФР и ДТ, к настоящему времени недостаточно.

Целью исследования было изучение взаимосвязи ДТ, традиционных и некоторых “новых” ФР у людей разного возраста без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте 25–91 года из числа обратившихся в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России для профилактического консультирования с мая 2012г по март 2014г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России.

Критериями исключения стали любые хронические соматические заболевания, в т.ч. ССЗ, связанные с атеросклерозом, АГ 3 степени, онкологические заболевания; регулярный прием антигипертензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании.

В ходе одномоментного исследования оценивались как традиционные, так и “новые” ФР. К традиционным ФР относили возраст, пол, уровень артериального давления (АД), показатели липидного и углеводного обменов, антропометрические параметры, характеризующие ожирение, статус курения, наличие отягощенной наследственности (ОН). “Новыми” ФР считали показатели функции почек, хронического воспаления, инсулинорезистентности (ИР).

АД измерялось на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза через 2 мин., в анализ включали среднее из 3 измерений. АГ диагностировали при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.

Об ожирении судили при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 30,0$ кг/м², об абдоминальном ожирении при значении окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь >100 сигарет и курит на момент исследования каждый день или иногда.

ОН считали случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте <65 лет у женщин, <55 лет у мужчин.

“Старшим возрастом”, являющимся ФР, считали возраст >45 лет для мужчин и >55 лет для женщин.

Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы “Human” (Германия) на анализаторе “KONELAB 20i”. О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) судили при уровне ОХС

Таблица 1

Характеристика пациентов при включении в исследование (n=303)

Показатель	Общая группа (n=303)
Возраст (лет), M±SD	51,5±13,3
Мужчин, % (n/N)	34% (104/303)
Курение, % (n/N)	19,1 (58/303)
САД (мм рт.ст.), M±SD	125,4±16,4
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	78,2±10,2
АГ, % (n/N)	25,4 (76/303)
ОХС (ммоль/л), M±SD	5,7±1,2
ХС ЛНП (ммоль/л), M±SD	3,9±1,1
ХС ЛВП (ммоль/л), M±SD	1,2±1,3
ТГ (ммоль/л), Мед. (НКв-ВКв)	1,04 (0,76-1,51)
ГХС, % (n/N)	66,3 (201/303)
ГН (ммоль/л), M±SD	5,8±1,4
HbA _{1c} (%), M±SD	5,48±0,96
НОМА, Мед. (НКв-ВКв)	1,83 (1,31-2,93)
ГГН, % (n/N)	22,4 (68/303)
↑HbA _{1c} , % (n/N)	16,2 (49/303)
↑НОМА (%)	32,5 (98/303)
СД-2, % (n/N)	16,5 (50/303)
ОТ (см), M±SD	89,6±15,3
ИМТ (кг/м ²), M±SD	27,4±5,1
Ожирение, % (n/N)	24,4 (74/303)
ОН, % (n/N)	21,0 (63/303)
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	84,8±15,8
↑Креатинин, % (n/N)	3,7 (11/303)
Мочевина (ммоль/л), M±SD	5,69±1,54
↑Мочевина, % (n/N)	6,0 (18/303)
АУ (мг/л), Мед. (НКв-ВКв)	8 (5-14)
МАУ, % (n/N)	6,8 (19/276)
СРБ (мг/л), Мед. (НКв-ВКв)	2,3 (1,6-3,9)
↑СРБ, % (n/N)	17,1 (50/292)
ФБГ (г/л), M±SD	3,33±0,61
↑ФБГ, % (n/N)	11,2 (33/294)
ИЛ-6 (пг/мл), Мед. (НКв-ВКв)	2 (0,5-3,7)
↑ИЛ-6, % (n/N)	12,7 (34/268)
ДТ, у.е., M±SD	9,77±0,50
ДТ <9,75, % (n/N)	47,5 (141/297)
Q1ДТ, % (n/N)	11,8 (35/297)
Q4ДТ, % (n/N)	14,1 (42/297)

Примечание: ДАД — диастолическое АД, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое АД, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Q1ДТ — 1-ая квартиль значений длины теломер лейкоцитов, Q4ДТ — четвертая квартиль значений длины теломер лейкоцитов, ↑ — превышение референсных значений, М — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Мед — медиана, ВКв — верхняя квартиль распределения, НКв — нижняя квартиль распределения.

>5,0 ммоль/л. Сниженным считали уровень ХС ЛВП <1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин; повышенным считали уровень ТГ >1,7 ммоль/л.

Уровень глюкозы натощак (ГН) определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе “SAPPHIRE-400” с использованием диагностических наборов “DiaSys”.

Гипергликемию натощак (ГГН) диагностировали при глюкозе плазмы ≥6,1 и <7,0 ммоль/л.

Уровень гликированного гемоглобина определялся иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400.

Уровень инсулина измеряли методом хемилюминесценции на анализаторе “Architecti 2000SR” (Abbot, Canada). Расчет индекса НОМА производили по формуле: [Концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)] • [Концентрация инсулина в крови натощак (мкЕД/л)]/22.5. При индексе НОМА >2,5 диагностировали ИР.

СД-2 диагностировали, когда ГН ≥7,0 ммоль/л, ≥11,1 ммоль/л — через 2 ч после приема 75 г глюкозы или гликированный гемоглобин ≥6,5%.

Уровень креатинина в сыворотке определялся на анализаторе “Konelab 20” фирмы “Thermo”. Повышенным считался при значениях >115 мкмоль/л для мужчин, >97 мкмоль/л для женщин.

Уровень мочевины в сыворотке определяли на анализаторе “SAPPHIRE 400” УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом. Повышенным считался при значениях >8,3 ммоль/л.

Уровень альбумина в суточной моче (АУ) определялся на анализаторе “SAPPHIRE 400” иммунотурбодиметрическим методом. О наличии микроальбуминурии говорили при альбуминурии ≥30 мг/сут.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови определялся на анализаторе “SAPPHIRE 400” фотометрическим методом; повышенным считался при значениях ≥5 мг/л.

Уровень фибриногена (ФБГ) в плазме определяли на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы “Instrumentation Laboratory”; повышенным считали при значениях ≥4 г/л.

Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялся иммуноферментным методом на анализаторе PLab; повышенное значение ≥10 пг/мл.

Метод определения ДТ основан на работе Sawthon RM с некоторыми модификациями [9]. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивали количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась полимеразная цепная реакция в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SAS9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения — медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя (НКв) квартили распределения. Для статистического описания связи между различными параметрами использовали межгрупповые сравнения, вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена, методом многомерного линейного и логистического анализа. Уровнем статистической значимости было принято считать p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 2

Взаимосвязь ФР развития ССЗ с ДТ лейкоцитов

	ДТ \geq 9,75 (n=156)	ДТ<9,75 (n=141)	p ₁	Q IV ДТ (n=42)	QI ДТ (n=35)	p ₂
Возраст, М \pm SD	48,4 \pm 13,3	55,1 \pm 12,5	<0,001	42,4 \pm 11,5	58,4 \pm 11,1	0,0000
Мужчин, %	29,5	39,7	0,065	35,7	51,4	0,168
Курение, %	15,4	23,4	0,804	11,9	31,4	0,037
АГ, %	23,1	27,7	0,365	16,7	34,3	0,077
ГХС, %	64,1	69,5	0,324	52,4	60	0,504
ГН, %	14,7	30,5	0,001	14,3	37,1	0,022
СД-2, %	9,0	24,8	<0,001	7,1	34,3	0,003
Ожирение, %	22,4	27	0,368	14,3	34,3	0,041
ОН, %	22,5	20,1	0,621	14,6	17,7	0,724

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, QI ДТ — 1-я квартиль значений ДТ лейкоцитов, QIV ДТ — четвертая квартиль значений ДТ лейкоцитов, p₁ — достоверность различий между группами пациентов с “короткими” и “длинными” теломерами, p₂ — достоверность различий между группами пациентов с QI ДТ и QIV ДТ, М — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Взаимосвязь ДТ лейкоцитов с ФР развития ССЗ.
Результаты многомерного линейного регрессионного анализа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ОТ, ГН, СРБ, ФБГ, мочевины				
Intersept	10,954 \pm 0,285	234,020	0,0001	
ОТ	-0,005 \pm 0,002	0,569	0,062	
ГН	-0,051 \pm 0,021	0,920	0,017	
С-РБ	-0,015 \pm 0,006	0,874	0,020	0,2494
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, пол, мочевины, НОМА, СРБ, ФБГ				
Intersept	10,421 \pm 0,132	985,148	0,0001	
Возраст	-0,005 \pm 0,002	0,930	0,016	
Мочевина	-0,035 \pm 0,018	0,582	0,057	
НОМА	-0,051 \pm 0,012	2,670	0,0001	
СРБ	-0,012 \pm 0,005	0,899	0,018	0,2069
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, креатинин, НОМА, СРБ				
Intersept	10,379 \pm 0,129	1010,353	0,0001	
Возраст	-0,007 \pm 0,002	1,511	0,002	
Пол	-0,140 \pm 0,062	0,798	0,026	
НОМА	-0,045 \pm 0,013	1,865	0,0007	
С-РБ	-0,015 \pm 0,005	1,342	0,004	0,2375

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое АД, СК II типа — сумма квадратов II типа $\beta \pm SE$ — коэффициент бета \pm стандартная ошибка коэффициента бета.

В исследуемой группе чаще других ФР встречались ГХС, АГ, ИР. В общем ряду индивидуальных значений относительных величин ДТ медиана составила 9,75. Теломеры считались “короткими”, если их длина была меньше этого значения и “длинными”, если ДТ \geq 9,75. При ДТ <9,25, что соответствовало I квартили распределения, теломеры считались “самыми короткими” (n=35), при ДТ >10,25 (IV квартиль) теломеры считались “самыми длинными” (n=42). Результаты изучения взаимосвязи традиционных ФР с ДТ представлена в таблице 2.

Наличие коротких теломер было связано с возрастом, ГН и СД-2, а наличие “самых коротких” теломер дополнительно с курением и ожирением.

Результаты корреляционного анализа выявили отрицательную связь ДТ с возрастом (p<0,001), полом (p=0,031), систолическим АД (p=0,039), ОТ (p<0,001), ИМТ (p=0,009), ГН (p<0,001), НОМА (p<0,001), ТГ (p<0,001), мочевиной (p=0,001), креатинином (p=0,014), С-РБ (p=0,001), ФБГ (p=0,019).

Для выявления независимости взаимосвязи ФР с ДТ были составлены линейные регрессионные модели, где ДТ выступала в качестве переменной отклика, а в качестве объясняющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с ДТ в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения. Те переменные, которые проде-

Взаимосвязь наличия “коротких” теломер и ФР развития ССЗ.
Результаты логистического регрессионного анализа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: старший возраст, мужской пол, ↑НОМА, ↑ИМТ, ↑СРБ, ↑мочевина					
Старший возраст	0,560±0,265	4,473	0,034	1,75	1,04-2,94
↑НОМА	0,859±0,284	9,127	0,003	2,36	1,35-4,12
↑мочевина	2,497±1,058	5,577	0,018	12,15	1,53-96,55
Модель 2. Объясняющие переменные: старший возраст, мужской пол, ГН, ↑ИМТ, ↑СРБ, ↑мочевина					
Старший возраст	0,720±0,260	7,657	0,006	2,06	1,23-3,42
ГН	0,652±0,317	4,233	0,040	1,92	1,03-3,57
↑мочевина	2,535±1,049	5,867	0,016	12,61	1,61-98,58

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, старший возраст >55 лет для женщин и >45 лет для мужчин, ↑ — превышение референсных значений, $\beta \pm SE$ — коэффициент бета±стандартная ошибка коэффициента бета.

монстрировали в различных моделях значимую ($p < 0,1$) взаимосвязь с ДТ, представлены в таблице 3.

Согласно данным регрессионного анализа ДТ независимо связана с возрастом, маркером воспаления — СРБ, маркером окислительного стресса — мочевиной, и показателями метаболического статуса — ОТ, ГН, НОМА, причем самым значимым предиктором оказался индекс НОМА ($p=0,0001$). Мы видим, что все модели объясняют лишь 21-25% вариабельности ДТ. Это понятно, если вспомнить, что ДТ в основном — генетически детерминированный признак.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи наличия “коротких” теломер (ДТ <9,75) и ФР представлены в таблице 4. Отбор признаков, которые изучались в качестве предикторов, проводили на основании анализа линейных регрессионных моделей.

Значимыми предикторами короткой ДТ является ИР ($p=0,003$), старший возраст ($p=0,006$), повышенный уровень мочевины ($p=0,016$), ГН ($p=0,04$). Модели, в которые входят эти предикторы, обеспечивают 52,6-55,5% верного предсказания наличия “коротких” теломер.

Обсуждение

В представленной работе была выявлена статистически значимая независимая взаимосвязь ДТ с возрастом, полом, вчСРБ, уровнем ГН, ОТ, индексом НОМА, мочевиной.

У человека ДТ варьирует от 15 тыс (при рождении) до 5 тыс (к концу жизни и на фоне хронических заболеваний) пар нуклеотидов. ДТ максимальна у 18-месячных детей, затем она быстро уменьшается (до 12 тыс пар нуклеотидов) к пятилетнему возрасту. После этого скорость укорочения теломер снижается.

Данные о более высокой ДТ у женщин по сравнению с мужчинами согласуются с общепринятыми представлениями о связи ДТ с полом. При рождении ДТ не отличается у мальчиков и девочек.

В дальнейшем теломеры у женщин укорачиваются с меньшей скоростью. К менопаузальному возрасту женщин их теломеры длиннее теломер их сверстников-мужчин [10]. Этот эффект связывают с воздействием эстрогенов, обладающих противовоспалительным действием.

Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер. Укорочение теломер вызывает репликативное клеточное старение и увеличение пула сенесцентных клеток, которые сами могут усиливать воспалительные процессы и выраженность окислительного стресса. Установлено, что лейкоциты с более короткими теломерами выделяют большее количество воспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-6, вчСРБ, т.е. короткая ДТ может способствовать поддержанию воспаления [11].

Закономерным финалом существования сенесцентных клеток считается их апоптоз и некроз. Клетки, подвергающиеся апоптозу, переживают вызванную активацией каспаз деградацию генома. Митохондрии этих клеток выделяют активные формы кислорода (АФК), что способствует окислительному повреждению теломер соседних клеток за счет одноцепочечных разрывов богатых гуанином теломерных участков ДНК [12]. В этом свете становятся понятными результаты об обратной пропорциональной взаимосвязи вчСРБ, одного из важнейших маркеров воспаления, и ДТ, которые получены как в настоящей работе, так и в исследованиях других авторов [13]. Функция СРБ заключается в связывании фосфохолина наружной клеточной мембраны апоптотических и некротических клеток с последующей активацией комплемента и фагоцитозом.

Воспаление играет ключевую роль не только в процессе укорочения теломер, но и в развитии ИР. Оно приводит к активации сериновых киназ, что вызывает фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора по серину и ингибирование сигнального пути инсулина на молекулярном уровне и развитие ИР. При этом ИР является не только

фактором, влияющим на процессы клеточного старения, но и их следствием [6]. ИР отражает нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой ДТ в стволовых клетках.

Воспаление может быть связующим звеном и между такими показателями как уровень ГН, ОТ и ДТ [14]. Провоспалительные цитокины синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах. Образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активность, происходит, когда потребление энергии превышает расход. ОТ служит маркером этих процессов. Повышение уровня глюкозы, являясь следствием хронического воспаления и ИР, в свою очередь усиливает окислительный стресс, приводя к укорочению теломер. Самоокисление глюкозы и неферментативное гликирование белков способствуют образованию АФК. Глюкоза может непосредственно взаимодействовать с липопротеидами низкой плотности и аполипопротеином В с формированием конечных продуктов гликирования, которые облегчают процессы перекисного окисления липидов. Индуцированная гипергликемией активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение уровня ангиотензина II способствуют увеличению активности NAD (P) H-оксидазы (НАДФН-оксидазы), что влечет за собой повышение производства АФК.

