ISSN 1728-8800

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Журналу — 15 лет!

ГНИЦ профилактической медицины

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала
www.roscardio.ru

№ 2, 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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) 2,803
импакт-фактор (2014) 1,053

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: *www.roscardio.ru*

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

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

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

Зарубежная подписка (International subscription):
"MK-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 2'2016 / Vol.15 2'2016

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
Вёрткин А. Л. (Москва)

Редакционная коллегия
Бойцов С. А. (Москва)
Британов А. Н. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Галявич А. С. (Казань)
Глезер М. Г. (Москва)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Драпкина О. М. (Москва)
Задионченко В. С. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Кухарчук В. В. (Москва)
Мамедов М. Н. (Москва)
Мартынов А. И. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Подзолков В. И. (Москва)
Поздняков Ю. М. (Жуковский)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Тюрин В. П. (Москва)
Фишман Б. Б. (Великий Новгород)
Чазова И. Е. (Москва)
Шальнова С. А. (Москва)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)
Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)
Габинский В. Л. (Атланта, США)
Чумбуридзе В. Б. (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.roscardio.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
Vertkin A. L. (Moscow)

Editorial board
Boytsov S. A. (Moscow)
Britov A. N. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Weber V. R. (Velikiy Novgorod)
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)
Simonova G. I. (Novosibirsk)
Tyurin V. P. (Moscow)
Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)
Chazova I. E. (Moscow)
Shalnova S. A. (Moscow)
Shljahto E. V. (St-Petersburg)
Batyraliev T. A. (Gaziantep, Turkey)
Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)
Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)
Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor
Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors
Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader
Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator
Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu. (Moscow),
Ivanova A. E. (Moscow)

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

Содержание

Консенсус российских экспертов

Комитет по подготовке текста: Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э., Орлова Я. А., Сумин А. Н.
Комитет экспертов: Баранов А. А., Бойцов С. А., Галявич А. С., Кобалава Ж. Д., Кожевникова О. В., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Новикова Д. С., Оганов Р. Г., Рогоза А. Н., Ротарь О. П., Сергацкая Н. В., Скибицкий В. В.
Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике — 4

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

Скибицкий В. В., Скибицкая С. В., Фендрикова А. В., Породенко Н. В.
Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при использовании комбинированной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе с различными типами ожирения — 20

Тепоян И. Л., Небиеридзе Д. В., Скрипникова И. А., Сафарян А. С., Новиков В. Е., Мурашко Л. М., Выгодин В. А.
Оценка плейотропных эффектов небиволола: влияние на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертонией — 26

Ишемическая болезнь сердца

Клестер Е. Б., Иванов О. А., Буднев Д. С., Елыкомов В. А.
Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект — 32

Хроническая сердечная недостаточность

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Винникова А. А.
Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа — 38

Дадашова Г. М.
Гендерные и возрастные особенности клинического статуса, структурно-функциональных параметров сердца, их взаимосвязь с психоэмоциональным состоянием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда — 45

Атеросклероз

Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н., Абирова Э. С., Новиков В. Е., Мурашко Л. М., Шарашкина Н. В., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А.
Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе — 51

Contents

Consensus of Russian experts

Authors/Task Force Members: Vasyuk Yu. A., Ivanova S. V., Shkolnik E. L., Kotovskaya Yu. V., Milyagin V. A., Oleynikov V. E., Orlova Ya. A., Sumin A. N.
Expert Committee: Baranov A. A., Boytsov S. A., Galyavich A. S., Kobalava Zh. D., Kozhevnikova O. V., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Novikova D. S., Oganov R. G., Rogoza A. N., Rotar O. P., Sergatskaya N. V., Skibitsky V. V.
Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice — 4

Original articles

Arterial hypertension

Skibitsky V. V., Skibitskaya S. V., Fendrikova A. V., Porodenko N. V.
Dynamics of the main parameters of structure-functional condition of the left ventricle myocardium in usage of combination antihypertension therapy for postmenopausal women with different obesity patterns — 20

Tepojan I. L., Nebieridze D. V., Skripnikova I. A., Safarjan A. S., Novikov V. E., Murashko L. M., Vygodin V. A.
Assessment of pleiotropic effects of nebivolol: influence on microcirculation parameters and bone tissue in postmenopausal women with mild arterial hypertension — 26

Ischemic heart disease

Klester E. B., Ivanov O. A., Budnev D. S., Elykomov V. A.
Prevalence of comorbidities and their influence on complications and outcomes of coronary bypass surgery for coronary heart disease in gender perspective — 32

Chronic heart failure

Stacenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N., Vinnikova A. A.
Endothelium protecting properties of taurin in chronic heart failure with type 2 diabetes — 38

Dadashova G. M.
Gender and age specifics of clinical status, structure-functional parameters of the heart, and their relationship with psychoemotional state of patients with chronic heart failure after myocardial infarction — 45

Atherosclerosis

Alikhanova N. A., Skripnikova I. A., Tkacheva O. N., Abirova E. S., Novikov V. E., Murashko L. M., Sharashkina N. V., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A.
Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women — 51

Эндотелиальная дисфункция

Горшков А. Ю., Гуманова Н. Г., Бойцов С. А. 57
Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска

Метаболический синдром

Джишамбаев Э. Д., Аманалиева Н. О., Усупбаева Д. А., Сулайманова С. К. 63
Эхокардиографическая оценка сердца у больных с метаболическим синдромом, осложненным нарушениями сердечного ритма

Мнение по проблеме

Верткин А. Л. 69
Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза

Александров А. А., Розанов В. Б., Зволинская Е. Ю., Пугоева Х. С. 79
Действительно ли нужна профилактика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с детства? Что показывают проспективные исследования

Обзоры

Козиолова Н. А., Суровцева М. В. 83
Подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца

Имаева А. Э., Туаева Е. М., Шальнова С. А. Киселева Н. В. 93
Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста

Endothelial dysfunction

Gorshkov A. Yu., Gumanova N. G., Boytsov S. A. 57
Potential marker of endothelial dysfunction in patients with various grade of cardiovascular risk

Metabolic syndrome

Dzhishambaev E. D., Amanalieva N. O., Usulbaeva D. A., Sulaymanova S. K. 63
Echocardiographic assessment of the heart in metabolic syndrome complicated with hearth rhythm disorders

Opinion on a problem

Vertkin A. L. 69
Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain

Alexandrov A. A., Rozanov V. B., Zvolinskaya E. Yu., Pugoeva Kh. S. 79
Is cardiovascular risk factors prevention necessary from childhood? What do prospective studies show

Reviews

Koziolova N. A., Surovtseva M. V. 83
Approaches to anticoagulation therapy selection in patients with non-valvular atrial fibrillation and ischemic heart disease

Imaeva A. E., Tuaeva E. M., Shalnova S. A., Kiseleva N. V. 93
Coronary heart disease and risk factors in elderly population

Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике

Комитет по подготовке текста: Васюк Ю. А.[1], Иванова С. В.[1], Школьник Е. Л.[1], Котовская Ю. В.[2], Милягин В. А.[3], Олейников В. Э.[4], Орлова Я. А.[5], Сумин А. Н.[6]
Комитет экспертов: Баранов А. А.[7], Бойцов С. А.[8], Галявич А. С.[9], Кобалава Ж. Д.[2], Кожевникова О. В.[7], Конради А. О.[10], Лопатин Ю. М.[11], Мареев В. Ю.[5], Новикова Д. С.[12], Оганов Р. Г.[8], Рогоза А. Н.[13], Ротарь О. П.[10], Сергацкая Н. В.[4], Скибицкий В. В.[14]
[1]ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ. Москва; [2]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России. Москва; [3]ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ. Смоленск; [4]ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, Пенза; [5]ФГБОУ ВО МГУ имени М.В Ломоносова. Москва; [6]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово; [7]ФГАУ Научный центр здоровья детей МЗ РФ. Москва; [8]ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ. Москва; [9]ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ. Казань; [10]ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ. Санкт-Петербург; [11]ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Волгоград; [12]ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой. Москва; [13]Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Москва; [14]ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ. Краснодар, Россия

За последние годы было опубликовано множество исследований по определению жесткости артерий, доказана важность определения сосудистой жесткости как независимого прогностического показателя в совокупности со стандартными факторами сердечно-сосудистого риска. В представленном документе объединены и систематизированы имеющиеся клинические и научные данные зарубежных и российских исследований в этом направлении. Целью настоящей публикации является необходимость донести до читателя важность исследования жесткости артериальной стенки, наиболее распространенные и востребованные в клинической практике способы ее определения, информацию о состояниях, при которых следует оценивать сосудистую жесткость, существующие ограничения, а также вопросы, которые в настоящее время остаются нерешенными в этой области.

Ключевые слова: артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, центральное аортальное давление, индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс, пальце-плечевой индекс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 4–19
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

Поступила 02/02-2016
Принята к публикации 18/02-2016

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (916) 187-41-73
e-mail: svivanova@rambler.ru;
yvasyuk@yandex.ru

[Васюк Ю. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Иванова С. В.* — к.м.н., доцент кафедры, Школьник Е. Л. — д.м.н., профессор кафедры, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Милягин В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав.кафедрой терапии, Орлова Я. А. — д.м.н., заместитель директора по поликлинической работе Медицинского научно-образовательного центра, Сумин А. Н. — д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза, Баранов А. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, главный кардиолог Татарстана, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Кожевникова О. В. — к.м.н., зав. отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ, Мареев В. Ю. — д.м.н., профессор, консультант Медицинского научно-образовательного центра, Новикова Д. С. — д.м.н., зав. лабораторией ревмокардиологии, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, Рогоза А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Ротарь О. П. — к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Сергацкая Н. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии].

Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice

Authors/Task Force Members: Vasyuk Yu. A.[1], Ivanova S. V.[1], Shkolnik E. L.[1], Kotovskaya Yu. V.[2], Milyagin V. A.[3], Oleynikov V. E.[4], Orlova Ya. A.[5], Sumin A. N.[6]
Expert Committee: Baranov A. A.[7], Boytsov S. A.[8], Galyavich A. S.[9], Kobalava Zh. D.[2], Kozhevnikova O. V.[7], Konradi A. O.[10], Lopatin Yu. M.[11], Mareev V. Yu.[5], Novikova D. S.[12], Oganov R. G.[8], Rogoza A. N.[13], Rotar O. P.[10], Sergatskaya N. V.[4], Skibitsky V. V.[14]
[1]A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; [2]Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; [3]Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk; [4]Penza State University. Penza; [5]M. V. Lomonosov Moscow State University. Moscow; [6]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; [7]Scientific Center of Children Healthcare of the Ministry of Health. Moscow; [8]National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; [9]Kazan State Medical University of the Ministry of Health. Kazan; [10]Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health. Saint-Petersburg; [11]Volgograd State Medical University. Volgograd; [12]V. A. Nasonova Scientific-Research Institute of Rheumatology. Moscow; [13]Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of the Ministry of Health. Moscow; [14]Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

Recently, there was plenty studies published on the arterial stiffness assessment, and importance of this was proved as an independent prediction parameter, together with standard cardiovascular risk factors. In current document, we collect and structure the available clinical and scientific data from abroad and Russian studies. The aim of current publication is the need to bring a reader the importance of demanded in clinical practice ways of arterial wall stiffness assessment, information about conditions when it is important to the assessment, and available restrictions, as the issues remaining unresolved.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, cardiac-ankle vascular index, central aortal pressure, augmentation index, ankle-brachial index, digital-brachial index.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 4–19
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПАД — пульсовое артериальное давление, плСПВ — плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, ППИ — пальце-плечевой индекс, РА — ревматоидный артрит, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное аортальное давление, AIx — индекс аугментации, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, D — путь, пройденный волной, Δt — время запаздывания.