Наиболее неожиданным оказалось выявление статистически значимой взаимосвязи ДТ и уровня

мочевины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень мочевины увеличивает вероятность наличия коротких теломер в 12 раз, притом, что наличие ИР в 2,4 раза. Согласно последним данным мочевина признана маркером окислительного стресса [15]. За счет индукции образования АФК в митохондриях эндотелиоцитов она вызывает провоспалительное состояние эндотелиоцитов, усиливает образование конечных продуктов гликирования, активирует механизмы клеточного повреждения, вызывают стресс эндоплазматического ретикулума, ее действие в целом схоже с эффектом гипергликемии.

Таким образом, полученные в работе данные подтверждают представления о том, что ДТ в первую очередь определяется теми ФР, которые связаны с хроническим воспалением и окислительным стрессом в наибольшей степени.

Заключение

В настоящее время концепция старения сердечно-сосудистой системы как основы развития ССЗ признана важной и обоснованной. Взаимосвязь ДТ, биомаркера репликативного клеточного старения, с процессами сосудистого старения, атеросклероза является объектом пристального внимания не только специалистов в области фундаментальных исследований, но и врачей-кардиологов. В этой связи выявление факторов, которые ускоряют клеточное старение, позволяет определить наиболее удачные мишени для эффективных вмешательств с целью ранней и эффективной профилактики ССЗ.

Литература

- Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000;36: 195-200.
- O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1165-71.
- Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, et al. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 842-6.
- Wong LS, Huzen J, de Boer RA, et al. Telomere length of circulating leukocyte subpopulations and buccal cells in patients with ischemic heart failure and their offspring. *PLoS One* 2011; 6: e23118.
- Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, et al. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1379-84.
- Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-30.
- Murillo-Ortiz B, Albarran-Tamayo F, Arenas-Aranda D, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males: a premature aging syndrome. *Aging Male* 2012; 15: 54-8.
- Nordfjäll K, Eliasson M, Stegmayr B, et al. Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in subjects reporting early ageing: the MONICA Northern Sweden Study. *Scand J Public Health* 2008; 36: 744-52.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e47.
- Nilsson PM, Tufvesson H, Leosdottir M, et al. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Transl Res* 2013; 162(6): 371-80.
- Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 973-9.
- Kanvah S, Schuster GB. The sacrificial role of easily oxidizable sites in the protection of DNA from damage. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 5133-8.
- Wong JY, De Vivo I, Lin X, et al. The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9(1): e87348.
- Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88: E14-22.
- D'Apolito M, Du X, Pisanelli D. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2015; 239(2): 393-400.

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии "Кардио-прогресс".

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 3010181040000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например, взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

Продолжение на стр. 62

Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома

Кожокарь К. Г.¹, Урванцева И. А.¹, Николаев К. Ю.²

¹БУ ХМАО-Югры “Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”. Сургут; ²ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”. Новосибирск, Россия

С конца XX в результате эпидемиологических исследований широко распространяется концепция факторов риска (ФР), ставшая основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционно различают конвенционные и неконвенционные, или психосоциальные ФР, среди которых выделяют эмоциональные факторы и хронические стрессоры. Вопрос о вкладе неконвенционных ФР в развитие заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы, является наиболее актуальным в связи с высокой летальностью от болезней системы кровообращения, но в то же время относится к числу наиболее сложных. В представленной статье содержится анализ имеющихся исследований о влиянии

неконвенционных ФР на развитие ишемической болезни сердца и сделана попытка оценить воздействие этих факторов на развитие острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: психосоциальные факторы риска, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 58–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-58-62>

Поступила 16/11-2015

Принята к публикации 26/11-2015

The influence of psychosocial factors on the development of ischemic heart disease and acute coronary syndrome

Kozhokar K. G.¹, Urvantceva I. A.¹, Nikolaev K. Yu.²

¹District Cardiological Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”. Surgut; ²Scientific-Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia

Since the end of the 20th century, as by the results of epidemiological studies, there is broadly known concept of risk factors (RF), having become the fundamentals of cardiovascular prevention. Traditionally, there is distinction of conventional and non-conventional, or psychosocial, RF, among those emotional factors and chronic stressors. The impact of non-conventional RF on the diseases development, and primarily cardiovascular, is questioned, but is the most actual due to high mortality from cardiovascular diseases, and one of the most complicated as well. The article focuses on a review of known studies of

the influence of non-conventional RF on the ischemic heart disease development, and an attempt is done to evaluate the influence of these factors on the development of acute coronary syndrome.

Key words: psychosocial risk factors, ischemic heart disease, acute coronary syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 58–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-58-62>

БСК — болезни системы кровообращения, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Несмотря на значительный прогресс в сфере диагностики и лечения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения и общества в целом: ~50% всех случаев смерти в РФ составляют болезни системы кровообращения (БСК). В стране, начиная с 2003г, отмечается положительная тенденция к снижению смертности от БСК, однако этот показатель все еще в 2-3 раза превышает показатели

экономически развитых стран. В 2009г вклад БСК составил 6,8% от всех смертей; 24% всех смертей населения страны от БСК приходилось на наиболее трудоспособный возраст (25-64 лет). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место среди причин смертности от БСК — 82,3% в структуре смертности от БСК по данным 2009г [1]. Огромный вклад в долю смертности от ИБС вносит острый коронарный синдром (ОКС), включающий

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 815-59-42

e-mail: krisamber8@gmail.com

[Кожокарь К. Г.* — аспирант 2-го года обучения по специальности “кардиология” БУВО ХМАО-Югры “СурГУ”, врач-кардиолог, Урванцева И. А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии БУВО ХМАО-Югры “СурГУ”, главный врач, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной кардиологии].

нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST на электрокардиограмме.

В XX веке на основе эпидемиологических исследований была создана концепция факторов риска (ФР), которая стала основой профилактики ССЗ. Благодаря данной концепции стало очевидно, что эпидемия ССЗ в основном обусловлена особенностями образа жизни и связанными с ним ФР. Результаты крупномасштабного международного исследования INTERHEART, проводившегося в 52 странах мира, показали, что во всем мире, независимо от региона проживания, ФР оказывают определяющее влияние на риск развития ИМ. Среди ФР выделяют конвенционные — дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, и неконвенционные или психосоциальные ФР. Согласно исследованию INTERHEART, психосоциальные факторы, включая стресс, тревогу, депрессию, уровень дохода, семейное положение и конфликты в семье являются такими же важными предикторами риска развития ИМ как гипертоническая болезнь и абдоминальное ожирение [2]. Важность неконвенционных факторов в развитии ИБС и ОКС обусловила актуальность этого обзора имеющихся научных материалов по данному вопросу.

Согласно классификации, психосоциальные факторы можно разделить на две категории: эмоциональные факторы — психологические факторы, и хронические стрессоры — социальные факторы. К эмоциональным факторам относят аффективные расстройства: депрессию, тревожные расстройства, враждебность, жизненное истощение (ЖИ) и нарушение сна — соматические расстройства, обусловленные стресс-факторами. Семейное положение, стресс на работе и дома, низкий уровень социальной поддержки, низкий социально-экономический статус, включающий образование и профессию по данной классификации относят к группе хронических стрессоров [3]. Китайские исследователи к наиболее значимым ФР относят депрессию, тревогу, личностные факторы и черты характера, социальную изоляцию и хронический жизненный стресс. Существует мнение, что возможные патофизиологические механизмы влияния психосоциальных факторов на патогенез ССЗ заключаются в избыточной активации симпатической нервной системы, запуске ишемии миокарда, активации аритмогенеза, стимулировании функции тромбоцитов, расстройстве функций эндотелия [4].

Рассмотрим более подробно возможное влияние каждого из неконвенционных ФР.

Эмоциональные факторы

Депрессия и личностная тревожность. Высокая распространенность личностной тревожности и депрессии среди населения отражает высокий

уровень социального стресса, ослабление его социальной поддержки и защиты. Высокий уровень стресса в обществе влияет на развитие ССЗ, в связи с чем данные ФР рассматриваются как независимые ФР возникновения ССЗ, а не как вторичные эмоциональные реакции на заболевание, т.е. депрессия и личностная тревожность могут спровоцировать соматическое заболевание или явиться факторами, ухудшающим прогноз ИМ, инсульта и т.д.

С начала XXв вероятность развития депрессии постоянно возрастала, а в XXIв вылилась в настоящую эпидемию. Установлено, что в России депрессией страдают 9 млн человек. Впервые взаимосвязь депрессии с развитием сердечно-сосудистых осложнений была выявлена >15 лет назад, когда полученные данные подтвердили, что у пациентов с депрессией, перенесших ИМ, риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается в 3 раза независимо от возраста и других ФР. Результаты крупных исследований и мета-анализов подтверждают, что депрессия является независимым предиктором развития ИБС и смертности от ССЗ. У пациентов с ИБС симптомы депрессии связаны с увеличением числа ИМ, инсультов, необходимостью выполнения хирургического вмешательства на коронарных артериях и сердечно-сосудистой смертностью. Последствия влияния депрессии основаны как на патофизиологических изменениях сердечно-сосудистой системы: повышение уровня катехоламинов, нарушение сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, воспаление и гиперагрегация тромбоцитов, так и на сопряженности факторов, способствующих нарушению социально-психологической адаптации и развитию психической дезадаптации, уменьшению приверженности пациентов к лечению, взаимосвязанных у больных ИБС с депрессией [5].

Личностная тревожность также повсеместно распространена среди различных групп и популяций людей во всем мире. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются у ~25% популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30-40% больных, обращающихся к врачам общей практики. Показатели частоты распространения тревожных расстройств у населения варьируют от 0,6% до 2,7% и даже до 10,4%. Эмоциональная лабильность и повышенный уровень тревожности, равно как и повышенная реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на умственное напряжение, играют значительную роль в развитии артериальной гипертензии, а впоследствии могут стать причиной ИМ и инсульта. Мета-анализ, включавший результаты 21 исследования, подтвердил наличие значимой взаимосвязи между развитием тревожности у здоровых людей и риском развития ССЗ — увеличение частоты ССЗ на 26% в сравнении с популяцией; повышение уровня риска сер-

дечной смертности у лиц с ССЗ на 48%. Анализ в подгруппах не выявил существенных различий в зависимости от различных типов тревожности и длительности наблюдения в группах мужчин и женщин [6, 7].

Жизненное истощение. ЖИ — умственное состояние, характеризующееся необычной усталостью, чувством подавленности или ощущением крушения надежд и ростом раздражительности. Такое состояние может быть описано как малая депрессия или состояние деморализации. Совокупность сочетания “избыточной усталости”, недостатка энергии, чувства безнадежности, отсутствие либидо и повышенная раздражительность считается индикатором риска развития ИБС. Перечисленные ощущения часто встречаются у лиц с ИМ и ИБС. Для выяснения независимой от характера сна, депрессии и физической активности связи между ИБС и ЖИ было проведено изучение чувства ЖИ среди мужчин. Исследователи выявили, что частота чувства усталости ассоциировалась с увеличением смертности от ИБС в 2 раза, таким образом, был сделан вывод о том, что ЖИ связано с риском смерти от ИБС у мужчин. Анализ ЖИ у лиц с развившимся ОКС показал, что у 75% лиц с ИМ и нестабильной стенокардией наблюдался более высокий уровень психологического истощения, чем без патологии. В течение первого года исследования в сравнении с последующими годами наблюдения риск развития ИМ максимален. По данным исследования [8] распространенность ЖИ в мужской популяции 25–64 лет очень высока; уровни ЖИ достигают максимума у лиц с низким уровнем образования; доля лиц с ИБС выше при наличии ЖИ, чем без него.

Враждебность. Враждебность — это свойство личности, которое объединяет в себе личностные черты (цинизм, недоверие к окружающим), эмоциональные (гнев) и поведенческие (стиль жизни, вредные привычки) компоненты. Исследования продемонстрировали совокупное влияние враждебности, гнева, депрессии и беспокойства на увеличение риска развития ИБС. В исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) было доказано, что мужчины с высокими уровнями враждебности более вероятно умерли бы от ССЗ, чем мужчины с низкими уровнями враждебности [9].

Нарушение сна. Сон — необходимое условие для здоровья и хорошего состояния жизнедеятельности организма, однако он также подвержен воздействию как физических, так и психосоциальных факторов. Расстройство сна есть результат взаимодействия физических, психосоциальных факторов и, возможно, наследственных причин, на сон оказывает выраженное влияние насыщенность предшествующего ему периода физической и умственной деятельности. К основным факторам нарушения сна относят неудовлетворенность своей

жизнью, работой, микроклиматом в семье. Данные факторы приводят к увеличению тревожности, депрессии, ЖИ; при нарушении сна снижается его основная функция как восстановительного процесса, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды, что в конечном итоге может вызвать развитие ССЗ. В Шведском исследовании влияния нарушения сна на развитие кардиоваскулярных событий была подтверждена зависимость продолжительности сна и повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и ИМ: отношение рисков при ДИ 95% составило 1,24 (1,06–1,44) и 1,42 (1,15–1,76), соответственно [10].

Хронические стресс-факторы

Семейное положение и стресс в семье. С 1976г после опубликования исследования, в котором приняли участие >10 тыс мужчин, было доказано, что семейный стресс или напряжение в семье могут быть причиной ИБС; доказано, что забота супругов и семейная поддержка сыграли важную роль в снижении риска развития стенокардии. Как известно, брак является одним из самых мощных защитных механизмов социальной поддержки. Вдовство, развод, напротив, являются острыми жизненными событиями. Согласно проведенным исследованиям, смертность от ССЗ среди разведенных и овдовевших мужчин, а также лиц, никогда не состоявших в браке, гораздо выше, чем у женатых мужчин. Степень устойчивости эмоционального состояния к влиянию жизненных событий зависит от следующих факторов: возраста, в котором человек развелся или овдовел, наличия сопутствующих заболеваний, воздействия других ФР. В дополнительно проведенном анализе данных Фремингемского исследования было доказано, что женатые мужчины в сравнении с холостыми в ~2 раза реже умирают от ССЗ (отношение рисков при ДИ 95% 0,34–0,83). При анализе полученных показателей повышенная смертность среди одиноких мужчин может объясняться как совокупностью взаимодействия с другими ФР, например, с нарушением пищевого поведения, так и внутренними личностными проблемами. Аналогичные показатели были получены при исследовании среди женской популяции: у женщин, состоящих в браке, более низкий показатель развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ИБС в сравнении с группой женщин, которые не были в браке или живут вне брака. В превалирующем большинстве исследований влияние стресса в семье на здоровье супругов сфокусировано на ощущениях счастья и удовлетворения от семейной жизни. Помимо этого, появились новые концепции в прогнозировании здоровья, включающие роль межличностных реакций на конфликт и результативность работы супругов вне дома. Таким образом,

модели, которые сфокусированы исключительно на работе как особом блоке стресс-факторов, действующих на здоровье человека, можно принять с поправкой на то, что стрессирующим фактором является не работа как таковая, а работа мужа (жены), поддерживающая его (ее) в состоянии стресса [11, 12].

Образование. Образование является одним из важнейших индикаторов социально-экономического статуса. Доказана взаимосвязь принадлежности к рабочему классу, преждевременное завершение полного образования и высокого уровня артериального давления. Во всех случаях смертей мужчины рабочих профессий и мужчины, не завершившие свое образование, умирали в молодом возрасте. В исследовании INTERHEART также была доказана прямая зависимость низкого уровня образования с повышенным риском развития острого ИМ [2, 12].

Профессия. Для многих развитых индустриальных стран доказана обратная связь между определенной смертностью и профессиональной принадлежностью. Различия в показателях смертности в трудоспособном возрасте четко прослежены в исследовании, проведенном в Уайт-холле. Наряду с уже известными взаимосвязями избыточного веса, курения, высокого артериального давления, нерационального питания и социальной принадлежностью, подтвердился социальный вектор коронарной болезни сердца, обнаруженный в более раннем исследовании. Помимо этого, имели место эффекты ожидаемой направленности — чем ниже статус, тем неблагоприятнее нижеследующие условия, относительно таких моментов, как: эмоциональная поддержка, возможность самостоятельно принимать решения на рабочем месте, тяжелые жизненные события и хронические трудности, а также враждебность. Вероятность увеличения риска смертности от ИБС была выше на 35% у мужчин в возрасте 25–64 лет, которые были заняты тяжелым неквалифицированным физическим трудом, чем у мужчин, занятых квалифицированным трудом [13].

Стресс на работе. Концепция “воспринимаемого стресса” (“perceived stress”) позволяет углубить представления о том, как личность активно взаимодействует со своим окружением, как она воспринимает события — потенциально угрожающими или бросающими вызов, в свете возможностей копинг-ресурсов. Напряженная работа (“job strain”) играет важную роль в этиологии и патогенезе ИМ. У работающих мужчин в возрасте 45–64 лет достоверно чаще увеличивался риск развития первого ИМ при условии выраженной рабочей нагрузки и низком диапазоне возможностей принятия решений. Риск немного снижался после стандартизации по другим ФР, включая наличие приступов стенокардии и принадлежности к соци-

альному классу. Таким образом, модель “высокое требование/низкий контроль” была независимым предиктором возникновения ИМ. Патологические механизмы, лежащие в основе негативного влияния стресса, могут реализовываться следующим образом: опосредованно, через саморазрушающее поведение, например, курение, или напрямую, воздействуя на тромбоциты или нейроэндокринную активность организма. Результаты применения современных технологий исследования свидетельствуют о том, что острый стресс с учетом индивидуальной реактивности симпатической нервной системы запускает ишемию миокарда, способствует аритмогенезу, активизирует функцию тромбоцитов и увеличивает вязкость крови. Исследования указывают на предшествующие эффекты дисфункции и повреждения эндотелия сосудов, вызванные острым стрессом [14].

Социальная поддержка. Социальная поддержка как сеть социальных контактов, система межличностных отношений, выступающих в роли ресурса для личности в трудных жизненных ситуациях, является важной характеристикой функционирования личности. Признаки личностной автономии в противовес социальной направленности личности являются важными предикторами депрессии у больных ИБС. Многие западные исследователи в своих работах отмечают четкую связь между социальной поддержкой и прогнозом ССЗ. Установлено, что больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами характеризуют повышенный уровень активности и агрессивности, эмоциональная неустойчивость, а также ипохондричность, сниженное настроение, переживание дискомфорта. В структуре личности и эмоциональной сфере больных ИБС с болевым вариантом течения отмечаются целеустремленность, властность, склонность к доминированию, эмоциональная неустойчивость, лабильность, а также склонность к “уходу” в болезнь, ипохондричность. Для больных ИБС характерен повышенный уровень дефицитарной агрессии, т.е. склонность подавлять свои агрессивные побуждения, либо недостаточно их реализовать в связи с отсутствием соответствующих поведенческих навыков. Склонность к подавлению агрессии сочетается с повышенным контролем агрессивного поведения. В отечественных исследованиях установлено, что такие психологические особенности, как агрессия, враждебность, депрессия, чувство обиды, у большинства пациентов с ИБС возрастают соответственно увеличению тяжести клинической формы болезни, одновременно являясь следствием тяжелой соматической патологии (соматопсихические влияния) и психологическими ФР развития негативной клинической динамики заболевания (психосоматические влияния) [13, 15].

Заключение

Приведенный анализ влияния неконвенционных ФР в очередной раз подтверждает огромный вклад таких ФР в развитие и прогрессирование ИБС. В то же время недостаточная изученность и проведение более полного анализа влияния пси-

хосоциальных факторов в развитии ОКС актуализирует целесообразность дальнейшего изучения данного вопроса в российской и мировой популяции с целью разработки возможных методов коррекции ФР и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *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).
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-40.
- Gromova EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease (review). *Siberian J Medicine* 2012; 2(27): 22-9. Russian (Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал* 2012; 2(27): 22-9).
- Wei L, Teo K, Xing-yu W. Association of psychological risk factors and acute myocardial infarction in China: the INTER-HEART China study. *Chinese Medical J* 2011; 124(14): 2083-8.
- Evsjukov AA, Petrova MM, Kataev DS. The relationship of cardiovascular disease and psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease. *Physician-graduate student* 2013; 1.1: 149-55. Russian (Евсюков А.А., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Взаимосвязь сердечно-сосудистых и психосоциальных факторов риска у больных ишемической болезнью сердца. *Врач-аспирант* 2013; 1.1: 149-55).
- Roest AM, Martens EJE, Jonge P, et al. Anxiety and risk of Incident Coronary Heart Disease — a Meta-Analysis. *JACC* 2010; 56(1): 38-46.
- Roest AM, Zuidersma M, de Jonge P. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2012; 200(4): 324-9.
- Gagulin IV, Gafarov AV, Gafarov VV, Pak VA. Vital exhaustion and its relation to other psychosocial factors and ischemic heart disease. *The world of science, culture, obrazovaniya* 2010; 3(22): 177-80. Russian (Гагулин И.В., Гафарова А.В., Гафаров В.В., Пак В.А. Жизненное истощение и его связь с другими психосоциальными факторами и ишемической болезнью сердца. *Мир науки, культуры, образования* 2010; 3(22): 177-80).
- Iribarren C, Jacobs DR, Kiefe CI, et al. Causes and demographic, medical, lifestyle and psychosocial predictors of premature mortality: the CARDIA study. *Soc Sci Med* 2005; 60(3): 471-82.
- Westerlund A, Bellocco R, Sundstrom J, et al. Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (6): 463-73.
- Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the framingham offspring study. *Psychosomatic Med* 2007; 69(6): 509-13.
- Song YM, Ferrer RL, Cho SI, et al. Socioeconomic status and cardiovascular disease among men: the Korean national health service prospective cohort study. *Am J Public Health* 2006; 96: 152-9.
- Stringhini S, Berkman L, Dugravot A, et al. Socioeconomic status, structural and functional measures of social support and mortality. *The British Whitehall II Cohort Study, 1985-2009*. *Am J Epidemiol* 2012; 175(12): 1275-83.
- Katsarou A, Triposkiadis F, Skoularigis J, et al. Evaluating the role of perceived stress on the likelihood of having a non — fatal acute coronary syndrome: a case-control study. *Open Cardiovasc Med J* 2014; 8(25): 68-75.
- Nikolaev EN, Nazarov EY. Psychosocial risks and resources in cardiovascular diseases. *Herald of psychiatry and psychology Chuvashia* 2014; 10: 109-30. Russian (Николаев Е.Л., Лазарева Е.Ю. Психосоциальные риски и ресурсы при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Вестник психиатрии и психологии Чувашии* 2014; 10: 109-30).

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 октября 2016 г. Убедительная просьба — своевременно подавайте ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, материал и методы, результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИИМосква1** Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2 Создать файл с контактной информацией **Контакт-ИвановИИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия

Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в электронном виде в формате Word на 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.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Сидоров С. С.

Областная клиническая больница, Рязань, Россия (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изделий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Продолжение на стр. 80

Ассоциация гена *CYP11B2* с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений

Зеленская Е. М.¹, Кох Н. В.^{1,3}, Киреева В. В.², Апарцин К. А.², Лифшиц Г. И.^{1,3}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Новосибирск; ²Иркутский научный центр СО РАН. Иркутск; ³Новосибирский государственный исследовательский университет. Новосибирск, Россия

Генетические аспекты риска артериальной гипертонии широко обсуждаются в генетике многофакторных заболеваний. Создание алгоритма стратификации риска на основе генетических маркеров дает возможность выделить группы высокого риска гипертонической болезни (ГБ) с целью проведения первичной профилактики. Был опробован один из прототипов таких алгоритмов, включающих 11 генетических маркеров у 30 пациентов с известными клиническими параметрами; 19 из них имели ГБ и 11 были нормотониками. Оценен индивидуальный вклад генотипов по каждому из маркеров и проведено сравнение суммарного риска у пациентов с наличием и отсутствием ГБ. В результате не было выявлено различий индиви-

дуального суммарного риска по 11 маркерам между подгруппами. Был выявлен протективный эффект аллельного варианта C rs1799998 гена *CYP11B2* (OR 0,247; CI=[0,081-0,754], p=0,01).

Ключевые слова: генетический полиморфизм, *CYP11B2*, гипертоническая болезнь, предрасположенность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 63–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

Поступила 25/05-2016

Принята к публикации 31/05-2016

Association of the gene *CYP11B2* with the risk of essential hypertension and atherothrombotic complications

Zelenskaya E. M.¹, Koch N. V.^{1,3}, Kireeva V. V.², Apartsin K. A.², Lifshitz G. I.^{1,3}

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS. Novosibirsk; ²Irkutsk City Scientific Center of SD RAS. Irkutsk; ³Novosibirsk State Research University. Novosibirsk, Russia

Genetics of arterial hypertension is broadly discussed as of one of multifactorial diseases. Invention of an algorithm for risk stratification based upon genetic parameters, gives chance to select groups of higher essential hypertension (EH) risk with the aim of primary prevention. One of such prototypes was assessed, that includes 11 genetic markers, in 30 patients with known clinical parameters; 19 of those were with EH and 11 normotonics. Individual impact is assessed of each marker and comparison done for total risk in patients. As a result, there were no differences found in

individual risk for patients with and without EH by 11 markers, between subgroups. There was protective effect found for the allele C rs1799998 of gene *CYP11B2* (OR 0,247; CI=[0,081-0,754], p=0,01).

Key words: genetic polymorphism, *CYP11B2*, essential hypertension, predisposition.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 63–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИНЦ СО РАН — Иркутский научный центр Сибирского отделения РАН, ПДФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, RR — относительный риск, OR — отношение шансов.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всех странах мира, в т.ч. в России. Основными исходами этого заболевания является атеротромбоз — мозговые инсульты, ишемическая болезнь сердца, инфаркты и тромбоэмболии легочной артерии. При АГ особенно возрастает риск атеротромботических осложнений, которые являются основной причиной смертности и инвалидизации населения во всем

мире [1]. АГ в общей популяции составляет ~20%, а среди людей в возрасте >65 лет ≥50% [2].

В настоящее время общепризнано, что АГ является мультифакторным заболеванием. В эпидемиологических исследованиях показаны известные факторы риска (ФР) гипертонической болезни (ГБ): избыточный вес и ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, высокий уровень потребления соли, стресс [3]. Наличие родственников пер-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 256-510-29-03

e-mail: natalikokh@gmail.com

[Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, Кох Н. В.* — ¹н.с., ³врач генетик, ассистент кафедры клинической биохимии медицинского факультета, Киреева В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, Лифшиц Г. И. — ¹д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, ²профессор медицинского факультета].

вой линии с ГБ также является ФР [4]. Возрастает роль изучения факторов дисфункции эндотелия в механизмах нарушения регуляции артериального давления (АД) [5, 6].

До настоящего времени эссенциальная АГ считается заболеванием с до конца неустановленной этиологией, несмотря на то, что механизмы ее развития активно изучаются на протяжении длительного времени.

Последние десятилетия стали временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в кардиологию. Интенсивно изучаются генетические ФР предрасположенности к многофакторным заболеваниям, в т.ч. к ГБ. Такими ФР являются генетические полиморфизмы — существование нескольких широко распространенных (>1%) вариантов (аллелей) одного и того же гена. Один из вариантов такого генетического полиморфизма может оказывать влияние как на количество экспрессируемого геном белка, если находится в регуляторной части гена, так и на структуру белка и, соответственно, на его функцию, если затрагивает кодирующую последовательность гена. Исходя из патогенеза, можно выделить гены-кандидаты, которые кодируют белки — ферменты, гормоны, рецепторы и др., предположительно влияющие на риск конкретного заболевания [7].

В настоящее время идентифицировано >1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем артериального давления (АД), которые так или иначе, воздействуют через различные патогенетические механизмы [8]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьирует; для некоторых локусов данные противоречивы. Перспективным направлением становится применение генетического тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии, т.к. существуют генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью и безопасностью лечения АГ. Применение генетических тестов целесообразно при нестандартном течении болезни и подозрении на моногенные формы АГ, которые встречаются довольно редко. Полигенный характер наследования ГБ предполагает, что уровень риска заболевания у конкретного пациента определяет суммарный вклад неблагоприятных генетических вариантов. При этом обнаружение какого-либо одного “неблагоприятного” полиморфного варианта, в большинстве случаев не имеет клинического значения, наличие же нескольких таких вариантов, особенно определяющих единое звено метаболизма, могут повышать риск болезни [9].

Регуляция АД происходит с помощью координированной работы нескольких гормонально-ферментативных систем — катехоламиновой, ренин-ангиотензиновой и др. Присутствие патологических аллелей генов, кодирующих ключевые белки этих систем, повышает вероятность декомпенсации

регуляции уровня АД при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, и увеличивают вероятность возникновения ГБ [10]. Кроме того, определенный генотип может влиять на прогноз реакции на терапию конкретными препаратами.

Ниже представлены основные наиболее изученные генетические варианты, ассоциированные с уровнем АД.

Ген *CYP11B2* кодирует 11/18-β-гидроксилазу — фермент, который участвует в синтезе альдостерона в клетках клубочковой зоны коры надпочечника.

Альдостерон увеличивает число Na^+ -каналов на клеточных мембранах, что ведет к повышению уровня внутриклеточного натрия. Под действием альдостерона увеличивается канальцевая реабсорбция ионов натрия, воды и секреции почками ионов калия, водорода. Таким образом, альдостерон способствует повышению содержания в организме натрия и внеклеточной жидкости. В то же время альдостерон повышает чувствительность гладких мышц сосудов к сосудосуживающим веществам, усиливая тем самым действие ангиотензина-II.

Полиморфная замена в регуляторной зоне -344C>T приводит к увеличению уровня альдостерона за счет повышения экспрессии гена [11]. По литературным данным наличие варианта T несет в себе риск развития АГ. У людей с генотипом -344TT может иметь место высокий уровень альдостерона и более высокое АД при повышенном уровне потребления поваренной соли [12]. Соответственно, лицам, имеющим генотип TT, можно рекомендовать ограничение потребления поваренной соли.

Ген *GNB3* кодирует многофункциональный белок G. Этот белок локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и вовлечен в процессы передачи сигнала с поверхности клеток, участвует во многих физиологических процессах, восстановления сердечной мышцы и сосудистой стенки. С825T полиморфизм расположен в экзоне 10 гена *GNB3* был описан в 1998г, аллель T был связан с альтернативным сплайсингом и повышением активности G-белка. В нескольких ассоциативных исследованиях, аллель 825T был связан с АГ, ожирением и депрессией. Такую полиморфную замену связывают с развитием АГ в раннем возрасте. Обнаружена ассоциация генотипа TT с более высоким индексом массы тела (ИМТ) у женщин [8].

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) регулирует АД и уровень ангиотензина II в плазме крови, а также баланс электролитов. Показано, что межиндивидуальные различия уровня АПФ зависят от наличия полиморфизма инсерция (I)/делеция (D) Alu повтора длиной 287 bp в 16 интроне гена АПФ (ACE), называемого ACE/ID полиморфизм.

Распространенность варианта DD в европейских популяциях 25-30%. Среднее значение уровня АПФ в плазме у носителей DD в ~2 раза выше, чем у носителей II [13, 14]. Мета-анализ 145 независимых исследований (общий размер выборки составил ~50 тыс человек) показал, что присутствие варианта D ассоциируется с повышением риска развития не только АГ, но и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие генотипа D/D соответствует повышению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,3 раза (в среднем по 30 исследованиям), инфаркта миокарда в 1,5 раза (в среднем по 20 исследованиям), инсульта в 2 раза (5 исследований) и диабетической нефропатии в 1,6 раза (11 исследований). Для гетерозигот (I/D) также был характерен повышенный риск развития этих патологий, но меньший на 50% по сравнению с гомозиготами [14].

Ангиотензин II взаимодействует с двумя различными субтипами клеточных рецепторов. Рецептор первого типа — ATGR1, обуславливает основные негативные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II — вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Описан полиморфный локус rs5186 A>C в некодирующей области гена. Носительство аллеля C — ФР АГ и другой сердечно-сосудистой патологии за счет усиления активности рецептора [15].

Воздействие ангиотензина II на рецептор второго типа — ATGR2, приводит к расширению коронарных микрососудов, а значит к улучшению кровоснабжения миокарда, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и вазодилатации. Известен полиморфизм гена рецептора 2 типа rs1403543 A>G. Выявлено, что аллель А ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин, а аллель G связан с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой патологии [15].

Провели собственное исследование по проверке ассоциаций функциональных полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в регуляции АД, у сотрудников Иркутского научного центра СО РАН (ИНЦ СО РАН).