Введение

Основой борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) является выявление пациентов с высокой вероятностью их развития и последующее осуществление профилактических мероприятий. Стратификация риска ССО по системе SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation) и другим подобным шкалам не обеспечивает индивидуального подхода, т.к. реализация факторов риска в значительной степени зависит от их интенсивности, длительности воздействия и генетических особенностей человека. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска (ССР), которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни, и могут быть представлены в количественном выражении. Предполагается, что большинство факторов ССР реализует свое влияние на развитие ССО через воздействие на сосудистую стенку. В связи с этим маркеры субклинического поражения сосудов — кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) — привлекают особое внимание.

При стратификации риска пациентов и оценке эффективности профилактических вмешательств наиболее перспективными для использования в клинической практике являются простые экономичные неинвазивные методы. В этом аспекте особый интерес представляет определение артериальной жесткости, как интегрального показателя ССР [1]. В настоящем документе представлены наиболее востребованные на практике диагностические методы, особенности их клинического применения, детально обсуждаются методики по оценке скорости пульсовой волны (СПВ; м/с) и ее вариаций, такие как каротидно-феморальная СПВ (кфСПВ; м/с), CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс).

1. Патофизиологические основы определения сердечно-сосудистой жесткости

Артериальная система обладает двумя основными функциями: транспортной и демпфирующей [2]. Первая функция зависит от ширины просвета сосуда и сопротивления потоку крови. Нарушение транспортной функции проявляется при сужении сосуда в связи с его стенозом/окклюзией или спазмом. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка (ЛЖ), и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при нарушении растяжимости артериальной стенки и вызывает ряд патофизиологических явлений, уве-

личивающих риск ССО. Повышение систолического артериального давления (САД) происходит за счет того, что кинетическая энергия потока крови из ЛЖ в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся стенки аорты. При этом увеличивается постнагрузка на ЛЖ, что ведет к развитию его гипертрофии, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности. Артериальная жесткость независимо связана с повышенным риском развития сердечной недостаточности. Наиболее тесная взаимосвязь отмечена между артериальной жесткостью, формированием диастолической дисфункции и развитием диастолической сердечной недостаточности, в результате прямого воздействия аномально повышенной нагрузки на кардиомиоциты в процессе их сокращения и расслабления, и косвенно, вследствие гипертрофии ЛЖ. Уменьшение диастолической отдачи стенки аорты и смещение отраженной волны из диастолы в позднюю систолу приводит к снижению диастолического артериального давления (ДАД) и, как следствие, к уменьшению коронарной перфузии [3]. Повышение САД и пульсового артериального давления (ПАД) ускоряет повреждение артерий и ассоциируется с поражением органов-мишеней [4].

Аорта — главный сосуд, представляющий интерес для определения региональной артериальной жесткости [5-9]. Однако учитывая, что биомеханика артерий — процесс комплексный и сложный, а ее нарушение может приводить к серьезным последствиям, потенциальный интерес представляют все участки артериальной системы. Для каждого артериального сегмента характерна собственная степень вязкости и эластичности, а законы функционирования каждого отдельного сегмента не применимы ко всему артериальному руслу. Транспортную и демпфирующую (амортизирующую) функции аорты и ее основных ветвей, которые относят к артериям эластического типа, нельзя рассматривать отдельно друг от друга. Периферические артерии у здоровых людей обладают большей жесткостью, чем центральные артерии, и это явление приводит к повышению амплитуды давления в сосудах от сердца к периферии (амплификация пульсовой волны). К тому же, жесткость артерий среднего калибра модулируется сосудистым тонусом, который зависит как от функции эндотелия, так и от симпатической нервной [10, 11] и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [12]. Пытаясь создать модель артериального русла, исследователи учитывают, что в системе находятся участки, имеющие высокое сопротивление, в которых происходит отражение пульсовых волн. Отраженные волны наслаиваются на проходящую антероградную пульсовую волну, и увеличивают ее амплитуду. Это явление имеет важный физиологический смысл, сохраняя энергию сердечного сокращения до капиллярного русла. Кроме того, отраженные волны распространяются и в ретроградном направлении, возвращаясь в восходящий отдел аорты во время диастолы, что способствует увеличению центрального ДАД и улучшает пропульсивную способность сердечно-сосудистой системы. Однако, при повышении сосудистой жесткости и увеличении СПВ, отраженные пульсовые волны возвращаются к сердцу раньше, во время поздней систолы, и повышают (аугментируют) центральное ПАД и САД. Пульсовые отраженные волны возникают в различных сосудах человеческого организма — в бифуркациях крупных артерий [13] и в более мелких артериях мышечного типа. Вазоконстрикция и сужение периферических артериол также может приводить к возникновению отраженных волн, которые раньше возвращаются к сердцу и аугментируют центральное ПАД [14-16]. Эластическая способность артерий варьирует в зависимости от участка артериального русла: степень эластичности уменьшается от проксимальных участков к дистальным. Подобная гетерогенность обусловлена особенностью молекулярной, клеточной и гистологической структур сосудистой стенки, которые меняются на протяжении сосуда [6, 17-19]. У человека СПВ увеличивается от 4-5 м/с в восходящей до 5-6 м/с в брюшной аорте и 8-9 м/с в подвздошной и бедренной артериях [5, 6]. У здоровых людей среднего возраста удалось обнаружить, что напряжение, наоборот, падает от 40 кПа в грудном отделе аорты до 10-20 кПа в общей сонной артерии и 5 кПа в лучевой артерии [20]. Неоднородность артерий является важной основой физиологических и патофизиологических изменений. ПАД в периферических артериях возрастает существеннее, чем в центральных, и СПВ, в свою очередь, выше в периферических артериях, обладающих большей жесткостью. Амплитуда колебания давления в периферических артериях больше, чем в центральных. Поэтому брахиоцефальное ПАД является лишь косвенным отражением ПАД в аорте и общей сонной артерии [20].

В развитии артериальной жесткости имеют место два патофизиологически разных процесса в сосудистой стенке — атеросклероз и артериосклероз [21]. Атеросклероз — заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается разрушением эластина, увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток медии, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости. По данным мета-анализа обнаружена значимая взаимосвязь между повыше-

нием кфСПВ и высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и кардиоваскулярных вмешательств [20]. Однако, несмотря на наличие корреляций между степенью артериальной жесткости и масштабом атеросклеротического поражения [22], не всегда удается доказать влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие артериосклероза [23], что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего. Эндотелиальная дисфункция и патология интимы способствуют артериальной жесткости, однако соотношение между артериосклерозом и атеросклеротической болезнью еще недостаточно изучено.

Повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при следующих состояниях: старение, низкий вес при рождении, менопауза, недостаточная физическая активность, семейный анамнез артериальной гипертензии (АГ), сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, инфаркт миокарда, метаболический синдром, ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень С-реактивного белка, гиперхолестеринемия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт, хроническая болезнь почек (ХБП), ревматоидный артрит (РА), системный васкулит, системная красная волчанка [24-29]. Поэтому считают, что оценка эластических свойств крупных сосудов может дать представление о кумулятивном влиянии на прогноз всего комплекса факторов в соответствии с мощностью и продолжительностью их воздействия.

2. Методы и устройства для оценки сосудистой жесткости

2.1. Скорость пульсовой волны (СПВ)

В соответствии с рекомендациями AHA (American Heart Association), 2015г [30]:

- жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно, путем измерения кфСПВ (класс I; уровень доказательности А).
- измерение СПВ в других сегментах сосудистого русла, например в лодыжечно-плечевом, полезно при оценке и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения Азии, однако долгосрочные исследования этого метода на территории США и Европы отсутствуют (класс I, уровень доказательности В).
- использование значений СПВ по данным регистрации сфигмограммы в одной точке не рекомендовано, поскольку подобные измерения не изучались в проспективных исследованиях для оценки прогноза ССЗ.
- не рекомендовано измерение СПВ в других сегментах артерий, например, “сонно-лучевом”, поскольку эти измерения не обладают прогностической ценностью (класс III, уровень доказательности Б).

Клинически артериальную жесткость измеряют путем определения СПВ, поскольку это самый простой, неинвазивный и воспроизводимый метод определения кфСПВ является результатом прямого измерения и соответствует общепринятой модели “распространения волн” артериальной системы. Измерение характеристик распространения волн по аортальному и аорто-подвздошному путям клинически наиболее уместно, поскольку аорта и ее главные ветви ответственны за большинство патофизиологических эффектов артериальной жесткости.

СПВ обычно измеряют методом “foot-to-foot”, т.е. от начала (основания) зарегистрированной в одной точке волны до начала другой. Волны обычно регистрируют чрескожно, на правой общей сонной и правой бедренной артериях. СПВ вычисляют, исходя из времени запаздывания (Δt). Можно использовать различные варианты регистрации волн. Соответствующие датчики могут отражать давление [31], растяжение стенки артерии [32] и скорость кровотока, измеренную допплеровским методом [33]. Путь (D), пройденный волной, обычно приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации. СПВ вычисляется как СПВ = D (метры)/Δt (секунды). Расстояние должно быть измерено точно, поскольку даже небольшие погрешности могут повлиять на абсолютное значение СПВ [34]. Чем короче расстояние между двумя участками регистрации, тем больше абсолютная ошибка в определении времени распространения пульсовой волны. При определении кфСПВ одни исследователи рекомендуют использовать общее расстояние между точками регистрации на сонной и бедренной артериях, другие — вычитать расстояние от сонной артерии до яремной вырезки из общего расстояния или вычитать расстояние от сонной артерии до яремной впадины из расстояния между яремной впадиной и местом измерения на бедренной артерии [32, 35]. Все три варианта позволяют только приблизительно оценивать расстояние, но это несущественно в интервенционных исследованиях, нацеленных на определение отличий между исходным и повторным измерениями. Однако при сравнении двух популяций, объединении результатов для установления должных величин или для выполнения мета-анализа, отличия в методах измерения расстояния становятся критически важными. В согласительном документе экспертов по определению артериальной жесткости рекомендуется использовать общее расстояние между точками регистрации на сонной и бедренной артериях и умножить его на коэффициент 0,8 [1].

Необходимо указать на некоторые ограничения этой методики. Качественная регистрация кривой волны давления на бедренной артерии может вызвать затруднения у пациентов с метаболическим

синдромом, ожирением, СД, и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) [36]. При наличии аортального, подвздошного, или проксимального бедренного стенозов может наблюдаться уменьшение и запаздывание волны давления. Абдоминальное ожирение, особенно у мужчин и большой размер бюста у женщин приводят к погрешностям в измерении расстояния между двумя участками регистрации [35].

Устройства с использованием механодатчиков для измерения СПВ

Для автоматического определения СПВ можно одновременно регистрировать две волны давления с помощью различных датчиков. В системе Complior System (Colson, Les Lilas, Франция) используется специальный механодатчик, который располагают непосредственно на поверхности кожного покрова [31]. Время распространения пульсовой волны определяется с помощью алгоритма, основанного на анализе корреляции между двумя одновременно зарегистрированными волнами. Обычно изучают три основных артериальных участка: аортальный ствол (*carotid-femoral*), артерии верхних (*carotid-brachial*) и нижних конечностей (*femoral-dorsalis pedis*). Этот метод использовался в большинстве эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прогностическую ценность показателя СПВ для сердечно-сосудистых событий.