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов, находящиеся на медицинском обслуживании в поликлинике Больницы ИНЦ СО РАН и являющиеся сотрудниками Иркутского научного центра. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие при включении в исследование. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ИНЦ СО РАН.

Из амбулаторной карты взята информация о состоянии здоровья пациентов: использованы результаты диспансерных наблюдений и выписки стационарных обследований за последние 5 лет.

Для этого проекта была специально разработана первичная медицинская документация. Анкета пациента включала: паспортную часть, параметрические данные, статус курения, информацию об имеющихся заболеваниях, в т.ч. о наличии АГ. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ (таблица 1).

У всех пациентов дополнительно к стандартным методам обследования, осуществлялся забор 2 мл крови для генетического анализа и в дальнейшем выполнено молекулярно-генетическое исследование по программе “Арте-

Таблица 1

Клинические характеристики групп

	Пациенты, страдающие АГ (АГ+)	Пациенты, не страдающие АГ (АГ-)
Количество пациентов	19	11
Средний возраст, лет	70±4,6	57±12,5
Пол: мужчины, n (%)	16 (84,2%)	7 (63,6%)
женщины, n (%)	3 (15,8%)	4 (36,4%)
ИМТ >25 кг/м ²	17 (89,5%)	8 (72,7%)
Курение, n (%)	3 (15,7%)	1 (9%)
СД 2 типа, n (%)	6 (31,6%)	0 (0%)
ИБС, n (%)	10 (52,6%)	3 (27,3%)
ХБП, n (%)	9 (47,4%)	0 (0%)

Таблица 2

Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Праймеры	Зонды
ACE Rs4341 (LD=1 c I/D)	5'-CCCTTACAAGCAGAGGTGA-3'	5'-FAM-AGCTCAAGGCATTCAAACC-BHQ-3'
	5'-ATGCCATAACAGGTCTTCA-3'	5'-R6G-AGCTCAAGCCATTCAAACC-BHQ-3'
ADRB1	5'-GCCTTCAACCCCATCATCTACTG-3'	5'-FAM-AGAGCAGTCCCTGGAAGGC-BHQ-3'
	5'-ACATCGTCGTCGTCGTCGTC-3'	5'-R6G-AGAGCAGTCGCTGGAAGGC-BHQ-3'
ADRB2 (Arg16Gly)	5'-AACGACAGCGCCTTCTTG-3'	5'-FAM-TCACGCAGCAAAGGGACG BHQ-3'
	5'-AGGCCAGTGAAGTGATGAAGTAG-3'	5'-R6G-TCACGCAGAAAGGGACG BHQ-3'
ADD1	5'-GTTTCGTCCACACCTTAGTCTTCG-3'	5'-FAM-CATTCTGCCATTCTCTCGGA-BHQ-3'
	5'-CTTGCTCCCCACTCAGACAC-3'	5'-R6G-CATTCTGCCCTTCTCTCGGA-BHQ-3'

Таблица 3

Структуры праймеров и температура их отжига, длины амплификационных фрагментов, эндонуклеазы рестрикции и длины получаемых фрагментов, используемые для типирования полиморфных локусов методом ПДРФ-анализа

Локус	Праймеры	Длина амплификационного фрагмента	Т отжига праймеров, °С	Эндонуклеаза рестрикции	Аллели	Длины рестрикционных фрагментов
GNB3	5'-GAGCATCATCTTCGGCATCAGGT-3'	213	64	Bme18I	C	108+80bp
	5'-AGTTCGAAATGGGAGCTGATGG-3'				T	130+80bp
AGT	5'-CTATACCCCTGTGGTCTCCCGC-3'	136	68	BstFNI	T	114+17
	5'-GCTGTCCACACTGGCTCGC-3'				C	96+17+18
ATGR1	5'-CAGCACTTCACTACCAAATGGGC-3'	152	64	HaeIII	A	134+18
	5'-GTCTAATGCAAAATGTGGCCTTG-3'				C	112+22+18
ATGR2	5'-AGCATTCTGCAGCCTGAATTCTG-3'	179	60	EcoRI	A	161+18
	5'-CCTGTAAGAGAAACAGCAGCTAAAGAATT-3'				G	134+27+18
CYP11B2	5'-GTATCGAGATTCCTCACATGG-3'	219	64	HaeIII	T	229+62
	5'-GCTGAGAAAAGGCGTGG-3'				C	158+71+62
NOS3 (e)	5'-GGTTATCAGGCCCTATGGTAGTG-3'	180	64	Kzo91I	4R	255
VNTR	5'-GGAGAAGCCTTCTCTTGGG-3'				5R	282
NOS3 (e) rs1799983	5'-CCTGAGGAGGGCATGAGGCT-3'	180	64	Kzo91I	G	162+18
	5'-GGCACCTCAAGACCAGATC-3'				T	132+30+18

риальная гипертония". Выделяли геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из венозной крови с помощью фенол-хлороформной экстракции, согласно стандартному протоколу. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в Лаборатории фармакогенетики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

Генотипирование методом Real-time PCR с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Определяли полиморфные варианты генов *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADD1* проводилось методом Real-time полимеразная цепная реакция с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Праймеры и зонды представлены в таблице 2.

Генотипирование однонуклеотидных замен методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)-анализа. Генотипирование однонуклеотидных замен *GNB3*, *AGT*, *ATGR1*, *ATGR2*, *CYP11B2*, *NOS3(e)*, *VNTR*, *NOS3(e)*, *rs1799983*. Данные полиморфные варианты представляют собой нуклеотидные замены, которые могут быть зарегистрированы по появлению или потере сайтов узнавания для ферментов эндонуклеазной рестрикции, что проявляется на электрофореграмме полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (таблица 3).

Статистическая обработка данных. Расчет отношения шансов (OR) проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных, распределенных по нормальному закону, вычисляли средневыворочные характеристики: среднее арифметическое, δ — среднее квадратичное отклонение, m — ошибка среднего. Для данных, распределенных непараметрически, вычисляли M — медиану и 25-й и 75-й квартили [Q25:Q75]. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Для всех статистических расчетов при

p -value <0,05 результат считали статистически значимым. Для каждого полиморфного локуса было исследовано распределение генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, при оценке использовался критерий Фишера.

Результаты

При анализе 12 генов, кодирующих ключевые белки гормонально-ферментативных систем регуляции АД, были получены следующие результаты. Распределение генотипов соответствовало распределению Харди-Вайнберга для всех полиморфных вариантов, кроме гена *ATGR2*, что, скорее всего, связано с небольшим объемом выборки.

Статистически значимую взаимосвязь с наличием заболевания показал полиморфизм *CYP11B2* (таблица 4), что делает его дальнейшее изучение перспективным. Наличие аллеля С показало протективный эффект в отношении развития АГ с OR 0,247. Однако требуется дальнейшее исследование на большем объеме клинического материала. Исследование других полиморфизмов не обнаружило статистически значимой взаимосвязи с наличием заболевания.

При анализе клинических результатов обнаружены достоверные различия между группами по наличию хронической болезни почек (ХБП) ($\chi^2=7,44$; $p<0,01$), и наличию сахарного диабета (СД) 2 типа ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$).

Анализ данных о курении, повышенной массе тела, наличии ИБС не показал значимых различий (таблица 5).

Для оценки суммарного риска развития ГБ на основе результатов генотипирования по перечис-

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей исследуемых генов

Ген, локус	АГ+ (n=19)	АГ- (n=11)	OR	χ^2	p
AGT rs699	CC-4(21,05%) CT-11(57,9%) TT-4(21,05%)	CC-3(27,25%) CT-5(45,5%) TT-3(27,25%)	1,000 CI=[0,350-2,858]	0,00	1,00
ACE Alu	DD-1(5,3%) II-7(36,8%) ID-11(57,9%)	DD-2(18,2%) II-4(36,3%) ID-5(45,5%)	0,751 CI=[0,254-2,217]	0,27	0,60
GNB3 rs5443	TT-2(12,5%) CC-4(25%) CT-13(62,5%)	TT-0 CC-3(27,3%) CT-8(72,7%)	1,361 CI=[0,446-4,149]	0,29	0,58
ATGR1 rs5186	AA-12(63,2%) CC-0 AC-7(36,8%)	AA-6(54,5%) CC-0 AC-5(45,5%)	0,768 CI=[0,211-2,792]	0,16	0,74
ADRB1 rs1801253	CC-0 CG-9(47,5) GG-10(62,5)	CC-2(18,2) CG-3(27,3) GG-6(54,5)	1,504 CI=[0,468-4,835]	0,47	0,49
ADRB2 rs1042714	CC-5(29,4) CG-11(64,7) GG-3(5,9)	CC-5(45,4) CG-4(36,4) GG-2(18,2)	1,083 CI=[0,357-3,289]	0,02	0,89
ATGR2 rs1403543	AA-7(36,8) AG-4(21,1) GG-8(42,1)	AA-4(36,4) AG-2(18,2) GG-5(45,4)	1,080 CI=[0,377-3,097]	0,02	0,89
ADD1 rs4961	GG-13(68,4) GT-6(31,6) TT-0	GG-7(63,6) GT-4(36,4) TT-0	0,844 CI=[0,210-3,390]	0,06	1,00
CYP11B2 rs1799998	CC-2 (9,1) CT-12(63,6) TT-5(27,3)	CC-3 (31,6) CT-6(57,9) TT-2(10,5)	0,247 CI=[0,081-0,754]	6,33	0,01
hANP rs5065	TT-12(63,2) TC-7(36,8) CC-0	TT-9(81,8) TC-2(18,2) CC-0	2,258 CI=[0,426-11,983]	0,95	0,46
NOS3 (e) VNTR	5R5R-12(61,1) 5R4R-7(38,9) 4R4R-0	5R5R-10(90,9) 5R4R-1(9,1) 4R4R-0	5,069 CI=[0,579-44,362]	2,55	0,13
NOS3 (e) rs1799983	GG-8(44,45) GT-8(44,45) TT-3(11,1)	GG-7(63,6) GT-4(36,4) TT-0	2,250 CI=[0,622-8,142]	1,57	0,21

Примечание: CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

сленным выше маркерам был разработан рискометр. В его основе лежит произведение относительных рисков (RR) по генотипам каждого генетического маркера. RR были взяты из мета-анализов или крупных ассоциативных исследованиях, выполненных на европеоидах, с учетом распространенности генотипа. RR в промежутке $0 < RR < 1$ соответствовал протективному эффекту, $RR > 1$ — рисковому. Максимальное значение суммарного риска было 16,4, минимальное — 0,5, при этом значения < 1 считались риском ниже среднепопуляционного, от 1 до 1,4 — среднепопуляционным, $> 1,41$ — выше среднепопуляционного.

По результатам молекулярно-генетического исследования при использовании специально разработанного генетического рискометра, у 10% (n=3) пациентов обнаружили высокий риск возникновения ГБ по исследованным генам, при этом 2 из них не имели клинически выраженную АГ, 90% пациен-

Таблица 5

Оценка клинических параметров

	OR	χ^2	p
ИМТ > 25 кг/м ²	3,188 CI=[0,442-23,011]	1,41	$> 0,05$
Курение	1,875 CI=[0,171 — 20,610]	0,27	$> 0,05$
ИБС	2,963 CI=[0,596 -14,730]	1,82	$> 0,05$
ХБП	2,258 CI=[1,426-3,983]	7,44	$< 0,01$
СД 2 типа	1,504 CI=[1,468-1,835]	4,3	$< 0,05$

Примечание: CI — доверительный интервал.

тов (n=27) имели среднепопуляционный риск (таблица 6).

Полиморфизмы, оказывающие протективное влияние на развитие заболевания, встречались

Таблица 6

Стратификация пациентов по генетическому риску АГ

Риск	АГ+ (n=19)	АГ- (n=11)
Низкий	0	0
Среднепопуляционный	18	9
Высокий	1	2

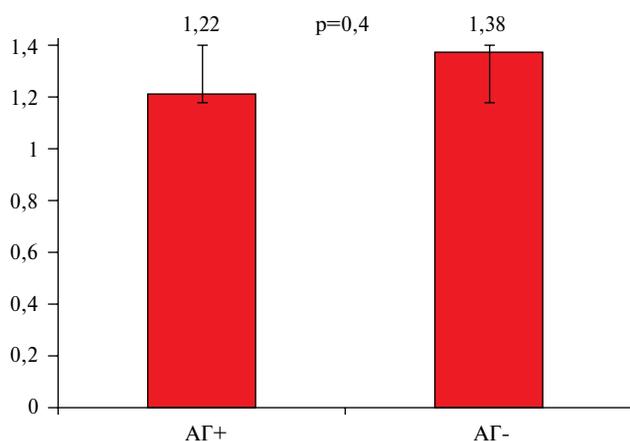


Рис. 1. Сравнение суммарного уровня риска ГБ по исследованным генам между группами пациентов с АГ (АГ+) и без АГ (АГ-).

редко, что соответствует литературным данным [9], поэтому в представленной небольшой выборке ни один из пациентов не имел риска ниже, чем среднепопуляционный.

При анализе риска возникновения АГ, рассчитанного по генетическому профилю пациентов для групп с АГ+ и АГ-, не было обнаружено достоверных различий между ними (рисунок 1). Это может быть

Литература

- Lifshits GI, Daniel ST, Guskova EV, et al. The association of genes encoding proteins of hemostasis, with the parameters of peripheral hemostasis and susceptibility to atherothrombotic events in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 4:90-6. Russian (Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В. и др. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 4: 90-6).
- Recommendations for the treatment of hypertension. ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
- Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1170-8.
- Nikolaeva AA, Otieva EA, Egorova NA, et al. Cabinet of family counseling in the clinic of the city as a major primary care primary prevention of cardiovascular diseases. *Pediatrics. Journal of Speransky G. N.* 2001; 80(2): 102-4. Russian (Николаева А.А., Отиева Э.А., Егорова Н.А. и др. Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первичное звено первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2001; 80(2): 102-4).
- Kireeva VV, Koh NV, Lifshits GI, et al. Endothelial dysfunction as the cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects (review). *Russ J Cardiol* 2014; 10: 64-8. Russian (Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал* 2014; 10: 64-8).
- Nikolaev KY, Kurdoedov AY, Lifshits GI, et al. Option of essential hypertension with severe symptoms of autonomic dysfunction. *Hypertension* 2000; 6(1):55-7. Russian (Николаев К.Ю., Курдоедов А.Ю., Лифшиц Г.И., и др. Вариант эссенциальной гипертонии с выраженной симптоматикой вегетативных дисфункций. *Артериальная гипертония* 2000; 6(1): 55-7).
- Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press. 2005: 224.
- International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
- Koch NV, Lifshits GI. Genetic aspects in the etiology and pharmacotherapy of hypertension. *CDL Manual head* 2015; 5: 13-21. Russian (Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Генетические аспекты в этиологии и фармакотерапии артериальной гипертонии. *Справочник заведующего КДЛ* 2015; 5: 13-21).
- Ji L, Cai X, Zhang L, et al. Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e72701.19.
- Jia M, Zhang H, Song X, et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with susceptibility to primary aldosteronism: a meta-analysis. *Endocrine J* 2013; 60(7): 861-70.
- Andersen K. Aldosterone synthase inhibition in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(5): 484-8.
- Ma F, Yang Y, Li X, et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e54685.
- Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens* 2012; 25(2): 209-15.
- Carstens N, van der Merwe L, Revera M, et al. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12(3): 274-80.

связано как с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование, так и с более выраженным влиянием на развитие АГ средовых факторов. Возможна реализация генетической предрасположенности к АГ у пациентов с нормотонией на момент включения в исследование при достижении старшей возрастной группы. В связи с этим дальнейшая проспекция по отношению к нормотензивным пациентам с риском АГ “выше среднепопуляционного” представляется важным моментом.

В продолжение собственных исследований на следующем этапе работы будет проводиться дополнительное кардиологическое дообследование пациентов с выявленными полиморфизмами в генах предрасположенности к патологии сосудистой стенки. Далее будут созданы рекомендации по персонализированной профилактике и лечению заболеваний с учетом особенностей генотипа. Представляется важным в современных условиях комплексное изучение патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ, т.к. использование новых знаний позволит снизить количество сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нарушения ритма сердца, в частности, фибрилляцию предсердий, сохраняя высокое качество жизни пациентов [4].

Благодарности. Работа выполнена в рамках Госконтракта “Разработка портативного устройства для мультипараметрического контроля функциональных свойств систем свертывания крови человека”, соглашение № 14.607.21.0066, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0025.

Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Будневский А. В., Малыш Е. Ю.

ГБОУ ВПО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко”
Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Воронеж, Россия

Тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привлекает к себе внимание в течение последних лет как один из аспектов системных проявлений ХОБЛ. Высокая распространенность ССЗ у больных ХОБЛ объясняется концепцией персистирующего системного низкоинтенсивного воспаления. В настоящем обзоре ХОБЛ рассматривается с позиции фактора риска развития ССЗ, что требует соответствующего мультидисциплинарных диагностического и лечебного подходов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 69–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>

Поступила 16/11-2015

Принята к публикации 26/11-2015

Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders

Budnevsky A. V., Malysh E. Yu.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Close relation of cardiovascular (CVD) diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) gains attention during last years as one of the aspects of systemic COPD signs. High prevalence of CVD in COPD patients can be explained by a concept of persisting systemic low-intensity inflammation. Current review regards COPD as risk factor for CVD that demands respective multidisciplinary diagnostic and management approaches.

Key words: cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 69–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>

ДИ — доверительный интервал, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привлекает к себе внимание в течение последних лет как один из аспектов системных проявлений ХОБЛ. Согласно современному представлению, ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, при котором функциональные и структурные изменения в бронхолегочной системе оказывают влияние на функционирование других органов и систем, приводят к нарушению вегетативно-гуморальной регуляции, обеспечивающей поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. ССЗ при ХОБЛ могут быть отнесены к системным проявлениям ХОБЛ, обусловленным персистенцией системного хронического

воспаления, так и общностью некоторых факторов риска, таких как курение, возраст, мужской пол.

При анализе взаимосвязи между ХОБЛ и ССЗ у 18342 больных было установлено, что ХОБЛ достоверно повышает риск развития ССЗ — отношение шансов (ОШ) 2,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–3,2. Больные ХОБЛ имеют достоверно более высокий риск развития стенокардии — ОШ 2,1; 95% ДИ 1,6–2,7, инфаркта миокарда — ОШ 2,2; 95% ДИ 1,7–2,8, инсульта — ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–2,1 и застойной сердечной недостаточности — ОШ 3,9; 95% ДИ 2,8–5,5 [1]. Соответственно, можно предположить, что среди больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, >50% могут иметь ССЗ [2–4].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 855-16-39

e-mail: mey79@mail.ru

[Будневский А.В. — д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, Малыш Е.Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии].

Смертность от ССЗ также выше в популяции больных ХОБЛ. У 45966 больных ХОБЛ Калифорнии, состоявших в программе Kaiser Permanente Medical Care Program относительный риск (ОР) смертности от всех сердечно-сосудистых причин составил 1,68 (95% ДИ 1,50-1,88) [2]. В двух известных проспективных исследованиях Buffalo Health Study and the Lung Health Study выявлено, что увеличение смертности от ишемической болезни сердца ассоциировано со степенью выраженности бронхиальной обструкции.

В исследовании [5] показано, что пятилетняя выживаемость после острого инфаркта миокарда (ОИМ) больных ХОБЛ составляет 46% (95% ДИ 41-52%), а без сопутствующей ХОБЛ в анамнезе — 68% (95% ДИ 66-70%), при этом коэффициент риска развития летальных исходов составил 1,3 (95% ДИ 1,1-1,54). Кроме того, у больных ХОБЛ выше шансы развития периоперационных летальных осложнений во время аортокоронарного шунтирования — отношение рисков 1,28; 95% ДИ 1,11-1,47 и 1,8; 95% ДИ 1,6-2,1, соответственно. Повышение пятилетней смертности после ОИМ у больных ХОБЛ можно объяснить менее агрессивной тактикой ведения данной категории больных. Больным ХОБЛ реже проводятся чрескожные коронарные вмешательства — 50,9% vs 62,9%, реже назначается аспирин — 87,8% vs 94,5%, β -адреноблокаторы — 86,2% vs 92,6%, реже проходят последующие этапы кардиологической реабилитации — 37,5% vs 50,4% в сравнении с больными без сопутствующей ХОБЛ [6, 7].

Очевидно, что ХОБЛ вносит свой вклад в повышение риска развития ССЗ, вероятно за счет общности некоторых факторов риска, прежде всего курение, пол и возраст, и более частого распространения других факторов риска развития ССЗ в популяции больных ХОБЛ. В настоящее время существует множество исследований, посвященных взаимосвязи некоторых факторов риска развития ССЗ, таких как курение, мужской пол, артериальная гипертензия, отягощенный наследственный анамнез, нарушения липидного спектра крови, сахарный диабет и ХОБЛ [2, 8, 9]. Диагноз ХОБЛ ассоциирован с 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий >20% у лиц в возрасте 55-74 года. Следует отметить, однако, что и молодые пациенты и пациенты женского пола с ХОБЛ также ассоциированы с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью [8]. Стоит отметить, что наличие левожелудочковой дисфункции у больных ХОБЛ повышает риск смерти — коэффициент риска составил 2,34 (95% ДИ 0,99-5,54), в то время как наличие обструктивных изменений легочной функции у больных с левожелудочковой недостаточностью не приводит к значимому повышению летальности [4].

Интересно отметить, что больные ХОБЛ с пониженной массой тела ассоциированы с худшим прогно-

зом. Возможно, это связано с тем, что низкий индекс массы тела у больных ХОБЛ ассоциирован с высоким уровнем системного воспаления и, возможно, в свою очередь обуславливает тесную патогенетическую связь с развитием ССЗ [10]. В популяции больных ХОБЛ, повышение уровня С-реактивного белка, приводит к росту смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых в частности (ОР 1,79; 95% ДИ 1,25-2,56, ОР 1,69; 95% ДИ 1,86-3,33, соответственно в группах с высоким и низким квантилем значений С-реактивного белка) [11]. Таким образом, будут интересны дальнейшие исследования, посвященные изучению влияния индекса массы тела на развитие и течение ССЗ и определению ранней тактики ведения больных ХОБЛ и сосуществующими ожирением или пониженной массой тела.

Сердечно-сосудистая заболеваемость традиционно недооценивается и не диагностируется в момент госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. В исследовании TORCH (**T**owards a **R**evolution in **C**OPD **H**ealth) была выявлена высокая частота развития внезапной смерти, но непропорционально низкая распространенность документально зафиксированного ИМ, что говорит о низкой верификации этого диагноза [12]. Больные ХОБЛ имеют повышенный риск развития ИМ (нескорректированное отношение рисков 3,5395% ДИ 3,02-4,13) и высокую частоту электрокардиографических (ЭКГ) доказательств перенесенного ранее ИМ без существующего на момент осмотра диагноза ишемической болезни сердца [13]. Ретроспективный анализ 43 аутопсий пациентов, умерших в течение 24 ч после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в университетской клинике Сербии, показал, что у 32,7% причиной смерти явилась сердечная недостаточность и у 20,9% — легочная тромбоэмболия. Таким образом, обострение ХОБЛ зачастую маскирует сердечно-сосудистую патологию. И наоборот, обострение респираторных симптомов может быть вызвано декомпенсацией сопутствующих заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности, аритмии, легочной тромбоэмболии [14]. В связи с этим дискутируется вопрос о том, чтобы использовать термин “обострение респираторных симптомов у больных с мультиморбидной патологией”, вместо термина “обострение ХОБЛ”.

Обострение ХОБЛ является триггером сердечно-сосудистых событий. Существует большое количество доказательств того, что острое инфекционное респираторное заболевание может быть триггером для последующего развития острого коронарного синдрома. В общей популяции установлено наличие сильной связи между острой респираторной инфекцией и развитием ОИМ в течение последующих 1-2 нед. (ОШ 2,7; 95% ДИ 2,3-3,2) [15, 16]. Установлено, что назначение глюкокортикостероидов *per os* ассоциировано с повышением риска развития ОИМ — ОР 2,0; 95% ДИ

1,13-3,58, особенно при назначении >25 мг — ОР 3,22; 95% ДИ 1,42-7,34. Соответственно, авторы сделали предположение, что одновременно с активным лечением обострения ХОБЛ у больных может развиваться ОИМ. Повышение вероятности развития цереброваскулярных болезней также ассоциировано с инфекцией респираторного тракта [17]. В литературе можно найти данные, позволяющие сделать предположение, что вакцинация против гриппа может эффективно снижать частоту сердечно-сосудистой смертности. Однако систематический обзор научных данных показывает, что эффект от вакцинации незначителен — ОР 0,51; 95% ДИ 0,15-1,76 [18]. Соответственно, требуются дальнейшие исследования, определяющие роль вакцинации в отношении снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ингаляции воздушных поллютантов вызывают не только воспаление в бронхолегочных путях, но и оказывают негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы даже в небольших концентрациях и повышают внебольничную смертность от сердечных причин [19]. Вдыхание выхлопных газов дизеля способствует ишемии миокарда и подавляет эндогенную фибринолитическую активность у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца, приводя к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, острое или хроническое системное воспаление может дестабилизировать уязвимые атеросклеротические бляшки и вызывать процессы тромбообразования [20].

Среди маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ХОБЛ можно выделить следующие: изменения на ЭКГ, тропонины, повышение натрийуретических пептидов (BNP).

ЭКГ традиционно используется для первичной идентификации признаков сердечной патологии. У пациентов со стабильным течением ХОБЛ есть определенные изменения ЭКГ, не характерные для общей популяции. Характерен низкий коэффициент вариации интервала RR, что коррелирует со степенью гипоксемии [21]. Снижение показателей variability сердечного ритма коррелирует со смертностью после ОИМ в целом в популяции. У больных ХОБЛ наблюдаются достоверные изменения колебаний сердечного ритма в виде снижения общей мощности колебаний с преобладанием симпатикотонии [22, 23]. Вертикальная ось зубца Р ассоциирована с диагнозом ХОБЛ, т.е. амплитуда зубца Р в III отведении больше, чем в I отведении, и/или преимущественно отрицательный Р в отведении aVL, что указывает на то, что электрическая ось зубца лежит в пределах $>60^\circ$. Таким образом, вертикальное положение электрической оси зубца Р является маркером эмфиземы (чувствительность и специфичность 94,76% и 86,47%, соответственно)

и может быть использовано как инструмент для скрининга неустановленной ХОБЛ [24].

243 больным ХОБЛ вне обострения в возрасте ≥ 65 лет были выполнены 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ и легочные функциональные тесты. Группу контроля составили 293 человека без ХОБЛ того же возрастного диапазона. В сравнении с группой контроля больные ХОБЛ имели достоверно большую частоту нарушений проводимости — 28% vs 11% в группе контроля ($p < 0,001$), более высокую частоту сердечных сокращений — 72 уд./мин vs 65 уд./мин в группе контроля ($p < 0,001$). В более позднем исследовании этих же авторов было показано, что в популяции больных ХОБЛ увеличение частоты сердечных сокращений на 10 уд./мин приводит к достоверному увеличению риска смерти от всех причин. Это подчеркивает важность комплексного подхода к оценке состояния больных ХОБЛ для раннего выявления нарушений сердечной деятельности [25, 26].

Предполагается, что изменения на ЭКГ, особенно ишемические, у больных ХОБЛ ассоциированы с худшим прогнозом, причем независимо от объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Это подтверждает важную роль ССЗ в определении прогноза выживаемости в популяции больных ХОБЛ [27].

Обострение ХОБЛ ассоциировано с большей дисперсией зубца Р. Ассоциация между величиной дисперсии зубца Р и увеличением правого предсердия у больных ХОБЛ объясняет большую распространенность предсердных аритмий, таких как фибрилляция предсердий и мультифокальная предсердная тахикардия. Увеличение амплитуды зубца Р обнаруживается у 14% больных с обострением ХОБЛ с последующим уменьшением на фоне проводимой терапии, что, вероятно, говорит о снижении напряжения в правом предсердии [28, 29].

BNP имеют давно установившуюся роль в дифференцировке причин одышки у больных ХОБЛ, поступивших с обострением. Эти биомаркеры повышают точность идентификации триггеров обострения ХОБЛ и имеют прогностическое значение. В BNP Multinational Study установлено, что в общей популяции взрослого населения, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку, из которых 25% имели в анамнезе ХОБЛ, уровень BNP 100 пг/мл имел чувствительность 93,1% и специфичность — 77,3% для диагностики сердечной недостаточности. Прогностическая ценность положительного результата составила 51,9%, прогностическая ценность отрицательного — 97,7%. Таким образом, авторы сделали вывод, что с помощью рутинного определения уровня BNP хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была *de novo* диагностирована у 20% больных с ХОБЛ [30]. Mueller, et al. также установили, что уровень BNP100 пг/мл имеет такую же предсказательную ценность для

определения ХСН у больных, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку с ХОБЛ, бронхиальной астмой и пневмонией в анамнезе. В этом исследовании уровень BNP >500 пг/мл считался надежным маркером ХСН, <100 пг/мл — исключал сердечную недостаточность, 100-500 пг/мл требует сопоставления с клинической картиной [31]. Таким образом, определение уровня BNP на начальных этапах оценки состояния больного может привести к оптимизации терапии, снижению частоты госпитализаций, уменьшению длительности госпитализации и снижению стоимости лечения [32, 33].

Аналогично, уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с обострением ХОБЛ и левожелудочковой недостаточностью был достоверно выше, чем у больных с обострением ХОБЛ, но без левожелудочковой недостаточности. Определили, что значение NT-proBNP 1000 пг/мл является пограничным для того, чтобы исключить или подтвердить наличие левожелудочковой недостаточности у больных с обострением ХОБЛ — чувствительность 94%, отношение правдоподобия для положительного результата составило 0,08 [34]. При этом уровень NT-proBNP >2,500 пг/мл авторы определили как наиболее надежный для достоверного подтверждения или исключения левожелудочковой недостаточности (предсказательная ценность положительного результата 5,16). Пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ и имеющие повышенный уровень NT-proBNP, ассоциированы с повышением отдаленной и 30-суточной смертности и увеличением продолжительности госпитализации — ОШ 9,0; 95% ДИ 31,2-26,2 [35]. Сравнивали BNP и NT-proBNP, выявили их одинаковое предсказательное значение в определении левожелудочковой систолической недостаточности, нежели чем диастолической дисфункции или недостаточности правого желудочка [36].

Но стоит отметить, что, несмотря на то, что BNP и NT-proBN являются достоверными маркерами сердечной недостаточности, они не позволяют дифференцировать право- или левожелудочковую недостаточность.

Повышенные уровни тропонина являются хорошо известными маркерами повреждения миокарда. Исходно, больные ХОБЛ стабильного течения имеют более высокие уровни высокочувствительного тропонина Т в сравнении с общей популяцией, при этом часто в отсутствие болей в груди, и ассоциированы с увеличением смертности. Повышение уровня сывороточного тропонина у больных с обострением ХОБЛ находится в прямой корреляции с увеличением отдаленной, 30-суточной и внутрисуточной смертности и увеличением длительности госпитализации [37]. Интересно отметить, что некоторые авторы отмечают, что повышение тропонина при обострении ХОБЛ ассоциировано с нейтрофилией, что, веро-

ятно, отражает системность воспаления и обусловленное этим повреждение миокарда [38].

В настоящее время потенциальные механизмы воздействия обострения ХОБЛ на течение и развитие ССЗ объясняются следующим образом. Выявлены определенные патогенетические связи между острым и хроническим повреждением легких, воспалением, острыми сосудистыми событиями и дисфункцией эндотелия [39]. ХОБЛ характеризуется развитием хронического воспаления в легочной ткани и выраженность этой воспалительной реакции коррелирует с тяжестью заболевания. Вероятность смертности от сердечно-сосудистых причин увеличивается со снижением ОФВ1, причем скорость падения ОФВ1 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, вторым по значимости после курения [40]. Медиаторы воспаления, образующиеся в легочной паренхиме, такие как активные формы кислорода, цитокины, хемокины, “распространяются” в системный кровоток, приводя к развитию ответной системной воспалительной реакции, характеризующейся активацией острофазовых показателей, циркуляцией воспалительных медиаторов, высвобождением лейкоцитов и тромбоцитов из костного мозга, активацией циркулирующих лейкоцитов периферической крови и дисфункцией сосудистого эндотелия. Все это приводит к прогрессированию атеросклероза и повышению риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий в популяции больных ХОБЛ. В нескольких исследованиях было показано, что интенсивность системного воспалительного ответа увеличивается во время обострения ХОБЛ, приводя к формированию осложненной атеросклеротической бляшки и образованию пристеночного тромба, результатом чего является развитие острых сердечно-сосудистых событий [41, 42].