В методах на основе аппланационной тонометрии (например, "традиционное" устройство SphygmoCor, AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia) используется пьезоэлектрический "тонометр" Millar, который последовательно помещается в области двух любых зон обнаружения импульса. Время определяют от зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ), используемого в качестве точки отсчета, по СПВ, рассчитанной на заранее определенном расстоянии. Устройство SphygmoCor было использовано в исследованиях жесткости артериальной стенки при ХБП CRIC (Anglo-Cardiff Collaborative Study и **C**hronic **R**enal **I**nsufficiency **C**ohort) study, а также в некоторых других исследованиях. В новом варианте прибора SphygmoCor XCEL применяется дополнительный датчик в виде пневманжеты на бедре для синхронной регистрации двух сфигмограмм. С января 2016г в США, технология SphygmoCor одобрена для применения в рутинной клинической практике для измерения ЦАД, индекса аугментации (AIx), СПВ и возмещается страховыми компаниями.

В методах, основанных на технологии механотрансдукции (Complior, ALAM Medical, Vincennes, France), используются аналогичные принципы, что позволяет проводить одновременно измерения между различными сегментами сосудистого русла, над которыми расположены чувствительные элементы. Complior широко использовался в европейских эпидемиологических исследованиях, благодаря которым была получена большая часть информации о взаимосвязи СПВ с риском развития ССЗ.

Другие устройства на основе тонометрии (PulsePen, DiaTecne, Милан, Италия) для измерения СПВ используют сигнал ЭКГ и портативный механодатчик (по аналогии с SphygmoCor). Аппарат PulsePen был использован в исследовании PARTAGE (Institutionalized Very Aged Population) для определения прогноза по уровню артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки, проведенном у пациентов пожилого возраста во Франции и Италии.

Устройства, использующие манжеты, размещенные вокруг конечности, для записи колебаний сосудистой стенки артерий (осциллометрические)

Устройства, основанные на осциллометрии (VP1000, Omron Healthcare, Киото, Япония) оборудованы 4-мя осциллометрическими манжетами, которые располагаются на обеих руках (в области плеча) и лодыжках для расчета плече-лодыжечной СПВ (плСПВ). Приборы также измеряют ЛПИ, который отражает соотношение САД на лодыжечном уровне и на уровне плеча. В многочисленных исследованиях, выполненных с использованием ЛПИ, было показано, что этот показатель может служить основой для простого и достаточно точного неинвазивного метода скрининга и диагностики ЗПА. В этом отношении он превосходит такие методы, как сбор анамнеза, анкетирование и пальпаторное определение пульса на периферических сосудах. Диагностическим критерием стеноза артерий нижних конечностей считают снижение ЛПИ <0,9 [37, 38]. Снижение ЛПИ является предиктором ИБС, инсульта, транзиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности. Именно поэтому поражение артерий нижних конечностей рассматривается как эквивалент ИБС и требует своевременной диагностики и лечения.

В некоторых устройствах с использованием манжеты (VaSera, Fukuda Denshi, Токио, Япония) последние накладываются на все 4 конечности, но регистрируется время прохождения пульсовой волны от сердца к лодыжке, при этом используют фонокардиограф (через маленький микрофон, прикрепленный на груди). В дополнение к CAVI, который является производным от сердечно-лодыжечной СПВ, прибор измеряет ЛПИ и пальце-плечевой индекс (ППИ). ППИ — отношение между пальцевым и плечевым давлением; этот показатель является маркером ЗПА, когда это отношение <0,7. ППИ можно применять по ряду показаний, в частности при сомнительных (пограничных) значениях ЛПИ или, когда интерпретировать результаты ЛПИ не представляется возможным из-за развития кальцификации стенок артерий. Также ППИ может быть использован как скрининговый метод диагно-

Таблица 1

Показатели CAVI в зависимости от возраста
по данным исследований в российской популяции (M±SD)

Показатель \ Возраст	<20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	>70 лет
CAVI	6,7±0,76	7,2±0,61	7,4±0,63	7,55±0,7	8,0±0,67	8,5±0,64	9,8±1,51

стики, направленный на выявление ранних изменений сосудистой стенки у работников, имеющих вредные и опасные условия труда: воздействие производственного вибрационного фактора, промышленных аэрозолей. На практике измерение ППИ достаточно ограничено лабораторно-диагностической службой из-за трудоемкости и дороговизны. Базовые допплерографические исследования являются "золотым" стандартом в диагностике поражения периферических артерий, но их роль в определении САД на уровне нижних конечностей ограничена. Эта проблема была решена в приборе VaSera VS-1500N, позволяющем автоматически рассчитывать ППИ с применением плечевых и специальных пальцевых манжет.

Устройство VaSera широко распространено в Японии для исследований у диализных больных, а также при оценке когнитивных нарушений. CAVI позиционируется как маркер "истинной артериальной жесткости", математически очищенный от влияния АД [39]. В большинстве исследований он действительно демонстрировал значимую, но существенно более слабую связь с АД, чем СПВ [40]. В работе [41] коэффициент корреляции CAVI с САД составил 0,279, с ДАД — 0,175, с ПАД он был выше — 0,620. Из всех параметров для оценки свойств сосудистой стенки, CAVI по физиологической сути ближе всего индексу жесткости β. По разным данным коэффициент их корреляции варьирует от 0,270 до 0,812 [42].

Однако данные о применении устройства VaSera в европейской популяции ограничены. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных клинических исследований по использованию данного прибора в РФ у пациентов с различными ССЗ [43-51]. Применение устройства VaSera в различных возрастных группах российской популяции позволило определить пороговые значения CAVI. Показатель CAVI зависит от возраста человека, средняя величина его увеличивается с 6,7 ед. в возрасте <20 лет до 9,8 ед. в возрасте >70 лет (таблица 1).

Коэффициент корреляции CAVI с возрастом у нормотоников (r=0,71, p<0,001) достаточно высокий [51]. У россиян по сравнению с японцами более выражена позитивная связь CAVI с возрастом, что может быть обусловлено воздействием значительно большего количества факторов риска, воздействующих на сосудистую стенку.

2.2. Центральное аортальное давление и показатели отраженной волны

В соответствии с рекомендациями АНА, 2015г [30]:

— при оценке постнагрузки ЛЖ в качестве прогностического показателя или цели терапевтического вмешательства следует определять одновременно как ЦАД, так и центральный аортальный поток (класс I; уровень доказательности С);

– при оценке показателей отраженной волны предпочтение следует отдавать методам "разложения" волны на "прямую" и "обратную", а не ориентироваться только на индекс AIx (класс I; уровень доказательности В).

Эксперты Европейского общества кардиологов считают, что регистрация артериальной волны предпочтительна на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, т.к. ее величина именно в восходящей аорте отражает истинную нагрузку на ЛЖ и стенки магистральных артерий [20, 52]. При этом пульсовую волну необходимо оценивать по трем главным параметрам: центральному САД и ПАД, а также AIx. Это обусловлено независимым предиктивным значением вышеперечисленных параметров при прогнозировании риска общей смертности у больных с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), кардиоваскулярных событий у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, у лиц, страдающих АГ [53-55].

Для вычисления вышеприведенных показателей используют запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции. Альтернативным способом является анализ центральной волны давления на основе сфигмограммы общей сонной артерии. В основе регистрации пульсовых колебаний указанных выше участков артериального русла лежит методика аппланационной тонометрии [20].

Для того чтобы восстановить аортальную волну по лучевой тонометрии применяют как индивидуально определяемые, так и общие для всех пациентов "обратные передаточные функции". Полученная в результате оценка ЦАД считается более точной, чем оценка AIx. Кроме того, следует учитывать, что на определенном этапе рассматриваемой процедуры расчета ЦАД вместо истинного давления в лучевой артерии оценива-

ется давление, измеренное в плечевой артерии, что может приводить к некоторым ошибкам. Несмотря на эти ограничения, лучевая тонометрия популярна, т.к. она достаточно проста в исполнении. Тонометрия сонной артерии требует более высокой техники выполнения, но для восстановления ЦАД не требуется перерасчетов с использованием передаточной функции, т.к. артериальные участки (сонная артерия и аорта) очень близки, и формы волны давления в них весьма похожи. Прибор SphygmoCor CvMS CP, на основе которого реализован метод лучевой аппланационной тонометрии, признанный в мире как "золотой стандарт" неинвазивного измерения ЦАД, валидирован по отношению к инвазивному методу измерения, и обеспечивает достоверными параметрами центральной волны, в т.ч. центральными САД, ПАД и AIx; является эталонным прибором.

Объемный сфигмограф VaSera VS-1500N, используя контурный анализ пульсовой волны, позволяет определить AIx пульсовой волны на правой (левой) плечевой артерии (R(L)-AI, который характеризует величину отраженной волны из бассейнов нижней половины тела. При этом он высоко коррелирует с показателями аугментации ЦАД и отражает степень аугментации пульсовой волны в аорте.

Пульсовая волна также может быть зарегистрирована осциллометрическим методом на плече, в ходе процедуры, аналогичной традиционному измерению АД [56]. Центральная пульсовая волна в этом случае также моделируется путем "передаточной" функции. В приборе SphygmoCor XCEL CBP для этих целей имеется модифицированная функция преобразования, валидированная по отношению к прибору SphygmoCor CvMS. В приборе Arteriograph® (TensioMed, Budapest, Hungary) используется алгоритм, основанный на позднем систолическом пике волны давления, а алгоритм ARCSolver, реализованный в Mobil-o-graph® (IEM, Stolberg, Germany) обладает как метод передаточной функцией [14]. Преимуществами данного метода являются простота и возможность интеграции в обычные осциллометрические приборы для измерения АД и системы суточного мониторирования. Этот способ оценки ЦАД реализован в эталонной системе суточного мониторирования Oscar2 компании SunTech Medical (США) на базе валидированной технологии SphygmoCor и в мониторах АД BpLab Vasotens (ООО "Петр Телегин", Нижний Новгород). Важной особенностью данного прибора является возможность оценки суточных колебаний не только АД, но и СПВ, ЦАД и AIx.

Анализ ЦАД позволяет определить факторы повышения САД, выявить особые варианты АГ. У молодых мужчин, обычно высокого роста, занимающихся спортом, при высоком ударном объеме и значительной амплификации пульсовой волны, регистрируется повышение периферического САД, но центральное САД остается нормальным. В этом случае формируется "ложная" изолированная систолическая АГ (ИСАГ) молодых мужчин. При этом варианте ИСАГ не следует назначать антигипертензивную терапию и прибегать к ограничениям при выборе специальности [52, 57, 58]. В последние годы с помощью измерения ЦАД осуществляется контроль за лечением АГ, подбор препаратов, избирательно снижающих аугментацию ЦАД — антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны, что обеспечивает оптимизацию терапии АГ [59]. Особенно важно контролировать ЦАД при лечении больных с поражением сосудов мозга с целью профилактики нарушений мозгового кровообращения, т.к. мозговые сосуды в наибольшей степени подвержены воздействию повышенного центрального ПАД. Необходимо отметить, что ЦАД, AIx, и СПВ не могут использоваться как взаимозаменяемые показатели артериальной жесткости. В отличие от СПВ, являющейся прямым показателем артериальной ригидности, ЦАД и AIx служат только косвенными, суррогатными показателями жесткости артерий. Однако они дают дополнительную информацию об отраженной волне. С целью определения вклада аортальной жесткости в отраженную волну оптимальным является сочетание анализа показателей центральной пульсовой волны с измерением аортальной СПВ.