Соответственно, возникает вопрос снижения повышенного риска развития и смертности от ССЗ среди больных ХОБЛ. В недавних экспериментальных исследованиях было показано, что как воспаление в легких, так и прогрессирование сосудистой дисфункции могут быть снижены с помощью статинов [43]. Можно предположить, что статины, обладая системным противовоспалительным эффектом, способны улучшить симптомы ХОБЛ, уменьшить интенсивность системного воспаления при обострении ХОБЛ и, соответственно, обеспечить кардиопротективный эффект. Требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния статинов на клинические исходы ХОБЛ [44]. Существуют достоверные доказательства снижения смертности от всех причин среди больных с обострением ХОБЛ при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и селективных β-адреноблокаторов.

Таким образом, ХОБЛ может быть рассмотрена как важный фактор риска развития сердечно-сосу-

дистой патологии и смертности от нее больных легкой и средней степени тяжести ХОБЛ, и эта взаимосвязь наиболее четко прослеживается среди лиц

<65 лет [2], что требует соответствующего мультидисциплинарного диагностического и лечебного подходов.

Литература

- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337-49.
- Sidney SM, Sorel CP, Quesenberry JR, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente medical careprogram. *Chest* 2005; 128(4): 2068-75.
- Cui H, Miao D-M, Wei Z-M, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9(1): 5-10.
- Macchia A, Moncalvo R JJ, Kleinert M, et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39(1): 51-8.
- Bursi F, Vassallo R, Weston SA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am Heart J* 2010; 160(1): 95-101.
- Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 3: 292-8.
- Angouras DC, Anagnostopoulos CE, Chamogeorgakis TP, et al. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 4: 1112-8.
- Ford ES, Wheaton AG, Mannino DM, et al. Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive airway functioning in the United States: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010. *Respiratory Research* 2012; 13: article 115.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11): 957-63.
- Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-8.
- Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 10: 849-53.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007; 62(5): 411-5.
- Brekke PH, Omland TP, Smith S, et al. Under diagnosis of myocardial infarction in COPD—Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; 102(9): 1243-7.
- Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136(2): 376-80.
- Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008; 29(1): 96-103.
- Corrales-Medina F, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(2): 83-92.
- Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2006; 13(3): 134-8.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(10): 601-10.
- Soteriades ES, Smith DL, Tsimenakis AJ, et al. Cardiovascular disease in US firefighters: a systematic review. *Cardiol Rev* 2011; 19(4): 202-15.
- Man SFP, van Eeden S, Sin DD. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. *Can J Cardiology* 2012; 6: 653-61.
- Theofilogiannakos EK, Anogeianaki A, Tsekoura P, et al. Arrhythmogenesis in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med* 2008; 9(1): 89-93.
- Malysh EY, Ovsyannikov ES, Semykina NM, et al. State of the autonomic nervous system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Vrach-aspirant* 2014; 2.1(63): 186-91. Russian (Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Семькина Н.М. и др. Состояние вегетативной нервной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Врч-аспирант 2014; 2.1(63): 186-91).
- Corbo GM, Inchingolo R, Sgueglia GA, et al. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease—a pilot study. *COPD* 2013; 10: 200-7.
- Chhabra L, Sareen P, Perli D, et al. Vertical P-wave axis: the electrocardiographic synonym for pulmonary emphysema and its severity. *Indian Heart J* 2012; 64(1): 40-2.
- Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10(1): 62-71.
- Warnier MJ, Rutten FH, Anthonius de B, et al. Resting Heart Rate Is a Risk Factor for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, but Not for Exacerbations or Pneumonia. *PLoS One* 2014; 9(8): e105152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144884/>
- Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11):1669-74.
- Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2012;106:1134-8.
- Caglar IM, Dasli T, Caglar TFN, et al. Evaluation of atrial conduction features with tissue doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101(8): 599-606.
- McCullough PA, Neyou A. Comprehensive Review of the Relative Clinical Utility of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Assays in Cardiovascular Disease. *Open Heart Failure J* 2009; 2: 6-17.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151(2): 471-7.
- Budnevsky AV, Ovsjannikov ES, Chernov AV. Prognostic value of biomarkers in assessing the effectiveness of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (review of the literature). *Molodoy uchenyj* 2014; 65(6): 284-7. Russian (Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Прогностическое значение биомаркеров в оценке эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). Молодой ученый 2014; 65(6): 284-7).
- Tribuntseva LV, Budnevsky AV. System analysis of the effectiveness of treatment of chronic obstructive pulmonary disease in general practice (family medicine). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2013; 1. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4536.pdf> Russian (Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Системный анализ эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике (семейной медицине). Вестник новых медицинских технологий 2013; 1. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4536.pdf>).
- Abrog F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 990-6.
- Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66(9): 764-8.
- Rutten FH, Cramer M-J M, Zuithof N PA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(6-7): 651-9.
- Hoiseith AD, Neukam A, Karlsson D, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66: 775-81.
- Brekke PH, Omland T, Holmdel SH, et al. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation — a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 2009; 9(1): art.35.
- Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 154-9.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224-38.
- Malysh EY, Drobysheva ES, Chernov AV. Chronic obstructive pulmonary disease and damage of the cardiovascular system. *Molodoy uchenyj* 2014; 64(5): 145-8. Russian (Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой ученый 2014; 64(5): 145-8).
- Miyata R, Hiraiwa K, Cheng JC, et al. Statins reduce ambient particulate matter-induced lung inflammation by promoting the clearance of particulate matter from lung tissues. *Chest* 2013; 143(2): 452-60.
- The effect of statins in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151306>

Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов

Кобякова О. С., Деев И. А., Лукашова А. М., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С.

ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Томск, Россия

В обзоре представлены результаты эпидемиологических и клинических исследований, свидетельствующие о высокой распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в студенческой популяции, их частом сочетании и потенцирующем негативном влиянии на состояние здоровья и академическую успеваемость учащихся. Результаты анализа литературных источников обосновывают перспективность дальнейших многолетних популяционных эпидемиологических исследований, трендов и возрастного трекинга основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов, с организацией эффективной межведомственной системы медико-социального

сопровождения обучающихся и разработкой дифференцированных превентивных технологий.

Ключевые слова: ХНИЗ, факторы риска, популяция студентов, профилактика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 74–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-74-80>

Поступила 28/12-2015

Принята к публикации 22/01-2016

The prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population

Kobyakova O. S., Deev I. A., Lukashova A. M., Starovoytova E. A., Kulikov E. S.

Siberian State Medical University (SSMU). Tomsk, Russia

The review focuses on the results of epidemiological and clinical trials, which witness high prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population, their common combination and potentiating negative impact on the health and academic success of students. The results of literature data analysis underlies an aim for further long-term population epidemiologic studies, trends and age tracking of the main risk factors for chronic non-

communicable diseases in student population, with properly organized interinstitutional system of medical-social follow-up of the studying and research for differentiated prevention technologies.

Key words: CNCD, risk factors, student population, prevention.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 74–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-74-80>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМТ — избыточная масса тела, НФА — низкая физическая активность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) на современном этапе обозначены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как приоритетная проблема общего здравоохранения. Основные группы ХНИЗ — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, хронические респираторные болезни и сахарный диабет (СД), которые в совокупности составляют 68% смертности населения (~38 млн человек в год), с ежегодными показателями преждевременной смертности на уровне 16 млн ~75% случаев смерти от ХНИЗ и 82% случаев преждевременной смерти приходится на страны с низким и средним уровнями доходов населения [1]. Эпидемия ХНИЗ приводит

к колоссальным экономическим потерям различных стран; по мнению экспертов Всемирного экономического форума (Женева, 2011), цена бездействия до 2030г может составить 47 трлн долларов США, что сопоставимо с 75% общемирового ВВП в расчетах 2010г. Глобальный ответ ВОЗ на эпидемию ХНИЗ основан на смене парадигмы общественного здравоохранения в сторону профилактики заболеваний и контроля факторов риска (ФР) их развития [2].

В формировании ХНИЗ имеют значение изменяемые поведенческие — курение, злоупотребление алкоголем, несбалансированное питание, низкая физическая активность (НФА), и метаболические/физиологические — избыточная масса тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), дислип-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (962) 776-60-09

e-mail: lukashovaam@gmail.com

[Кобякова О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС, ректор, Деев И. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по развитию — первый проректор, Лукашова А. М.* — зам. главного врача по организационно-методической работе клиник, Старовойтова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС, Куликов Е. С. — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС, начальник научного управления].

протеинемия, гипергликемия, ФР. Одним из важнейших стратегических способов борьбы с бременем ХНИЗ является комплекс мероприятий, ориентированных на коррекцию модифицируемых ФР и популяризацию здорового образа жизни. К настоящему времени накоплены данные о масштабе распространенности поведенческих ФР во взрослой популяции: исследование EURIKA (European Research Coordination Agency), 2009-2010гг) [3], когда они уже трансформировались в метаболические, и это лежит в основе недостаточной результативности превентивных проектов. Для планирования и эффективной реализации профилактических программ целесообразен мониторинг распространения наиболее значимых ФР в молодежной популяции, когда поведенческие стереотипы еще начинают формироваться и носят неустойчивый характер.

Особой медико-социальной группой повышенного риска в контексте нарушений в состоянии здоровья является учащаяся молодежь. Условия труда и образ жизни студентов характеризуются напряженным ритмом обучения, интенсивной психоэмоциональной и интеллектуальной нагрузкой, необходимостью адаптации к новым условиям обучения и проживания и формированию межличностных отношений за пределами семьи, значительными нарушениями режима дня, проявляющимися в недосыпании и низкой физической активности (НФА), изменениями питания, нерациональным использованием свободного времени, увлечением гаджетами, широким распространением таких вредных привычек как курение, употребление спиртных напитков, наркомания/токсикомания, при стабильно низких уровнях профилактических знаний и медицинской активности [4].

Комплексному изучению распространенности основных ФР ХНИЗ в студенческой популяции и их значимости в формировании показателей психологического и соматического здоровья посвящено весьма ограниченное количество работ.

Распространенность поведенческих ФР ХНИЗ в популяции студентов

Табакокурение. Курение является ФР нарушения здоровья человека, ведущим к развитию различных заболеваний, и как следствие, — повышению смертности населения от никотинозависимых болезней. Согласно данным ВОЗ, ежегодно из-за употребления табака умирает >5 млн человек, и при сохранении нынешних тенденций количество ежегодных случаев смерти к 2030г может превысить 8 млн. В структуре смертности, обусловленной курением, лидирует смертность от ССЗ (n=1,69 млн), онкологических заболеваний (n=1,47 млн) и обструктивной болезни легких (n=1 млн) [2].

Распространенность табакокурения в популяции студенческой молодежи в США, по данным

Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), — 9% [5], а в большинстве стран Европы и Юго-Восточной Азии варьирует на уровне 20-40% [6, 7]. В России, согласно результатам исследований последних лет, в среде студентов курильщики составляют 15-75% от общего числа учащихся [8].

Особое беспокойство вызывает широкая распространенность курения в популяции студентов, получающих медицинское образование, т.к. медицинские работники рассматриваются как “модельная группа” для остального населения в контексте здорового образа жизни, и понимание значимости негативных последствий поведенческих ФР должно формироваться еще со студенческой скамьи. Результаты всемирного опроса студентов, обучающихся медицинским специальностям [9], свидетельствуют о никотиновой зависимости у 31% анкетированных. Распространенность табакокурения в популяции студентов медицинских вузов Европейского Союза аналогична таковой в общей популяции студентов: от 14% в Польше и Франции [10] до 38% в Греции [11]. В Азиатском регионе показатели несколько ниже — 3,5-22% [12]. В работе [13] приведены данные о меньшей распространенности курения среди сирийских студентов-медиков в сравнении со студентами немедицинских специальностей — 14,5% vs 27,8%. Уровень распространенности табакокурения в когорте студентов российских медицинских вузов близок к европейскому и варьирует в различных регионах от 17,7% до 42% [14].

Результаты анализа курительного статуса в студенческой аудитории демонстрируют следующие его особенности вне зависимости от национального компонента: средний возраст начала курения — 13-15 лет, преобладание “умеренных” курильщиков, потребляющих от 10 до 20 сигарет в сут., и высокая распространенность табакокурения среди девушек (до 31%) [15]. Основной тип курительного поведения — это снятие напряжения, также имеют значение статус курильщика у родственников, влияние сверстников, любопытство, имидж независимости и мужественности [16].

Установлена негативная динамика уровня курения за период обучения в вузе, с увеличением ежедневного употребления сигарет и их количества; сообщают о том, что на 1 курсе курят 5%, а на последнем — 21% учащихся [6]. По данным социологических опросов, 10-20% участников хотели бы бросить курить, более половины пытались бросить курить в связи с появлением проблем со здоровьем, у большинства — позитивное отношение к антитабачной кампании [12].

Результаты исследований демонстрируют взаимосвязь курения у студентов с НФА, особенно у заядлых курильщиков, развитием депрессии, частыми респираторными инфекциями и обструк-

тивными изменениями спирометрического статуса [11, 17].

На волне кампаний против курения сигарет в современных условиях ученые отмечают рост потребления альтернативных курительных продуктов среди студентов, в частности кальянных смесей. В последние десятилетия использование кальяна активно практикуется не только в регионе Ближнего Востока, но и в различных странах Америки и Европы. К настоящему времени накоплено достаточно клинических доказательств ошибочности мнений о безобидности кальянокурения. В обзорной статье [18] обобщены данные различных исследователей о негативных эффектах кальянного дыма. Приведен перечень заболеваний и состояний, которые могут быть связаны с курением кальяна — возникновение зависимости, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования легких, ротовой полости, пищевода и предстательной железы, вероятность формирования кардиоваскулярной патологии, реализация микробиологического риска и инфекционные процессы, патология беременности и аномалии развития плода, риск респираторной патологии у пассивных курильщиков. Статистические сведения о распространенности кальянокурения в студенческой аудитории очень скудные. В публикации [19] представлены данные, полученные в проспективных многолетних исследованиях в различных странах мира: курят кальян с определенной степенью регулярности 30,6% студентов в США, 38% — в Великобритании, 18,7% — в Пакистане, 39,7% — на Украине и 52,3% — в России (на примере Казани).

Злоупотребление алкоголем. В соответствии с документом ВОЗ “Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020гг” (2013), алкоголь является третьим в мире ведущим ФР заболеваний и преждевременной смертности. Потребление алкоголя ежегодно приводит к 2,5–3,3 млн случаев смерти, более половины которых обусловлены ХНИЗ [2].

Злоупотребление алкоголем и связанные с ним заболевания считают одной из наиболее серьезных медицинских проблем современного студенчества. Отмечены высокая распространенность употребления спиртных напитков в среде студентов в странах Южной и Центральной Америки — 70–77% [20], более низкие показатели в Европейских странах — 35–58% [21] и относительно благополучные параметры в странах Азиатского региона — 15% [22]. По материалам российских исследований в различных регионах, алкогольные напитки регулярно употребляют от 50% до 95% студентов [23].

Многочисленные исследования доказывают существование особенностей студенческой популяции в отношении алкогольного аспекта: возможная

“нерациональность” решения о потреблении алкоголя, существенное влияние психологических факторов и факторов социализации, которые определяют выбор, и отличная от взрослых модель потребления — нерегулярный характер, больший единовременный объем потребления, преобладание слабоалкогольных напитков и др. Первое ранговое место в структуре употребляемых напитков занимает пиво, далее следуют крепкие алкогольные напитки у юношей, сухие вина, шампанское и слабоалкогольные коктейли у девушек. Настораживает, что более половины студентов употребляют алкогольные напитки с периодичностью несколько раз в мес., а 25–30% — несколько раз в нед. Многие авторы отмечают негативные тенденции к увеличению систематичности и феминизации потребления алкоголя в процессе обучения в вузе [24].

Основными предикторами высокого риска развития алкоголизма являются личностные характеристики: импульсивность, высокий уровень агрессии, депрессия, проблемы в семье и общении с лицами противоположного пола, недостаточные знания о последствиях злоупотребления алкоголем и табакокурения [25]. Употребление спиртных напитков оценивается многими студентами как важный коммуникативный фактор.

В различных работах продемонстрировано формирование начальных признаков алкогольных проблем у студентов, даже при редком употреблении спиртных напитков — снижение концентрации внимания, более низкие умственная работоспособность и академическая успеваемость, тревожность и симптомы депрессии [26]. В исследованиях [27] представлены ассоциативные связи между злоупотреблением алкоголем, сексуальной агрессией и рискованным сексуальным поведением у обучающихся мужского пола. Польские ученые сообщают о том, что 25% студентов, регулярно употребляющих спиртные напитки, становятся участниками дорожно-транспортных происшествий [28].

Несбалансированное питание. По данным ВОЗ, ~1,7 млн ежегодных случаев смерти от ССЗ связано с несбалансированным питанием, а именно с чрезмерным потреблением соли/натрия и транс-жирных кислот [1].

Результаты исследований зарубежных и отечественных авторов относительно питания студентов свидетельствуют о его несоответствии физиологическим требованиям. Определены следующие признаки нерационального питания студенческой молодежи: несоблюдение режима питания — нерегулярные и хаотичные приемы пищи с длительными перерывами и последующей массивной пищевой нагрузкой в вечернее время, быстрая еда с недостаточным пережевыванием пищи, систематическое переедание, еда всухомятку; отклонения в химическом составе и энергетической ценности

рационов питания от гигиенических нормативов — дефицит животного белка, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, различных витаминов и минеральных веществ, избыточная калорийность пищи с преобладанием жиров и легкоусвояемых углеводов [29]. В работе Allam AR, et al. [30] представлены данные о низких процентах соблюдения рекомендуемой суточной нормы пищевых волокон (8,5%), витамина D (14,2%), калия (31,3%), цинка (40,7%), магния (24,5%) и кальция (47%) в рационе студентов в Саудовской Аравии. Согласно данным [31], в рационах питания студентов Северного государственного медицинского университета выявлены пониженные проценты удовлетворения суточной потребности в белке (80%) и углеводах (58%), снижение содержания кальция и витаминов А, Е, С, В₁, В₂ и В₃ на >15% от должного значения, недостаточный уровень распространения ежедневного потребления фруктов (60%), овощей (87%), круп (53%), молочной и кисломолочной продукции (36%), мяса (30%) и редкий — рыбы. Беспokoит рост популярности у студентов продуктов питания быстрого приготовления и энергетических напитков [32].

К настоящему времени опубликованы доказательные данные о влиянии особенностей питания на алиментарный статус студентов и риск развития алиментарно-зависимой патологии — патологических изменений массы тела, заболеваний желудочно-кишечного тракта, железодефицитной анемии, функциональных неврологических расстройств и АГ [30].

НФА. Согласно данным ВОЗ, ~3,2 млн ежегодных случаев смерти могут быть связаны с НФА [1]. Физическая инертность является ФР развития ССЗ, СД 2 типа, ожирения, рака толстого кишечника и молочной железы, остеопороза и депрессии, а также дезадаптационных реакций организма с формированием различных патологических процессов.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о НФА у 70% студентов европейских стран [33] и 50-60% обучающихся в университетах США и Канады [34]. В России в условиях дефицита двигательной активности живут >60% студентов. Каждый четвертый учащийся не готов к выполнению регулярных адекватных физических нагрузок, спортивные секции посещают, по данным различных авторов, от 5% до 29%, занимаются утренней гигиенической гимнастикой — от 3% до 23%, эпизодически <33% студентов. ФА более половины студентов ограничивается лишь обязательными занятиями по физическому воспитанию в вузе, регулируемые зачетами [35].

По данным многочисленных исследований, отношение большинства современных студентов к занятиям физической культурой и спортом пас-

сивно-положительное. При этом ~30% респондентов сообщают об отсутствии потребности к занятиям, а оптимальная физкультурно-спортивная активность (6 ч/нед.) имеет место только у 15% учащихся. Основными причинами недостаточных занятий физкультурой студенты считают дефицит свободного времени и энергии, лень и неорганизованность. Кроме того, имеют значение неэффективная организация физического воспитания в образовательном учреждении и финансовая недоступность спортивных клубов и тренажеров [36].

В современных публикациях, посвященных проблемам адаптации и состояния здоровья студентов, представлены сведения об ассоциации между адекватной ФА, академической успеваемостью, стрессоустойчивостью и отрицательной корреляции с частотой распространенности ИМТ/ожирения и употребления психоактивных веществ [37].

Таким образом, результаты исследований и систематических обзоров свидетельствуют о высокой распространенности поведенческих ФР в студенческой популяции на современном этапе и их значимости в формировании метаболических ФР и состояния здоровья учащихся.

Распространенность метаболических ФР ХНИЗ в популяции студентов

ИМТ/ожирение. По данным 2014г, >1,9 млрд взрослых людей в возрасте ≥18 лет имеют избыточный вес, из этого числа >600 млн человек страдают от ожирения [1]. Распространенность ожирения увеличивается во всем мире, особенно в развитых странах северного полушария, таких как США и Канада, и в большинстве стран Европы. ИМТ/ожирение ассоциированы с высоким риском развития ССЗ, СД 2 типа, рака ободочной кишки, молочных желез и эндометрия, почечной недостаточности, приводящих к инвалидизации и ранней смертности, а также способствуют нарушению репродуктивной функции у женщин и мужчин. Ожирение в молодом возрасте создает серьезный риск его прогрессирования во взрослом периоде жизни и предпосылки крупномасштабной эпидемии ожирения в течение ближайших нескольких десятилетий.

Распространенность ИМТ/ожирения в популяции студентов в европейских странах варьирует на уровне 10-33% [38]. Негативная тенденция эпидемиологического роста ожирения характерна и для развивающихся стран. Результаты перекрестных исследований антропометрических данных у 15746 студентов университетов из 22 регионов Африки, Азии, Южной и Центральной Америки свидетельствуют о достаточно высокой распространенности (22%) ИМТ/ожирения, с показателями 40-59% в отдельных азиатских странах [39]. По данным отечественных исследователей, ИМТ/ожирение имеют 9-32% студентов [40]. При этом авторы сообщают

о динамическом увеличении массы тела у половины студентов за период обучения в вузе и гендерных отличиях распространенности ожирения с преобладанием у юношей.

Обсуждается проблема роста абдоминального ожирения. У 11-25% студентов с нормальным индексом массы тела определены увеличенная окружность талии и проявления метаболического синдрома, преимущественно в виде инсулинорезистентности, реже — повышения артериального давления и дислипидемии [41].

Обозначены факторы, ассоциированные с ИМТ среди студентов: ожирение у родителей, гиподинамия и отсутствие занятий спортом, нарушения пищевого поведения, недостаточная продолжительность сна, злоупотребление алкоголем, курение и психоэмоциональная нестабильность [39].

АГ. По данным ВОЗ, общемировой показатель распространенности случаев повышенного артериального давления (АД) среди лиц ≥ 18 лет в 2014г составил 22%. Повышенное АД является, с точки зрения обусловленного числа случаев смерти, основным ФР формирования ХНИЗ в глобальных масштабах; с ним связано 18% случаев смерти в мире [1].

По данным зарубежных авторов, распространенность гипертензивных состояний (прегипертензия и АГ 1-2 ст.) в студенческой популяции варьирует в пределах 14-67%, с наиболее высокими показателями в странах Азии и Южной Америки [42, 43]. В России гипертензивные состояния регистрируют у 3,5-46% студентов [4]. В публикации [44] представлены результаты обследования 12783 студентов учебных заведений различного профиля г. Омска, показан достаточно высокий уровень распространения (11%) АГ: в 86,5% случаев — 1 ст.

В эпидемиологических и клинических исследованиях показаны более частое присутствие АГ у юношей и студентов старших курсов, взаимосвязь с другими ФР — курение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное употребление соли, ИМТ, НФА, недостаточная продолжительность сна, дислипидемия, и негативная динамика в период экзаменационного стресса, особенно у первокурсников [45].

Дислипидемия. Дислипидемия является ведущим фактором атерогенеза, и вносит наиболее весомый вклад в риск развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и их осложнений [2].

По данным зарубежных и отечественных исследователей, изменения липидного профиля крови имеют место у 15-33% студентов [46, 47]; в структуре липидного дисбаланса регистрируются повышение уровней общего холестерина крови (10-16%), триглицеридов (3,5-23%) и холестерина липопротеинов низкой плотности (6-8%), снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности

(2,5-12%). Обозначены ассоциативные связи дислипидемии у студентов с ожирением, курением и НФА.

Гипергликемия. Глобальная распространенность СД в 2014г оценивается в 10% [2]. Развитию СД 2 типа предшествует период предиабета, с прогрессией от гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе до СД, более быстрой у молодежи в сравнении со взрослыми [48].

Исследования в области эпидемиологии углеводных нарушений в студенческой популяции немногочисленные. Опубликованы данные о распространенности предиабета у студентов в странах Азиатского региона в диапазоне 2,5-33%. Установлены корреляции нарушений регуляции глюкозы у студентов с ИМТ/абдоминальным ожирением и АГ [49].

Ограниченность информации о распространенности метаболических ФР в студенческой среде обусловлена, прежде всего, отсутствием мониторинга эпидемиологической ситуации по ХНИЗ в когорте учащихся высших учебных заведений как молодого, относительно здорового, контингента. Вместе с тем, в настоящее время обращает внимание актуализирование научных исследований в области проблемы состояния здоровья студентов и создания эффективной организационной модели профилактических мероприятий.

Заключение

Анализ публикаций зарубежных и отечественных ученых позволяет констатировать высокую распространенность ФР ХНИЗ в студенческой популяции, их нередкое сочетание и потенцирующее негативное влияние на состояние здоровья и академическую успеваемость учащихся.

Наибольший интерес в контексте профилактики ХНИЗ представляют модифицируемые ФР, и приоритетное значение имеет создание программ, ориентированных на формирование самосохранительного поведения студенческой молодежи. Результаты крупных контролируемых профилактических проектов, таких как CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention) и North Karelia Project, убедительно продемонстрировали, что активная пропаганда здорового образа жизни и адекватный контроль ФР приводят к снижению частоты новых случаев заболеваний и осложнений, а также смертей от них [50]. В этой связи необходимо создание на уровне образовательных организаций инновационной инфраструктуры — центров студенческого здоровья с широким спектром консультативных и информационно-оздоровительных мероприятий, направленных на развитие у учащихся здоровье-ориентированного мышления.

С позиции обоснования актуальности превентивных технологий перспективны многолетние популяционные исследования эпидемиологии,

трендов и возрастного трекинга основных факторов риска ХНИЗ в когорте студентов, с комплексным анализом их значимости в состоянии здоровья и качестве жизни обучающихся. Практическая компонента этих исследований — создание эффектив-

ной межведомственной системы медико-социального сопровождения студентов, с разработкой дифференцированных алгоритмов первичной профилактики ХНИЗ, основанных на стратификации индивидуального риска.

Литература

1. Newsletter of WHO No. 355 "Noninfectious diseases" 2015. Geneva: WHO 2015. Russian (Информационный бюллетень ВОЗ № 355 "Неинфекционные заболевания" 2015. Женева: ВОЗ 2015).
2. The report on a situation in the field of noninfectious diseases in the world "Achievement of nine global purposes on the BOTTOM, shared responsibility" 2014. Geneva: WHO 2014. Russian (Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире "Достижение девяти глобальных целей по НИЗ, общая ответственность" 2014. Женева: ВОЗ 2014).
3. Rodríguez-Artalejo F, Guallar E, Borghi C, et al. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA). *BMC Public Health* 2010; 10: 382-90.
4. Kardangusheva AM, Elgarova LV, Elgarov AA. Major factors of risk of chronic noninfectious diseases at students: prevalence and long-term tendencies. *Clinical medicine* 2013; 2: 25-8. Russian (Кардангушева А. М., Эльгарова Л. В., Эльгаров А. А. Основные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у студентов: распространенность и многолетние тенденции. *Клиническая медицина* 2013; 2: 25-8).
5. CDC. Cigarette Smoking Among Adults in the United States, 2005–2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63(47): 1108-12.
6. Yañez A, Leiva A, Gorreto L, et al. School, family and adolescent smoking. *Adicciones* 2013; 25(3): 253-9.
7. Almogbel Y, Abughosh SM, Almogbel FS, et al. Predictors of smoking among male college students in Saudi Arabia. *East Mediterr Health J.* 2013 Nov; 19(11): 909-14.
8. Danilova LK, Demko IV, Petrova MM, et al. Prevalence of tobacco smoking among students of higher educational institutions of Krasnoyarsk. *Siberian med rev.* 2014; 6: 64-6. Russian (Данилова Л. К., Демко И. В., Петрова М. М. и др. Распространенность табакокурения среди студентов высших учебных заведений г. Красноярск. *Сибирское медицинское обозрение* 2014; 6: 64-6).
9. Gualano MR, Siliquini R, Manzoli L, et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes, and tobacco cessation training among medical students: results of a pilot study of Global Health Professions Students Survey (GHPSS) in Italy. *Journal of Public Health* 2012; 20: 89-94.
10. Machowicz R, Ciecanska J, Zycinska K, et al. Medical students' aptitude toward smoking in Warsaw, Strasbourg and Teheran. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 755: 195-202.
11. Papathanasiou G, Papandreou M, Galanos A, et al. Smoking and physical activity interrelations in health science students. Is smoking associated with physical inactivity in young adults? *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53(1): 17-25.
12. Almutairi KM. Prevalence of tobacco use and exposure to environmental tobacco smoke among saudi medical students in Riyadh, Saudi Arabia. *J Community Health.* 2014; 39(4): 668-73.
13. Al-Kubaisy W, Abdullah NN, Al-Nuaimy H, et al. Epidemiological study on tobacco smoking among university students in Damascus, Syrian Arab Republic. *East Mediterr Health J.* 2012; 18(7): 723-7.
14. Vokhmintseva LV, Vanyunina VV, Yuzenas TP, et al. Gender distinctions of prevalence of tobacco smoking among students of the first three courses of Novosibirsk state medical university. *Bulletin* 2011. Publ 39: 56-60. Russian (Вохминцева Л. В., Ванюнина В. В., Юзенас Т. П. и др. Гендерные различия распространенности табакокурения среди студентов первых трех курсов Новосибирского государственного медицинского университета. *Бюллетень* 2011. Вып. 39: 56-60).
15. Bagchi NN, Ganguly S, Pal S, et al. A study on smoking and associated psychosocial factors among adolescent students in Kolkata, India. *Indian J Public Health.* 2014; 58(1): 50-3.
16. Mubeen SM, Morrow M, Barraclough S. Medical students' perspectives on gender and smoking: a mixed methodology investigation in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2011; 61(8): 773-8.
17. Fernández VH, Beligoy ME, Lima YV, et al. Smoking and spirometric values in third year medical students: cross-sectional study. *Medwave* 2015; 15(3): e6124.
18. Blachman-Braun R, Del Mazo-Rodríguez RL, López-Sámano G, et al. Hookah, is it really harmless? *Respiratory Medicine* 2014; 108: 661-7.
19. Andreyeva TI. Prevalence of smoking of a hookah among students in Russia and Ukraine is menacing. *Control over tobacco and public health in Eastern Europe* 2012. Publ. S1(2). Russian (Андреева Т. И. Распространенность курения кальяна среди студентов в России и Украине является угрожающей. *Контроль над табаком и общественное здоровье в Восточной Европе* 2012. Вып. S1(2)).
20. Fabelo JR, Iglesias S, Cabrera R, et al. Tobacco and alcohol consumption among health sciences students in Cuba and Mexico. *MEDICC Rev.* 2013; 15(4): 18-23.
21. Mantilla-Tolosa SC, Gómez-Conesa A, Hidalgo-Montesinos MD. Physical activity and tobacco and alcohol use in a group of university students. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2011; 13(5): 748-58.
22. Pengpid S, Peltzer K. Alcohol use and associated factors among adolescent students in Thailand. *West Indian Med J.* 2012 Dec; 61(9): 890-6.
23. Mikhaylova YuV, Abramov AYU, Tsybul'skaya IS, et al. Narcotization of children, teenagers and youth of Russia. *Social Aspects of Health of the Population* 2014; 3. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/572/30/lang.ru/>. Russian (Михайлова Ю. В., Абрамов А. Ю., Цыбульская И. С. и др. Наркотизация детей, подростков и молодежи России. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014; 3. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/572/30/lang.ru/>).
24. Ponomareva MS. Abuse of alcohol of young people as threat of national security of Russia. *National interests: priorities and safety* 2013; 7(196): 52-63. Russian (Пonomарева М. С. Злоупотребление алкоголем молодыми людьми как угроза национальной безопасности России. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность* 2013; 7(196): 52-63).
25. LaBrie JW, Kenney SR, Napper LE, et al. Impulsivity and Alcohol-Related Risk among College Students: Examining Urgency, Sensation Seeking and the Moderating Influence of Beliefs about Alcohol's Role in the College Experience. *Addict Behav.* 2014; 39(1): 1-15.
26. Welcome MO, Razvodovsky YE, Pereverzeva EV, et al. Cognitive functions and neuropsychological status of medical students with different attitudes to alcohol use: a study conducted at the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus. *Physiol Behav.* 2014; 10(128): 108-13.
27. Tuliao AP, McChargue D. Problematic alcohol use and sexual assault among male college students: The moderating and mediating roles of alcohol outcome expectancies. *Am J Addict.* 2014; 23(4): 321-8.
28. Suwała M. Alcohol and other psychoactive substances addiction risk assessment among chosen high school students test group. *Przegl Lek.* 2014; 71(11): 620-3.
29. Fominykh VN, Vostrilova OB, Gontova NG. Food as factor of formation of health. *Modern researches of social problems* 2012; 1(09):93-6. Russian (Фоминых В. Н., Вострилова О. Б., Гонтова Н. Г. Питание как фактор формирования здоровья. *Современные исследования социальных проблем.* 2012; 1(09): 93-6).
30. Allam AR, Taha IM, Al-Nozha OM, et al. Nutritional and health status of medical students at a university in Northwestern Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2012 Dec; 33(12): 1296-303.
31. Birkina IV, Antsiferova AA. Food as factor of prevention of chronic noninfectious diseases. *Bul of Northern state medical university* 2013; 1. Publ. XXX: 127-8. Russian (Биркина И. В., Анциферова А. А. Питание как фактор профилактики хронических неинфекционных заболеваний. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета* 2013; 1. Вып. XXX: 127-8).
32. Likus W, Milka D, Bajor G, et al. Dietary habits and physical activity in students from the Medical University of Silesia in Poland. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2013; 64(4): 317-24.
33. Bergier J, Kapka-Skrzypczak L, Biliński P, et al. Physical activity of Polish adolescents and young adults according to IPAQ: a population based study. *Ann Agric Environ Med.* 2012; 19(1): 109-15.
34. Millward H, Spinney JE, Scott D. Durations and domains of daily aerobic activity: evidence from the 2010 Canadian time-use survey. *J Phys Act Health* 2014; 11(5): 895-902.
35. Gorelov AA, Lotonenko AV, Rumba OG. About deficiency of physical activity, its consequences and ways of completion at student's youth of Russia. *Euroasian forum: sci J.* 2010; 1(2): 167-80. Russian (Горелов А. А., Лотоненко А. В., Румба О. Г. О дефиците двигательной активности, его последствиях и путях восполнения у студенческой молодежи России. *Евразийский форум: научный журнал* 2010; 1(2): 167-80).
36. Rodríguez F, Palma X, Romo A, et al. Eating habits, physical activity and socioeconomic level in university students of Chile. *Nutr Hosp.* 2013; 28(2): 447-55.
37. Zaccagni L, Barbieri D, Gualdi-Russo E, et al. Body composition and physical activity in Italian university students. *Journal of Translational Medicine* 2014; 12: 120-9.
38. Cutillas AB, Herrero E, de San Eustaquio A, et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity, energy intake and dietary calorific profile in university students from the region of Murcia (Spain). *Nutr Hosp.* 2013; 28(3): 683-9.
39. Peltzer K, Pengpid S, Alafia Samuels T, et al. Prevalence of Overweight/Obesity and Its Associated Factors among University Students from 22 Countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014; 11: 7425-41.