3. Клиническое применение показателей артериальной жесткости

В соответствии с рекомендациями AHA 2015г [30] *измерение артериальной жесткости обладает дополнительной ценностью при прогнозировании сердечно-сосудистых событий с учетом стандартных факторов риска ССЗ (класс IIa, уровень доказательности A).*

3.1. Артериальная жесткость у пациентов без клинических проявлений атеросклероза

Классические факторы ССР были выявлены в исследованиях, проведенных на общей популяции, т.е. в условиях, когда подавляющее большинство участников либо не получали медикаментозную терапию вообще, либо лечились нерегулярно. В настоящее время в большинстве развитых стран мира пациенты с диагностированными ССЗ получают мощную терапию, способствующую коррекции основных факторов риска, в первую очередь гиперлипидемии и АГ. Быстрое снижение АД и общего холестерина сыворотки приводит к улучшению прогноза *de jure* (при оценке по различным шкалам); *de facto* оно не отражает уменьшения поражения сосудов, требующего длительной коррекции имеющихся нарушений. Это обстоятельство потре-

бовало поиска новых ориентиров для стратификации риска и выбора адекватных целей для терапевтических вмешательств у этой категории больных. Наиболее привлекательной для амбулаторной практики выглядит оценка жесткости магистральных артерий.

Жесткость сосудистой стенки в значительной степени зависит от той "программы", которая заложена в организм человека во время его внутриутробного развития. Поэтому структура и функция сосудов программируются во время ранних периодов жизни. Это может сопровождаться развитием изменений в артериях, включенных в концепцию раннего старения сосудов EVA-синдром (Early Vascular Aging) [60]. Раннее старение сосудов характеризуется качественными изменениями артериальной стенки (ремоделированием) и проявляется увеличением жесткости сосудов [61]. Это приводит к нарушению их демпфирующей функции, повышению скорости распространения прямой и отраженной пульсовых волн, является причиной увеличения (аугментации) центрального ПАД в результате возвращения основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы [62].

Важное значение имеет определение относительного риска развития ССЗ у молодых лиц, изменение их образа жизни и возможность дальнейшего предотвращения структурно-функционального изменения аорты [63].

В европейских 2007г и российских 2008г рекомендациях по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка была впервые обозначена как "орган-мишень", а повышение СПВ включено в перечень субклинически пораженных органов-мишеней у больных АГ [64, 65]. Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ. В рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) по АГ 2007г пороговое значение кфСПВ >12 м/сек было предложено в качестве показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста. В согласительном документе по оценке артериальной жесткости в повседневной практике рассмотрен новой метод расчета СПВ и была рекомендована новая пороговая величина кфСПВ — 10 м/с [1], что нашло отражение в последних рекомендациях ESH/ESC по АГ 2013г [52]. По результатам измерения артериальной жесткости, значительная часть больных АГ из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого ССР. В ряде исследований показано, что стойкое повышение кфСПВ во время лечения АГ и других ССЗ ассоциировано с высоким ССР и неблагоприятным исходом.

3.2. Артериальная жесткость у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза

О наличии связи между атеросклерозом и ригидностью артериальной стенки не существует единого мнения. В ряде работ не было обнаружено корреляции между эластичностью сосудов и наличием в них атероматозных бляшек [66, 67]. Выполненные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [68, 69]. Но даже исследователи, признающие, что такая связь существует, предлагают достаточно противоречивые теории для ее объяснения [70]. Существуют гипотезы о ведущей роли атеросклероза, который на определенном этапе приводит к повышению ригидности артерий [71]. Другими исследователями в качестве первопричины предполагается возрастающая жесткость артерии, которая вызывает поражение сосудистой стенки и развитие атеросклероза [72].

Ремоделирование сосудов, оценка отношения толщины медии к просвету сосуда (*media-to-lumen ratio*), более тесно связаны с ПАД, чем со средним давлением, при этом предполагается, что анатомические особенности могут внести дополнительный вклад в ремоделирование сосудистого русла [73-76]. В ряде исследований продемонстрирована значительная взаимосвязь между СПВ в аорте и отношением толщины медии к просвету сосуда (*media-to-lumen ratio*) мелких артерий [71]. Такие органы, как головной мозг, почки и глаза, особенно чувствительны к высокому давлению и пульсирующему потоку [77]. Местный кровоток связан с низким сопротивлением микрососудов, что облегчает проникновение избыточной энергии пульсирующего потока в микрососудистое русло [78]. Это может способствовать повторным эпизодам микрососудистой ишемии, повреждению тканей и проявляется напряжением белого вещества, клинически неподтвержденными очаговыми инфарктами головного мозга и атрофией ткани, что вносит свой вклад в развитие когнитивных нарушений и деменции. Жесткость аорты также связана с повышенным риском ишемического или геморрагического инсульта [79]. Проявления атеросклероза связаны с повышенной жесткостью, которая способствует атерогенезу и риску разрыва бляшки.

Относительно влияния артериальной жесткости на прогноз пациентов с ИБС имеются ограниченные данные. В экспериментальных работах показано, что снижение растяжимости аорты способствует нарушению коронарной перфузии, особенно на фоне коронарного атеросклероза [80, 81]. СПВ явилась независимым предиктором развития ССО в госпитальный и ранний постгоспитальный периоды у пациентов с острым коронарным синдромом [82]

и со стабильным течением ИБС [83]. Однако невозможно было бы рассматривать снижение жесткости артерий в качестве промежуточной цели лечения в отсутствие доказательств того, что повышение эластичности сосудистой стенки приводит к улучшению прогноза у этой категории больных. В 2009г впервые было показано, что снижение СПВ на фоне длительного лечения является независимым предиктором благоприятного прогноза у мужчин с ИБС [84]. Накопленные знания дают основание полагать, что терапевтическая стратегия, имеющая целью уменьшить артериальную ригидность, может привести к более значительному улучшению прогноза пациентов, чем коррекция отдельных факторов риска.

Уже несколько лет во многих странах для оценки артериальной жесткости у пациентов с документированными ССЗ, включая пациентов с атеросклерозом, ИБС и инсультом широко используется CAVI [85, 86]. Возможности CAVI у больных атеросклерозом различной локализации достаточно обширны и включают следующие направления:

— оценка тяжести коронарного атеросклероза и прогноза у больных ИБС;

— оценка тяжести неврологических нарушений и прогноза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения;

— оценка эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ИБС и заболеваниями сосудов головного мозга.

Уровень CAVI отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [85, 87, 88]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [89], а также протяженности и степени их стенозирования [7]. Кроме того, CAVI является независимым параметром, положительно ассоциированным с индексом коронарного кальция и степенью стеноза коронарных артерий [90]. Показано, что повышение жесткости артерий у больных ИБС сопряжено с более частым выявлением периоперационных осложнений коронарного шунтирования, в т.ч. инсультов и летальных исходов [91]. Имеется значительная связь между CAVI и степенью выраженности атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [33, 87, 92].

Таким образом, повышение артериальной жесткости ассоциируется с негативным прогнозом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, а увеличение CAVI коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения.

3.3. Артериальная жесткость у больных СД

Диабетическая ангиопатия обусловлена метаболическими нарушениями, развивающимися вследствие недостаточности инсулина при СД. Диабетическая макроангиопатия развивается в основном при СД 2 типа и проявляется в виде артериосклероза, кальцифицирующего склероза Менкеберга, диффузного фиброза интимы. Отложение солей кальция происходит в средней оболочке (медиа) артерий, наиболее частая локализация подобных отложений — артерии нижних конечностей. Кальцификация приводит к повышению сосудистой жесткости, что в свою очередь повышает средние значения САД на лодыжечном уровне. Это приводит к ошибочному получению завышенных показателей ЛПИ, и снижает его достоверность в выявлении ЗПА у больных СД. В связи с затрудненной диагностикой ЗПА у пациентов с СД Американской Ассоциацией Сахарного Диабета и Американской Ассоциацией Сердечно-сосудистых заболеваний с целью верификации сосудистых поражений у пациентов с повышенной жесткостью сосудов рекомендовано учитывать не только ЛПИ, но и ППИ, особенно в случаях, если ЛПИ >1,30.

В развитии изменений механических свойств артериальной стенки, увеличении ее жесткости и снижении эластичности важная роль отводится накоплению в матриксе конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков. Японскими учеными у больных СД 2 типа показана тесная корреляция CAVI с гомоцистеином [86], гликированным гемоглобином, глюкозой крови натощак [86, 87], высокочувствительным С-реактивным белком, сывороточным альбумином А, фибриногеном и лейкоцитами. У больных СД показатель CAVI был выше в среднем на 1,19 ед. по сравнению с контролем ($p<0,001$) и позитивно коррелировал с кальциевым индексом коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии ($r=0,303$, $p<0,0001$) [93].

3.4. Артериальная жесткость и ХБП

Как и мозг, почки относятся к органам с низким сосудистым сопротивлением, пропуская большое количество крови в течение суток. Уникальная структура микрососудов почек, с сопротивлением по обе стороны клубочка, увеличивает давление на клубочек почти до уровня аорты. При повышенной жесткости аорты, микрососуды почек подвергаются избыточному давлению, которое приводит к повреждению почечных клубочков, протеинурии и потере функции. Ремоделирование артерий при ХБП, характеризуется ранним сосудистым старением и ускоренным прогрессированием артериальной ригидности [94]. Изменение артериальной ригидности, приводящее к утрате градиента жесткости, значительно в большей степени выражено у пациентов с ХБП, чем здоровых людей, и наступает на 20 лет раньше. Процессы артериальной ригидности при ХБП характеризуются непрерывным формированием структурных нарушений артериальной стенки: утолщением фиброэластического компонента

интимы, кальцификацией эластических волокон, повышением накопления внеклеточного матрикса, эластинолизом и воспалением, повышением коллагенового компонента наряду со снижением эластического, накоплением конечных продуктов гликирования [95]. Эти изменения начинаются уже на ранних стадиях нарушения функции почек и прогрессируют по мере ее снижения.

Проспективные, когортные исследования показали, что СПВ является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в широком спектре популяций, включая ХБП [96, 97]. Повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий, требующих диализа [98-101]. Установлена обратная ассоциация аортальной СПВ и СКФ у больных с и без ХБП [102, 103]. Повышение аортальной СПВ ассоциируется с более высоким риском развития альбуминурии и ее прогрессирования. Утрата градиента жесткости у больных ХБП, находящихся на диализе, оказалась наиболее сильным среди всех параметров артериальной ригидности, предиктором смертельных исходов [104]. О градиенте жесткости вдоль артериального русла можно косвенно судить по амплификации ПАД и по отношению СПВ, измеренной в аорте и периферических артериях. Последнему методу, видимо, следует отдать предпочтение как методу, основанному на прямой характеристике артериальной ригидности, каковой является СПВ.

Почечному кровотоку свойственна ауторегуляция, обеспечивающая быстрый и чувствительный ответ на изменение системного давления с целью поддержания постоянного давления в капиллярах клубочка и его защиты от повышения САД и ПАД. Однако срыв ауторегуляции, к которому особенно предрасположены пациенты с АГ и СД, наступает при повышении ПАД >50-60 мм рт.ст. при относительно невысоком АДср., например, при АД 145/80 мм рт.ст. ПАД и САД — клинические маркеры артериальной ригидности, они являются наиболее сильными предикторами развития ХБП среди показателей АД в плечевой артерии у лиц без АГ [105]. Исходный уровень ПАД определяет степень снижения СКФ у нелеченных больных АГ [106].

Таким образом, имеются достаточно веские основания рассматривать пациентов с ХБП как потенциальную целевую группу для оценки аортального САД и ПАД, параметров артериальной ригидности путем контурного анализа центральной пульсовой волны и измерения СПВ.

3.5. Артериальная жесткость и ХСН

В 90-х годах XX века был опубликован целый ряд результатов исследований [107-109], показавших, что при ХСН имеет место снижение растяжимости артериальной стенки. В 2015г стали доступны результаты наблюдения за Фремингемской популяцией, в которой повышение СПВ было независимым предиктором развития ХСН [110]. В отечественных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости артерий у больных с ХСН различной этиологии [111], а также прямая достоверная связь СПВ с функциональным классом сердечной недостаточности как при сниженной, так и при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ [112]. У пациентов с ХСН СПВ была обратно пропорциональна уровню карбоксиконцевого телопептида коллагена I типа ($r=-0,59$; $p<0,001$). Причем при регрессионном анализе с поправкой на все сопутствующие факторы эта корреляция сохранялась, подтвердив связь метаболизма коллагена и артериальной жесткости при сердечной недостаточности [113]. Эти и другие имеющиеся данные дали возможность рассматривать повышение жесткости магистральных артерий как один из патогенетических механизмов прогрессирования ХСН. Наиболее вероятный сценарий его реализации предполагает, что при выбросе крови из ЛЖ в “жесткую” артериальную систему не происходит адекватного депонирования части ударного объема, повышается САД, приводя к повышению постнагрузки на ЛЖ; длительное увеличение постнагрузки создает предпосылки к развитию гипертрофии ЛЖ и нарушению его релаксации; снижение ДАД, особенно на фоне коронарного атеросклероза, ведет к уменьшению перфузии миокарда, а в сочетании с возросшей потребностью в кислороде может стать причиной субэндокардиальной ишемии [114-116]. Все эти процессы приводят к нарушению согласованной деятельности сердца и сосудов [117-119] и неблагоприятно влияют как на диастолическую, так на систолическую функцию ЛЖ, эффективность его работы, ухудшая гемодинамику, симптоматику, переносимость нагрузок и потенциально увеличивая риск неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН [120, 121]. Однако в отношении связи повышенной жесткости магистральных артерий и прогноза больных ХСН есть только единичные данные. Была обнаружена прямая достоверная связь СПВ с сердечно-сосудистой смертностью и риском госпитализаций у пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ 53±18%) [122]. В другом исследовании [123] СПВ была независимым предиктором смертности пациентов с систолической ХСН, причем не уступала по степени влияния на прогноз величине ФВ ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида. К сожалению, оба исследования были выполнены на ограниченных группах пациентов, тем ни менее они открыли такое перспективное направление в изучении эластических свойств магистральных артерий при ХСН, как использование параметров

артериальной жесткости в качестве информативных и доступных маркеров эффективности терапии. Было получено достоверное снижение CAVI на фоне успешной терапии ХСН, при этом CAVI достоверно коррелировал с ФВ ЛЖ [124].

Опубликованные к настоящему времени результаты исследования позволяют считать, что повышение ригидности магистральных артерий может иметь разные детерминанты и разные механизмы влияния на риск развития и прогрессирования ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ [125-127], кроме того, вероятно, существуют различия во вкладе артериальной жесткости в эти процессы на различных стадиях заболевания. В этом аспекте снова встает вопрос выбора оптимальных параметров для оценки жесткости магистральных артерий у пациентов с ХСН. СПВ, "золотой стандарт" измерения эластических свойств артерий при АГ, может дать ограниченную информацию при умеренной и тяжелой ХСН, протекающей со снижением АД. В ряде исследований при сравнении групп с систолической ХСН и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, СПВ была ниже у пациентов с систолической дисфункцией [128, 129]. Однако введение поправок на уровень растягивающего давления и/или использование АД-независимых параметров давало возможность выявить существенные нарушения эластических свойств магистральных артерий на фоне прогрессирующей дисфункции ЛЖ [130-134].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о наличии вклада артериальной ригидности в развитие и прогрессирование ХСН. Предметом дальнейших исследований должно стать изучение влияния жесткости магистральных сосудов на выживаемость пациентов при разных стадиях и типах ХСН, а также оценка вклада направленной коррекции нарушенных эластических свойств артерий в снижение риска развития сердечной недостаточности и ее осложнений. При планировании будущих исследований у больных с ХСН, особенно со сниженной систолической функцией, крайне важным является выработка оптимальных методических подходов к оценке сосудистой жесткости в этой популяции.

3.6. Артериальная жесткость и ревматоидный артрит

РА — заболевание с высоким ССР [135]. Мета-анализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня кардиоваскулярной летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [136]. Основными причинами высокой смертности от ССО являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН и внезапной сердечной смерти [137, 138]. Риск ИБС и инфаркта миокарда при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раз, ХСН — в 1,8 раз по сравнению с общей популяцией [139], причем его резкое увеличение отмечено уже в дебюте заболевания [140]. Большинство случаев ССО развивается у больных РА с низким или умеренным ССР, согласно существующим стандартным методам его определения [141]. Увеличение кардиоваскулярной летальности при РА обусловлено накоплением классических факторов риска ССЗ; хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, побочными эффектами некоторых противоревматических препаратов [142].

Системное воспаление, независимо от уровня АД, может способствовать снижению эластических свойств артерий. В ряде работ показано, что для больных РА характерно значительное снижение эластичности мелких и крупных сосудов по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. В исследовании [143] впервые продемонстрировано увеличение кфСПВ и ее корреляция со степенью текущего воспалительного процесса у больных РА без классических факторов риска ССЗ [143]. Медиана кфСПВ у больных РА только на 10% выше, чем в контроле, однако это было клинически значимым изменением, т.к. кфСПВ увеличивается на 6% каждые 10 лет, т.е. возраст сосудов больных ≈ на ≥20 лет популяционного уровня. По данным мета-анализа [144], включающего 25 исследований, пациенты с РА по сравнению с контролем характеризуются значительным увеличением кфСПВ, плСПВ и AIx. При этом наиболее значимые различия в кфСПВ обнаружены между контрольной группой и больными РА на ранних стадиях заболевания. Основными факторами, влияющими на увеличение сосудистой жесткости при РА, являются классические факторы риска — возраст, мужской пол, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и болезнь-специфические факторы — высокая активность и тяжесть заболевания.

В результате 5-летнего проспективного наблюдения выявили зависимость артериальной жесткости от уровня воспаления при РА, что указывает на необходимость агрессивного контроля воспаления для снижения риска ССО [145]. Показано снижение кфСПВ на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α, ритуксимабом — химерными моноклональными антителами к CD20 молекуле В-лимфоцитов, и тоцилизумабом — ингибитором рецепторов к интерлейкину-6 [146-148], что предполагает возможность использования оценки кфСПВ как метода динамического наблюдения за течением заболевания.

Таким образом, определение сосудистой жесткости может быть полезным у больных РА с целью выявления бессимптомных кардиоваскулярных нарушений, выделения групп высокого риска ССО и для динамического наблюдения при активном лечении.

3.7. Артериальная жесткость у детей

В соответствии с рекомендациями AHA 2015г [30] *устройства, используемые для оценки сосудистой жесткости у детей должны быть валидизированы на детях (класс I, уровень доказательности C).*

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и аппланационная тонометрия, являющиеся методами неинвазивной оценки аортальной ригидности, имеют ограничения в применении у детей. Созданное на основе супрасистолического метода регистрации сфигмограмм устройство контурного анализа пульсовых волн, приближенных по характеристикам к центральному пульсу, (Arteriograph,Tensiomed, Венгрия) хорошо адаптировано для исследования СПВ и показателей центральной гемодинамики у детей, начиная с 3-летнего возраста. Референсные значения на Arteriograph,Tensiomed для большой группы здоровых детей в возрасте 3-18 лет (n=3374) были получены венгерскими специалистами [149]. Авторами показана важность применения возрастных и ростовых норм при оценке уровня СПВ у детей. СПВ у детей не увеличивается равномерно с возрастом. В группах детей младшего возраста (между 3 и 8 годами) медиана показателей СПВ остается постоянной для обоих полов, затем резкое увеличение показателя происходит в 12,1 лет у мальчиков и в 10,4 лет у девочек. С 10-12-летнего возраста прессорная нагрузка не может компенсироваться так успешно, как в возрасте 3-8 лет, и повышение АД сопровождается повышением аортальной ригидности. У детей вследствие высоких компенсаторных возможностей молодого организма важно оценивать не только абсолютное повышение показателя СПВ >95-го перцентиля, но и его динамику. Увеличения СПВ в течение нескольких лет от 25-го до 90-го перцентиля должно настораживать в контексте раннего повышения жесткости аортальной стенки и требует дальнейшего углубленного исследования с целью ранней профилактики развития ССЗ.

В настоящее время недостаточно данных, связывающих изменение артериальной жесткости в детстве с факторами риска ССЗ во взрослом возрасте. Однако существуют корреляции между показателями сосудистой жесткости и классическими факторами риска, которые приводят к сердечно-сосудистым событиям у взрослых. Имеются данные, согласно которым факторы риска ССЗ у детей, в частности повышение АД, связаны с расчетной СПВ у взрослых [150]. В финском исследовании более высокая СПВ имела место у взрослых, имевших сочетание нескольких факторов риска в детском возрасте, в частности при метаболическом синдроме [151]. Благоприятные факторы в юном возрасте — регулярное употребление фруктов и овощей, ассоциируются с более низкой СПВ [152]. Классические факторы риска ССЗ влияют на изменение СПВ у детей. Дети с семейным анамнезом АГ [153, 154], повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности [155], СД 2 типа [156], заболеванием почек [157], стрессовыми нагрузками [158-160], курением [161], низким уровнем физической активности [162, 163], имеют более высокие значения СПВ.

Перспективные направления

В настоящее время на территории РФ организован регистр по использованию суточного монитора АД BpLab с функцией Vasotens. После завершения протокола будут рассчитаны и валидизированы возрастные среднесуточные нормы значений СПВ и ЦАД.

Запланирована организация регистра по использованию прибора сосудистого скрининга VaSera 1500 для уточнения нормативных показателей и возможности его использования в комплексных программах профилактического осмотра и диспансерного наблюдения.

В качестве перспективных направлений в настоящее время рассматривают оценку сосудистой жесткости с использованием ультразвуковых (УЗ) приборов и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Сигналы, получаемые с помощью УЗ преобразователей, регистрируют в различных сосудистых областях, но чаще используются сонные и бедренные. Обычно используется УЗИ в В-режиме. Хотя некоторые отделы аорты являются сложными для проведения УЗ-измерений, все же в грудной аорте они технически выполнимы. Кроме того, УЗИ используется для оценки локальной растяжимости сосудов (из поперечного сечения сосуда), чаще всего сонной артерии. МРТ может применяться во многом таким же образом, как и УЗИ. Контрастная МРТ может быть использована для получения скорости кровотока вдоль любой заданной анатомической плоскости. В настоящее время методология и интерпретация УЗ и МРТ технологий оценки жесткости сосудистой стенки в основном являются предметом научных исследований.

Дальнейшей разработки требует направление по оценке сосудистой жесткости в первичном амбулаторном звене при проведении профилактических осмотров и выявлении групп повышенного ССР. Предметом исследований должно стать изучение влияния жесткости магистральных сосудов на выживаемость пациентов при разных стадиях и фенотипах ХСН, а также оценка вклада коррекции нарушенных эластических свойств артерий в снижение риска развития сердечной недостаточности. В педиатрии необходимо проведение исследований по оценке взаимосвязи показателей сосудистой жесткости у детей, поражения органов-мишеней, в частности сердца при его гипертрофии.

Заключение

Вышеуказанные сведения еще раз подчеркивают важную роль измерения жесткости магистральных артерий не только для оценки риска развития ССЗ, но и для определения прогноза пациентов, уже страдающих ССЗ. Измерение сосудистой жесткости и центрального давления следует рекомендовать в качестве одного из методов стратификации ССР, в частности тем пациентам, у которых поражение органов-мишеней не были выявлены рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по SCORE. Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость не являются взаимозаменяемыми понятиями. Для более точной оценки прогноза и эффективности терапии следует одновременно оценивать давление в аорте и СПВ. Определение СПВ на участке от общей сонной до бедренной артерии является "золотым стандартом" для измерения артериальной жесткости. Однако в последние годы появились методы, в частности оценка CAVI, обладающего по данным многочисленных эпидемиологических и клинических исследований независимой диагностической и прогностической значимостью. Оценка CAVI может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости, как в качестве скрининга, так и динамического наблюдения за течением заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Для верификации ЗПА в повседневной клинической практике рекомендовано определение ЛПИ. Пациентам с кальцинированными артериями, у которых значение ЛПИ ≥1,3 или его оценка затруднена, в качестве диагностического теста показано определение ППИ.

Литература

1. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30: 445-8.
2. Fundamental Clinical Physiology. Ed. AG Kamkin and AA Kamensky. Moscow: "Academia" Publishing Center. 2004: 31-43. Russian (Фундаментальная клиническая физиология. Под ред. А.Г. Камкина и А.А. Каменского. Москва: издательский центр "Академия". 2004: 31-43).
3. Bronwyn A Kingwell, Tamara K Waddell, Tanay L Medley, et al. Large Artery Stiffness Predicts Ischemic Threshold in Patients With Coronary Artery Disease. JACC 2002; 40 (4): 773-9.
4. Mitchell G. F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol 2008; 105: 1652-60.
5. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005: 624.
6. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. Circulation 1985; 72: 1257-69.
7. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. JACC 1989;13: 399-405.
8. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. Hypertension 1994; 23: 878-83.
9. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. J Hypertens 1993; 11: 89-98.
10. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, et al. Sympathetic activation decreases radial artery compliance in humans. Am J Physiol 1994; 267: H1368-76.
11. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. Hypertension. 2005; 45: 608-11.
12. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. Hypertension 1995; 26: 491-6.
13. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. Pulsatile Blood Flow. New York, NY, USA: McGraw Hill 1964; 343-7.
14. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735-40.
15. Safar ME, Van Bortel LM, Struijker Boudier HA. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. J Vasc Res 1997; 34: 67-81.
16. Struijker-Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. J Hypertens Suppl 2003; 2: S19-23.
17. Bezie Y, Lamaziere JM, Laurent S, et al. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1027-34.
18. Fischer GM, Llaurado JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. Circ Res 1966; 19: 394-9.
19. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 2005; 45: 1050-5.
20. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588-605.
21. Colin D, Jonathan N, Richard P, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. Heart 2010; 96: 817-23.
22. Van Popele N, Grobbee D, Bots M, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. Stroke 2001; 32: 454-60.
23. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. Hypertension 2009; 54: 1328-36.
24. Yun J, Kim JY, Kim OY, et al. Associations of plasma homocysteine level with brachial-ankle pulse wave velocity, LDL atherogenicity, andinflammation profile in healthy men. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011; 21 (2): 136-43.
25. Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, et al. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. Am J Hypertens 2007; 20: 263-9.
26. Aoun S, Blacher J, Safar ME, et al. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. J Hum Hypertens 2001; 15 (10): 693-700.
27. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Eur Heart J 2010; 31: 2338-50.
28. Manuel A Gomez-Marcos, Jose I Recio-Rodríguez, Maria C Patino-Alonso, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. BMC Cardiovascular Disorders. 2012; 12-37. http// www.biomedcentral.com/1471-2261/12/37
29. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. Circulation 2006; 113: 657-63.
30. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. J Hypertension 2015 Sep; 66(3): 698-722.
31. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension 1995; 26: 485-90.
32. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. Hypertension 2000; 35: 637-42.
33. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106: 2085-90.
34. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, et al. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. Am Heart J 1991; 121: 1460-70.
35. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens 2002; 15: 445-52.
36. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. Med Biol Eng 1972; 10: 327-35.
37. National guidelines on the management of patients with vascular arterial pathology (Russian coglasitelny document). Part 1. Peripheral artery. — M.: Izd AN Bakuleva SCCVS. 2010. 176 p. Russian (Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. — М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010. 176 с).

38. Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease, 2011. Rational pharmacotherapy in cardiology 2012; Appendix №4: 4-73. Russian (Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий, 2011. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; Приложение №4: 4-73).
39. Ibata J, Sasaki H, Kakimito T, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80(2): 265-70.
40. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb 2006; 13(2): 101-7.
41. Okura T, Watanabe S, Kurata M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2007; 30(4): 335-40.
42. Okura T, Wang L, Fang P, et al. Evaluation on cardio-ankle vascular index derived from ultrasound. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2008; 36(8): 750-3.
43. Trifonova, S, Gaisenak OV, Sidorenko BA. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index (CAVI). Kardiologiia 2015; (4): 55-61. Russian (Трифонова С. С., Гайсёнок О. В., Сидоренко Б. А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI). Кардиология 2015; (4): 55-61).
44. Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, et al. The state of the vascular wall in the population of the adult population on the example of the inhabitants of the city of Tomsk, according to a study ESSE-RF. Systemic hypertension 2014; 11 (4): 42-8. Russian (Рогоза А. Н., Кавешников В. С., Трубачева И. А. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии 2014; 11 (4): 42-8).
45. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. Can I use the cardio-ankle vascular index to estimate the prevalence of atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Siberian Medical Journal 2014; (1): 45-9. Russian (Сумин А. Н., Осокина А. В., Щеглова А. В. и др. Можно ли с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал 2014; (1): 45-9).
46. Aliyeva AS, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Markers of subclinical arterial disease in a sample of residents of St. Petersburg (according to ESSE-RF). Arterial hypertension 2015; 21 (3): 241-51. Russian (Алиева А. С., Бояринова М. А., Могучая Е. В. и др. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Сант-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия 2015; 21 (3): 241-51).
47. Kobalava JD, Kotovskaya YV, Makarova MA, Villevalde SV. High systolic pressure: emphasis on arterial elasticity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (6): 10-6. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Макарова М. А., Виллевальде С. В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006: 5(6); 10-6).
48. Magamedkerimova FA, Malkova MI, Khalilov IG, Hasanov NR. CAVI index in patients with chronic arterial insufficiency. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2014; 7 (2): 104-10. Russian (Магамедкеримова Ф. А., Малкова М. И., Халилов И. Г., Хасанов Н. Р. Индекс CAVI у больных хронической артериальной недостаточностью. Вестник современной клинической медицины 2014; 7 (2): 104-10).
49. inchak RM, Komkov DS, Prischepa OG, Shvabskaya OB. Evaluation of arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI) in a private office (departments) of medical prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (1): 40-3. Russian (Линчак Р. М., Комков Д. С., Прищепа О. Г., Швабская О. Б. Оценка жесткости артерий с помощью сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) в условиях кабинетов (отделений) медицинской профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (1): 40-3).
50. Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, Gerasimova AS. Effect of ACE inhibitor spiraprila on structural and functional characteristics of the vascular wall in the metabolic syndrome, and essential hypertension. Russian Cardiology Journal 2006; 2 (58): 36-41. Russian (Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Герасимова А.С Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертонии. Российский кардиологический журнал 2006; 2 (58): 36-41).
51. Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NY, et al. Non-invasive methods for investigating the main vessels. Smolensk. 2012. 224 p. Russian (Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск. 2012. 224 с).
52. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159-219.
53. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. J Hypertens 2005; 45 (5): 980-5.
54. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end–stage renal disease. J Hypertens 2002; 39 (3): 735-8.
55. Safar ME, Levy BI, Struijker–Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. Circ J 2003; 107: 2864-9.
56. Abassade P, Baudouy Y. Relationship between arterial distensibility and left ventricular function in the timing of Korotkoff sounds (QKD internal). An ambulatory pressure monitoring and echocardiography study. Am J Hypertens 2002; 15: A67-8.
57. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. Am J Hypertens 2003; 16: 229-32.
58. McEniery CM, Yasmin Wallace S, Maki-Petaja K, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension 2005; 46: 221-6.
59. Shupenina EY, Vasyuk JA, Nesterova EA, Ivanova SV. Effect of combined antihypertensive therapy on aortic stiffness parameters of diurnal and central blood pressure in patients with hypertension and obesity. Russ J Cardiol 2015; 12 (128): 50-5. Russian (Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А., Иванова С. В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточные параметры жесткости аорты и центральное артериальное давление у больных артериальной гипертензией и ожирением. Российский кардиологический журнал 2015; 12 (128): 50-5.
60. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review). J Hypertens 2008; 26: 1049-57.
61. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. JACC 2007; 50: 1113.
62. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. Hypertension 2007; 49: 1202-6.
63. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. JACC 2014; 63: 636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
64. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
65. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian Medical Society Recommendations for hypertension and the Russian Scientific Society of Cardiology (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6. Appendix 2: 1-32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6. Приложение 2: 1-32).
66. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. Hypertension 2009; 54: 1328-36.
67. Megnien J, Simon A, Denarie N, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens 1998; 11: 293-301.
68. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 2004; 43: 1239-45. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
69. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, et al. Hemodynamic correlates of blod pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 122: 1379-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914507.
70. Hummel BW, Hummel BA, Mowbry A, et al. Reactive hyperemia vs treadmill exercise testing in arterial disease. Arch Surg 1978; 113(1): 95-8.
71. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112: 3722-8.
72. Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. J Hypertens 2003; 21: 1669-76.
73. Baumbach GL, Siems JE, Heistad DD. Effects of local reduction in pressure on distensibility and composition of cerebral arterioles. Circ Res 1991; 68: 338-51.
74. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. Hypertension 1996; 27: 159-67.
75. Christensen KL. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. Hypertension 1991; 18: 722-7.
76. James MA, Watt PA, Potter JF, et al. Pulse pressure and esistance artery structure in the elderly. Hypertension 1995; 26: 301-6.
77. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol 2008; 105: 1652-60.
78. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study. Brain 2011; 134(pt 11): 3398-407.
79. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34: 1203-6.

80. Kass D, Saeki A, Tunun R, Recchia F. Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaption to acute coronary occlusion. Circulation 1996; 93: 1533-41.
81. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. JACC 1993; 21: 1497-506.
82. Tomiyama H, Koij Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. Circ J 2005; 69: 815-22.
83. Orlova YA, Kuzmina AE, Masenko VP, et al. Effect of arterial stiffness in the development of cardiovascular complications in coronary artery disease. Kardiologiia 2009; 12: 11-7. Russian (Орлова Я. А., Кузьмина А. Е., Масенко В. П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. Кардиология 2009;12: 11-7).
84. Orlova YA, Nuralyev EY, Yarovaya EB, Ageev FT. Reduced arterial stiffness is associated with a favorable prognosis in men with coronary artery disease. Heart 2009; 8 (5): 261-5. Russian (Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. Сердце 2009; 8(5): 261-5).
85. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. J Atheroscler Thromb 2010;17 (3): 249-58.
86. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Avaliability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a scrining tool for atherosclerosis. Circ J 2008; 72: 304-8.
87. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ J 2008; 72 (11):1762-7.
88. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. Circ J 2008; 72: 598-604.
89. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588-605.
90. Park HE, Choi SY, Kim MK. Oh B. N. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. J Cardiol 2012; 60(5): 372-6.
91. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Bashtanova TB. Assessment of heart-ankle vascular index in cardio-vascular diseases. Methodical recommendations. Kemerovo 2014. Russian (Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Баштанова Т. Б. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса при кардиоваскулярных заболеваниях. Методические рекомендации. Кемерово 2014).
92. Hu H, Cui H, Han W, et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. Hypertens Res 2013; 36 (4): 334-41.
93. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CЛСИ) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Vessels 2012; 27(2): 160-5.
94. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney Int 2012; 82: 388-400.
95. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? Am J Hypertens 2015; 28(8): 958-65.
96. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. JACC 2010; 55:1318-27.
97. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434-9.
98. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2011; 34: 2570-5.
99. Briet M, Collin C, Karras A, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 967-74.
100. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, et al. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. Hypertension 2010; 55: 1110-5.
101. Madero M, Peralta C, Katz R, et al. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 424-33.
102. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. Hypertension 2005; 46: 200-20.
103. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. Am J Hypertens 2010; 23: 282-9.
104. Weinberg I. Toe brachial index. Vascular medicine. 2012; http://www.angiologist.com/vascular-laboratory/toe-brachial-index.
105. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, et al. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1246-51.
106. Fesler P, Safar ME, du Cailar G, et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1915-20.
107. Cohn JN, Finkelstein SM. Abnormalities of vascular compliance in hypertension, aging and heart failure. J Hypertens Suppl. 1992; 10(6): S61-4.
108. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74(7): 691-5.
109. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. Circulation 1995; 92(11): 3212-9.
110. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. J Am Heart Assoc 2015; 4: e002189.
111. Lopatin YM, Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, et al. The elasticity of the arteries and pulse wave velocity in patients with chronic heart failure of various etiologies. Heart failure 2003; 5(4): 130-1. Russian (Лопатин Ю. М., Илюхин О. В., Илюхина М. В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Сердечная недостаточность 2003;5(4):130-1).
112. Osmolovskaya YF, Mareev VY, Glechan AM, Balahonova TV. The value of arterial stiffness, central characteristics of the reflected wave and indicators vasomotor function of endothelial microvasculature in CHF of different etiology and severity of decompensation. Journal of Heart failure 2011; 12 (5): 270-6. Russian (Осмоловская Ю. Ф., Мареев В. Ю., Глечан А. М., Балахонова Т. В. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации. Журнал Сердечная Недостаточность 2011;12(5): 270-6).
113. Chatzikyriakou SV, Tziakas D, Chalikias G, et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2008; 10(12): 1181-5.
114. Weber T, Ammer M, Rammer M, et al. Pulse waveform characteristics or central pressure indices to predict adverse cardiovascular outcomes in coronary patients. Artery Research 2008; 2(3): 90.
115. Ooi H, Chung W, Biolo A. Arterial stiffness and vascular load in heart failure. Congest Heart Fail 2008; 14: 31-6.
116. Hametner B, Weber T, Parragh S, et al. Impaired systolic function is associated with altered forward wave intensity. Artery Research 2014; 8(4): 136.
117. Her AY, Kim JY, Choi E-Y, et al. Value of Ventricular Stiffness Index and Ventriculoarterial Interaction in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Circ J 2009; 73: 1683-90.
118. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. Circulation 2007; 115: 1982-90.
119. Wong RC, Dumont CA, Austin BA, et al. Relation of ventricular-vascular coupling to exercise capacity in ischemic cardiomyopathy: a cardiac multi-modality imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2010; 26(2): 151-9.
120. Safar ME, O'Rourke MF. Arterial Stiffness in Hypertension. Amsterdam: Elsevier 2006; 23.
121. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi□Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 194-201.
122. Meguro T1, Nagatomo Y, Nagae A, et al. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure. Circ J 2009; 73(4): 673-80. Epub 2009 Feb 27.
123. Demir S1, Akpınar O, Akkus O, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. Cardiology Journal 2013; 20(6): 665-71.
124. Zhang C, Ohira M, Iizuka T, et al. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study. Int Heart J 2013; 54: 216-21.
125. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, A Cohen-Solal. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. J Hum Hypertens 2006; 20: 213-9.
126. Et-Taouil K, Safar M, Plante GE. Mechanisms and consequences of large artery rigidity. Can J Physiol Pharmacol 2003; 81: 205-11.
127. Peng X, Haldar S, Deshpande S, et al. Wall Stiffness suppresses Akt/eNOS and cytiprotection in pulse-perfused endothelium. Hypetension 2003; 41: 378-81.
128. Osmolovskaya YF, Mareev VY, Balahonova TV, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction indicators microcircular bed in CHF patients with preserved and reduced left ventricular contractile function. Journal of Heart failure 2011; 12(3): 142-8. Russian (Осмоловская Ю. Ф., Мареев В. Ю., Балахонова Т. В. и др. Артериальная жесткость и показатели эндотелиальной дисфункции микроциркулярного русла у больных ХСН с сохраненной и сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность 2011; 12(3): 142-8).
129. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, A Cohen-Solal. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. J Hum Hypertens 2006; 20: 213-9.
130. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74(7): 691-5.

131. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensinconverting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type1 receptor blockade. JACC 2002; 39: 1275-82.
132. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74: 691-5.
133. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. J Card Fail 2004; 10: 36-42.
134. Rerkpattanapipat P, Hundley WG, Link KM,. et al. Relation of aortic distensibility determined by magnetic resonance imaging in patients > or =60 years of age to systolic heart failure and exercise capacity. Am J Cardiol 2002; 90:1221-5.
135. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE "Cardiovascular risk management in RA". Ann Rheum Dis 2010; 69: 325-31.
136. Meune C, Touze E, Trinqurte L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009; 48: 1309-13.
137. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? Ann Rheum. Dis 2008; 67 (Suppl 3): 30-4.
138. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis 2010; 103: 253-61.
139. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1395-400.
140. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. J Intern Med 2010; 268: 578-85.
141. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. Ann Rheum Dis 2011; 70(5): 719-21.
142. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8: 437-49.
143. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation 2006; 114: 1185-92.
144. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. Ann Med 2015; 47: 457-67.
145. Provan SA, Angel K, Odegård S, et al. Early inflammation can predict arterial stiffness: a 5-year longitudinal study of 238 patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67 (suppl II): 310.
146. Wong M, Oakley SP, Young L, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1277-84.
147. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, et al. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am J Hypertens 2012; 25(6): 644-50.
148. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, et al. The Impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: A 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tociliziumab. PLoS ONE 2015;10(6): e0130709.
149. Hedwig E. Reference Range pulse wave velocity on the aorta in healthy children aged from 3 to 18 years in the book: E. Hidvegi, Iyesh M., B. Bentsur, RM barrels Radgeber L, J. Lecca, FT Molnar, A. Tsiraki. Pediatric pharmacology 2013; 10(2): 64-71. Russian (Хидвеги Е. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. В кн: Е. Хидвеги, М. Ийеш, Б. Бенцур, Р.М. Бочке, Л. Радгебер, Ж. Леккеи, Ф.Т. Молнар, А. Цираки. Педиатрическая фармакология 2013; 10(2): 64-71).
150. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study. Hypertension 2004; 43: 541-6. doi: 10.1161/01. HYP.0000115922.98155.23.
151. Koivistoinen T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Ann Med 2011; 43: 312-9. doi: 10.3109/07853890.2010.549145.
152. Aatola H, Koivistoinen T, Hutri-Kahonen N, et al. Lifetime fruit and vegetable consumption and arterial pulse wave velocity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circulation 2010; 122: 2521-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969279.
153. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, et al. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offsprings. Int J Cardiol 2010; 144: 156-60. doi: 10.1016/j. ijcard.2008.12.154.
154. Kucerova J, Filipovsky J, Staessen JA, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. Am J Hypertens 2006; 19: 264-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.09.015.
155. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. Eur J Clin Invest 2010; 40: 250-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02260.x.
156. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, et al.; SEARCH Study Group. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2010; 33: 881-6. doi: 10.2337/dc09-0747.
157. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434-9.
158. Dietz LJ, Matthews KA. Depressive symptoms and subclinical markers of cardiovascular disease in adolescents. J Adolesc Health 2011; 48: 579-84. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.09.001.
159. Midei AJ, Matthews KA. Social relationships and negative emotional traits are associated with central adiposity and arterial stiffness in healthy adolescents. Health Psychol 2009; 28: 347-53. doi: 10.1037/a0014214.
160. Thurston RC, Matthews KA. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. Soc Sci Med 2009; 68: 807-13. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.12.029.
161. van de Laar RJ, Stehouwer CD, Boreham CA, et al. Continuing smoking between adolescence and young adulthood is associated with higher arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. J Hypertens 2011; 29: 2201-9.
162. Chen Y, Dangardt F, Osika W, et al. Ageand sex-related differences in vascular function and vascular response to mental stress: longitudinal and cross-sectional studies in a cohort of healthy children and adolescents. Atherosclerosis 2012; 220: 269-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.030.
163. Edwards NM, Daniels SR, Claytor RP, et al. Physical activity is independently associated with multiple measures of arterial stiffness in adolescents and young adults. Metabolism 2012; 61: 869-72. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.016.

Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при использовании комбинированной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе с различными типами ожирения

Скибицкий В. В.[1], Скибицкая С. В.[2], Фендрикова А. В.[1], Породенко Н. В.[1]
[1]ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. Краснодар;
[2]МБУЗ КГК БСМП. Краснодар, Россия

Цель. Изучить динамику основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией (АГ) и различными типами ожирения — абдоминальным (АО) и глютеофеморальным (ГФО), на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или прямой ингибитор ренина (ПИР).

Материал и методы. Обследованы 168 женщин с АГ в постменопаузе: 97 — с АО и 71 — с ГФО. Пациентки с разными типами ожирения рандомизированы на группы терапии ИАПФ + диуретик или ПИР + диуретик. Длительность наблюдения 24 нед.

Результаты. Комбинированная терапия, включающая ПИР, обеспечивала достижение целевых значений артериального давления (АД) у 90,2% больных с АО и 90,9% с ГФО. Применение ПИР при АО и ГФО сопровождалось достоверным уменьшением толщины стенок, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) — на 22,6% и 17,9%, индекса ММЛЖ — на 23,1% и 18,8%, соответственно, ($p<0,05$), и параметров диастолической функции ЛЖ. На фоне терапии ИАПФ + диуретик целевые значения АД зарегистрированы у 71,4% пациенток с АО и у 84,4% с ГФО. Через 24 нед. применения ИАПФ + диуретика при АО и ГФО выявлено уменьшение ММЛЖ на 10,3% и 14,0% и индекса ММЛЖ на 10,8% и 14,6%, соответственно, достоверное изменение показателей диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$). Сравнительный анализ продемонстрировал преимущества терапии ПИР в сравнении с ИАПФ у пациенток с АО в плане улучшения структурно-функционального состояния ЛЖ.

Заключение. Применение ИАПФ или ПИР в комбинации с диуретиком в постменопаузе обеспечивало значимый кардиопротективный эффект независимо от типа ожирения. Вместе с тем при АО использование ПИР + диуретик имело преимущества перед комбинацией ИАПФ + диуретик в отношении регресса гипертрофии и улучшения диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертония, постменопауза, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 20–25
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-20-25

Поступила 13/05-2015
Принята к публикации 26/10-2015

Dynamics of the main parameters of structure-functional condition of the left ventricle myocardium in usage of combination antihypertension therapy for postmenopausal women with different obesity patterns

Skibitsky V. V.[1], Skibitskaya S. V.[2], Fendrikova A. V.[1], Porodenko N. V.[1]
[1]Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar; [2]City clinical hospital of emergency medical aid. Krasnodar, Russia

Aim. To assess the dynamics of the main structural and functional parameters of the left ventricle myocardium condition (LV) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and different types of obesity: abdominal (AO) and gluteofemoral (GFO), taking combination hypotensive therapy: angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or direct renin inhibitor (DRI).

Material and methods. Totally, 168 women studied with AH in postmenopause: 97 with AO and 71 with GFO. Women with different obesity types were randomized to therapy groups as ACEi+diuretic and DRI+diuretic. Follow-up lasted for 24 weeks.

Results. Combination therapy that included DRI, led to target values of BP in 90,2% of patients with AO and 90,9% with GFO. Usage of DRI in AO and GFO was followed by significant decrease of wall thickness, left ventricle myocardium mass (MMLV) — by 22,6% and 17,9%, MMLV index — by 23,1% and 18,8%, respectively, ($p<0,05$), and parameters of diastolic function of LV. On therapy by ACEi+diuretic target values of BP were recorded in 71,4% of AO patients, and in 84,4% with GFO. In 24 weeks of ACEi usage with diuretic in AO and GFO, there was significant change of diastolic LV function ($p<0,05$). Comparative analysis showed that DRI therapy was better comparing to ACEi in AO patients with AO in the sense of the LV structural-functional improvement.

Conclusion. Usage of ACEi or DRI in combination with diuretic in postmenopause led to significant cardioprotection not depending on obesity type. In addition, in AO the usage of DRI+diuretic was advantageous comparing to ACEi+diuretic in the sense of hypertrophy regression and LV diastolic function improvement.

Key words: obesity, arterial hypertension, postmenopause, direct renin inhibitor, angiotensine converting enzyme inhibitor.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (960) 493-59-11
e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Скибицкая С. В. — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики, Фендрикова А. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Породенко Н. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии].

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 20–25 http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-20-25

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГФО — глютеофеморальное ожирение, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, НГ — нормальная геометрия, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПИР — прямой ингибитор ренина, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЦУ — целевой уровень, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

В настоящее время общепризнанным является факт частого сочетания таких социально-значимых заболеваний, как артериальная гипертония (АГ) и ожирение [1-3]. Подобное сочетание достаточно часто присутствует у женщин, особенно с наступлением менопаузы, и определяет высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений. Известно, что в условиях эстрогенного дефицита у женщин с АГ и ожирением достаточно быстро формируется гипертрофия и диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), что также вносит определенный вклад в ухудшение прогноза [4]. Наличие ожирения у пациенток с АГ в менопаузе может существенно затруднять проведение эффективное антигипертензивное лечение для достижения не только целевых значений артериального давления (АД), но и обеспечения органопротекции, в частности, кардиопротекции [5].

В соответствии с современными рекомендациями при наличии ожирения целесообразно использовать в составе комбинированной антигипертензивной терапии блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые обладают выраженным кардиопротективным эффектом, доказанной способностью улучшать прогноз и лишены неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены. В последние годы определенный интерес представляет возможность применения при ожирении прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена. Однако до конца не ясно: зависят ли антигипертензивный и органопротективный эффекты препаратов, в частности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ПИР, от наличия различных вариантов ожирения — абдоминального (АО) или глютеофеморального (ГФО), которые часто наблюдаются у женщин с АГ в ранней постменопаузе.

В связи с этим целью исследования явилось изучение динамики основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин в постменопаузе с АГ и различными типами ожирения — АО и ГФО, на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ или ПИР.

Материал и методы

Исследование является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах.

В исследование включены 168 женщин с АГ и ожирением в постменопаузе.

Критерии включения: АГ 2 степени; ожирение 1 и 2 степени — АО и ГФО; отсутствие достижения целевого уровня АД на фоне предшествующей (2-3 мес.) антигипертензивной терапии; период постменопаузы до 5 лет; наличие подписанного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: манифестные формы ишемической болезни сердца; перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 мес.; хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет 1 и 2 типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК/РМОАГ (2010) [5]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных: общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенография и др.

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997г) с учетом индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ. АО диагностировали при ОТ >80 см и ОТ/ОБ ≥0,85; ГФО — при ОТ/ОБ <0,85. На основании антропометрического обследования все женщины были распределены на 2 группы: 97 пациенток с АО и 71 — с ГФО.

Для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной антигипертензивной терапии обе группы женщин с АО и ГФО с неконтролируемой АГ были рандомизированы методом “конвертов” в 4 группы лечения:

- пациентки с АО и ГФО, получавшие комбинацию ИАПФ спираприла в стартовой дозе 3 мг/сут. + диуретик индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут;
- больные с АО и ГФО, получавшие комбинацию ПИР алискирена в стартовой дозе 150 мг/сут. + индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут.

Через 4 нед. терапии пациенток, достигших целевого уровня (ЦУ) АД (n=14 с АО и 6 с ГФО), вывели из исследования, и не включали в последующий анализ по оценке органопротективного эффекта при более длительном, 24-недельном, лечении.

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 нед. лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения ЦУ <140/90 мм рт.ст., стартовые дозы блокаторов РАС увеличивали: спираприла до 6 мг/сут., алискирена до 300 мг/сут. Еще через 4 нед. (8 нед. от начала лечения) в случаях не достижения ЦУ АД у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО к проводимой терапии добавляли дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут. с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 нед.

Таблица 1

Динамика основных ЭхоКГ параметров ЛЖ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ + диуретик в зависимости от типа ожирения (M±m)

Тип ожирения	АО				ГФО			
Показатель	До лечения (n=42)	Через 24 нед. (n=42)	Δ%	P	До лечения (n=32)	Через 24 нед. (n=32)	Δ%	p
КДР, мм	54,1±2,8	52,8±2,4	2,4	нд	52,8±3,2	51,2±3,2	3,0	нд
КСР, мм	32,8±2,2	31,9±3,0	2,7	нд	32,2±2,2	31,1±2,6	3,4	нд
ТМЖП, мм	12,9±0,09	11,8±0,08	8,5	0,001	11,3±0,1	10,1±0,09	10,6	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	11,9±0,13	11,1±0,11	6,7	0,001	10,9±0,08	10,0±0,07	8,3	0,0001
ФВ, %	60,8±4,7	61,3±4,1	1,0	нд	57,9±5,2	58,8±4,7	1,6	нд
ММЛЖ, г	296,5±5,9	265,9±5,2	10,3	0,01	251,8±5,3	216,5±4,8	14,0	0,0001
ИММЛЖ, г/м^2	157,7±4,4	140,7±4,7	10,8	0,01	134,9±5,9	115,2±4,9	14,6	0,013
E/A	0,81±0,04	1,0±0,02	23,5	0,001	0,83±0,04	1,08±0,03	30,1	0,0001
DT, мс	218,5±6,9	201,1±7,1	8,0	нд	240,3±8,1	218,4±7,8	9,1	нд
IVRT, мс	129,3±4,9	116,1±3,1	10,2	0,025	112,6±3,8	100,2±2,9	11,0	0,032

Примечание: здесь и далее: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения, нд — недостоверно.

Таблица 2

Динамика основных ЭхоКГ параметров ЛЖ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии ПИР + диуретик в зависимости от типа ожирения (M±m)

Тип ожирения	АО				ГФО			
Показатель	До лечения (n=41)	Через 24 нед. лечения (n=41)	Δ%	p	До лечения (n=33)	Через 24 нед. лечения (n=33)	Δ%	p
КДР, мм		52,5±2,9	4,0	нд	52,4±2,6	50,9±2,4	2,9	нд
КСР, мм	32,9±2,3	31,8±2,9	3,3	нд	32,4±2,8	31,8±2,2	1,9	нд
ТМЖП, мм	13,1±0,08	10,6±0,07	19,1	0,001	11,9±0,09	9,9±0,08	16,8	0,001
ТЗСЛЖ, мм	12,1±0,09	11,0±0,08	9,1	0,001	11,0±0,08	10,2±0,07	7,3	0,002
ФВ, %	60,4±3,1	61,3±3,5	1,5	нд	58,8±5,1	59,9±5,6	1,9	нд
ММЛЖ, г	311,2±4,8	240,9±4,1	22,6	0,0001	249,4±5,1	204,7±3,9	17,9	0,0001
ИММЛЖ, г/м^2	164,7±4,5	126,7±4,2	23,1	0,0001	134,1±5,0	108,9±3,7	18,8	0,0001
E/A	0,80±0,03	1,19±0,03	48,8	0,001	0,82±0,04	1,19±0,03	45,1	0,001
DT, мс	228,4±3,1	183,3±2,9	19,7	0,0001	239,6±3,7	198,8±2,8	17,0	0,0001
IVRT, мс	132,5±4,0	101,1±2,7	23,7	0,0001	110,7±4,3	90,3±3,7	18,4	0,001

Всем пациенткам исходно и через 6 мес. терапии выполняли общеклиническое, антропометрическое исследования с определением ИМТ и ОТ, а также эхокардиография (ЭхоКГ) при помощи аппарата “Siemens Sonoline Q 10”. Оценивали основные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ: фракцию выброса ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >95 г/м^2 [1]. Выделяли пациенток с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ, а также со следующими типами ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование (КРЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме допплер-ЭхоКГ и определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (A), коэффициент E/A, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании результатов допплер-ЭхоКГ диагностировали гипертрофический или псевдонормальный типы диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы “STATISTICA 6.1” (StatSoft Inc, США). Применялись методы параметрической статистики. Статистические данные в работе представлены в виде M±m. Множественные сопоставления выполняли между качественными признаками по критерию χ^2 с уровнем значимости p<0,05.

Результаты

По основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам группы статистически значимо между собой не различались. Антигипертензивная эффективность терапии оценивалась по результатам измерения офисного АД, анализа данных самоконтроля и суточного мониторирования АД. Комбинация ИАПФ + диуретик способствовала достижению ЦУ АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и 4 (11,1%)

Таблица 3

Количество женщин с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	АО				ГФО			
Вариант терапии	“ИАПФ+ТД” (n=42)		“ПИР+ТД” (n=41)		“ИАПФ+ТД” (n=32)		“ПИР+ТД” (n=33)	
Вариант ремоделирования	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.
НГ	6	17*	3	22*	10	18	9	18
КРЛЖ	7	5	5	3	8	5	9	6
КГЛЖ	21	15	26	10*	11	7	10	6
ЭГЛЖ	8	5	7	6	3	2	5	3

Примечание: ТД — тиазидный диуретик, * — p<0,05 — достоверность различий показателей до и через 24 нед. лечения.

Таблица 4

Количество женщин с различными типами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ до и через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Тип ожирения	АО				ГФО			
Вариант терапии	“ИАПФ+ТД” (n=42)		“ПИР+ТД” (n=41)		“ИАПФ+ТД” (n=32)		“ПИР+ТД” (n=33)	
Вариант ДДЛЖ	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.
Нормальная ДФЛЖ	5	15	3	19*	7	17	8	18
Гипертрофический	34	25	36	20	24	15	23	13
Псевдонормальный	3	2	2	2	1	0	2	2

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, ТД — тиазидный диуретик, * — p<0,05 — достоверность различий показателей до и через 24 нед. лечения.

Таблица 5

Степень изменения основных ЭхоКГ параметров ЛЖ при АО и ГФО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями до лечения (Δ%)			
Тип ожирения	АО		ГФО	
Показатель	“ИАПФ+ТД” (n=42)	“ПИР+ТД” (n=41)	“ИАПФ+ТД” (n=32)	