40. Kretova IG, Shiryayeva OI, Belyaeva OV. Somatometric indicators of physical development of young men and girls of 16-22 years of Samara: regional features. Basic researches. 2014; 8 (p. 5): 1090-4. Russian (Кретова И.Г., Ширяева О.И., Беляева О.В. Соматометрические показатели физического развития юношей и девушек 16-22 лет г. Самара: региональные особенности. Фундаментальные исследования 2014; 8 (ч. 5): 1090-4).
41. Placzowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, et al. Incidence of complex metabolic disorders among young people — preliminary report. Pol Merkur Lekarski 2014 Nov; 37(221): 269-73.
42. Patnaik A, Choudhury KC. Assessment of risk factors associated with hypertension among undergraduate medical students in a medical college in Odisha. Adv Biomed Res 2015; 11(4): 38.
43. Campagnoli T, Gonzalez L, Santa Cruz FJ. Salt intake and blood pressure in the University of Asuncion-Paraguay youths: a preliminary study. Bras Nefrol. 2012; 34(4): 361-8.
44. Shupina MI, Turchaninov DV. Rasprostranennost of arterial hypertension and cardiovascular risk factors at persons of young age. Siberian med J. 2011; 26 (3). Publ. 2: 152-6. Russian (Шупина М.И., Турчанинов Д.В. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста. Сибирский медицинский журнал 2011; 26 (3). Вып. 2: 152-6).
45. Tadesse T, Alemu H. Hypertension and associated factors among university students in Gondar, Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Public Health 2014; 14: 937.
46. de Freitas RW, de Araújo MF, Lima AC, et al. Study of lipid profile in a population of university students. Rev Lat Am Enfermagem. 2013; 21(5): 1151-8.
47. Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Rasprostranennost of major factors of risk of chronic noninfectious diseases and their interrelation with function indicators an endoteliya and metabolic violations among student's youth. Modern problems of science and education. 2014; 3. <http://www.science-education.ru/117-13797>. Russian (Гаврилова Е.С., Яшина Л.М., Яшин Д.А. Распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их взаимосвязь с показателями функции эндотелия и метаболическими нарушениями среди студенческой молодежи. Современные проблемы науки и образования. 2014; 3. <http://www.science-education.ru/117-13797>).
48. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet 2007; 369 (9575): 1823-31.
49. Midha T, Krishna V, Shukla R, et al. Correlation between hypertension and hyperglycemia among young adults in India. World J Clin Cases. 2015; 3(2): 171-9.
50. Puska P. (Ed.) Northern Karelia project: from Northern Karelia to the project of national scale. Helsinki: Publishing house of Helsinki university 2011; 304 p. Russian (Пуска П. (Ред.) Проект "Северная Карелия": от Северной Карелии до проекта национального масштаба. Хельсинки: Изд-во университета Хельсинки 2011; 304 с).

Финансово-административные вопросы по проведению VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс".

127106, Москва, Гостиничный проезд, д. 6, корп. 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО "Сбербанк России" г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице-президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

Эл. почта: mmamedov@mail.ru, тел. 8 926 228 3309

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе в VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и научных материалов конференции без оплаты.

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com

Свидетельство с кредитными часами

Всем зарегистрированным участникам конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 года № 837).

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах (www.booking.com/Грозный).

Адрес Оргкомитета: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 **Мамедов Мехман Ниязиевич**, д.м.н., профессор.

Тел.: 8926 228 3309, 8 (499) 5536903 Эл. почта: mmamedov@mail.ru Минздрав Чеченская Республики, город Грозный, ул. Чехова, дом 4.

Сайдаев Хасан, тел: 89298875842, эл. почта: khassan1@mail.ru **Саралапов Асхаб**, тел: 8928 7825021, эл. почта: zd-miac@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

г. Грозный, 25-26 октября 2016г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 октября 2016 г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к **Корнеевой Марине Николаевне** (Москва), тел: 89639906006, эл. почта: marikmel@yandex.ru или к **Саралапову Асхабу** (Грозный), тел: 8928 7825021, эл. почта: zd-miac@mail.ru.

Первая российская премия за достижения в области борьбы с инсультом “*Время Жить!*” объявила своих лауреатов

10 июня 2016 года в Москве в рамках VIII Международного конгресса “*Нейрореабилитация 2016*” состоялась Церемония вручения *Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом “Время Жить!”*. Цель премии — признание заслуг и достижений государственных деятелей, руководителей медицинских учреждений, отдельных медицинских специалистов и коллективов в области борьбы с инсультом.

Еще несколько лет назад только 8% перенесших инсульт россиян возвращались к прежней жизни и профессиональной деятельности в полном объеме, а остальные же получали различные степени инвалидности. Благодаря Федеральной программе по снижению смертности от сосудистых заболеваний ситуация изменилась. В прошлом году доля пациентов с хорошим функциональным восстановлением составила 60% от числа больных, перенесших инсульт и прошедших лечение в стационаре.

Успех в борьбе с инсультом складывается из просвещения населения о симптомах инсульта, своевременной квалифицированной помощи и обязательной постинсультной реабилитации. Необходимо понимать, что знание симптомов инсульта, и, как следствие, немедленная госпитализация, способны сохранить тысячи жизней и снизить показатели инвалидизации людей трудоспособного возраста. Федеральный социально-образовательный проект “*Стоп-инсульт*” ставит перед собой цель объединить усилия профессионалов, представителей государственной власти и общества в борьбе с этим заболеванием. Его инициаторами стали Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) и Союз реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Важнейшим направлением проекта “*Стоп-инсульт*” является учреждение *Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом “Время жить!”*, церемония вручения которой состоялась 10 июня 2016 г. Ее целью стало признание заслуг как отдельных регионов, так и достижений государственных деятелей, руководителей медицинских учреждений, отдельных медицинских специалистов и коллективов в области борьбы с инсультом.

Вероника Скворцова, Министр здравоохранения Российской Федерации: “*Накануне дня медицинского работника хочу искренне поблагодарить не только номинантов и лауреатов премии “Время Жить!”, но и всех представителей этой благородной профессии*

за плодотворный, созидательный труд, за преданность своему делу, и за те впечатляющие результаты, которых вы добились. Ваши уникальные знания, открытия, опыт, ваша ежедневная кропотливая работа — это важный, вклад в укрепление и процветание страны”.

Премия будет содействовать развитию экспериментальных и прикладных научных исследований в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний и подчеркнет успехи в реализации государственных и общественных программ и проектов, направленных на профилактику и борьбу с инсультом.

Людмила Стаховская, Первый вице-президент НАБИ, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова” Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор: “*Я уверена, что вручение Премии “Время жить!” вызовет положительный резонанс в медицинском сообществе. Она позволяет отметить успехи регионального здравоохранения — как регионов в целом, так и отдельных врачей, больниц и медицинских бригад”.*

Награды вручали представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственной Думы, Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом и Союза реабилитологов России. В церемонии участвовали зарубежные ученые и врачи, чьи успехи в области борьбы с инсультом признаны мировым медицинским сообществом.

В этом году субъектом Российской Федерации, в котором наилучшим образом реализуется программа по снижению смертности от инсульта, была названа **Республика Мордовия**. В номинации “*Лучшее первичное сосудистое отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК)*” была отмечена **ГБУЗ Ленинградской области “Всеволожская клиническая межрайонная больница”**, **БУЗ Воронежской области “Воронежская областная клиническая больница №1”** определена как лучший региональный сосудистый центр. **МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи** победила в номинации “*Лучшее отделение для лечения больных с ОНМК по внедрению эффективных технологий ведения больных с инсультом*”. Так же, впервые благодарностью за стремление к возвращению к жизни был отмечен пациент Капустин Владимир Германович.

Николай Шамалов, ответственный секретарь НАБИ, Главный внештатный невролог г. Москвы,

Главный внештатный специалист по медицинской реабилитации ЦФО, заведующий отделением НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор: *“Наилучшие результаты лечения достигаются только тогда, когда в оказании медицинской помощи существует своевременность и преемственность. Именно так построена работа мультидисциплинарных бригад, отделений и медицинских центров, которые сегодня получили премию “Время Жить!”. Современные медицинские технологии, которые они используют в своей работе, позволяют улучшить качество жизни больных, перенесших инсульт”*.

Лауреатами премии за личный вклад в дело борьбы с инсультом стали академик РАМН, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Гусев Евгений Иванович (г. Москва), почетный профессор неврологии университета Хельсинки Маркку Касте (Хельсинки, Финляндия), заведующая неврологическим отделением Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицины Кузьмина Земфира Макаровна (Республика Саха (Якутия)) и доктор психологических наук, профессор, действительный член Российской академии образования, научный руководитель Центра патологии речи и нейрореабилитации департамента здравоохранения г. Москвы Шкловский Виктор Маркович (г. Москва).

Лучшей медицинской организацией 1-го этапа медицинской реабилитации была названа мультидис-

циплинарная команда СПб ГБУЗ “Городская больница №26”. Лучшей медицинской организацией 2-го этапа медицинской реабилитации стала мультидисциплинарная команда Свердловской областной клинической больницы №1. Звание лучшей медицинской организацией 3-го этапа медицинской реабилитации завоевала мультидисциплинарная команда ООО “Институт мозга”. Все они являются участниками пилотного проекта “Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации” по профилю “неврология”.

В номинации “Лучший регион Российской Федерации по медицинской реабилитации пациентов с инсультом” победили Свердловская область и город Санкт-Петербург.

Галина Иванова, Председатель Президиума общероссийской общественной организации “Союз реабилитологов России”, Главный внештатный специалист Минздрава РФ по медицинской реабилитации, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПиИ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор: *“Пилотный проект по развитию системы медицинской реабилитации, который проходит в ряде регионов России, показал эффективность нового подхода к оказанию помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. Одной из составляющих этого подхода является реализация мультидисциплинарными бригадами проблемно-ориентированного подхода к каждому пациенту”*.

“Стоп-Инсульт” — Федеральный социально-образовательный проект, инициаторами которого являются Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) и Союз реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Цель проекта — проведение на федеральном уровне масштабной информационно-просветительской кампании по борьбе с инсультом среди широкой аудитории, объединение усилий медицинского сообщества, представителей государственной власти и жителей в борьбе с этим заболеванием. Официальный сайт проекта — www.stop-insult.ru.

Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) — некоммерческая организация, объединяющая на добровольных началах предприятия, организации, учреждения и иные юридические лица, занимающиеся научно-исследовательской и практической деятельностью в области диагностики, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения. НАБИ ставит перед собой цель содействовать развитию научных исследований в этой сфере, повышать качество медицинской и социальной помощи больным, осуществление просветительской работы среди населения.

“Союз реабилитологов России” — общероссийская общественная организация, которая призвана содействовать развитию мультидисциплинарной медицинской реабилитологии. Основными направлениями деятельности Союза реабилитологов России является объединение врачей и медсестер, педагогов-логопедов, психологов, специалистов в области физической культуры и спорта, представителей служб социальной защиты, пациентов и их родственников, волонтерские организации для скоординированных взаимодействий по улучшению качества жизни российских граждан с ограничениями жизнедеятельности; участие в создании эффективной структурированной системы медицинской реабилитации, выполняемой на всех этапах оказания помощи пациенту во всех регионах Российской Федерации; участие в разработке нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в области медицинской реабилитации; формирование экспертного сообщества в области медицинской реабилитации; проведение экспертизы качества оказания помощи по медицинской реабилитации в различных клинических областях и пр.

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэция Полиграф



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



Том. 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014

Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014

Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014

Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



Том. 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015

Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST 2015

Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015

Лечение инфекционного эндокардита 2015

Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

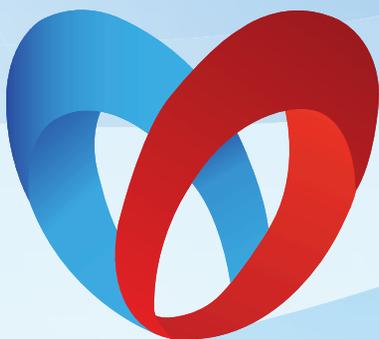
- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).

Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данному изданию Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.rosocardio.ru> в разделе Издательство.



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**



**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru

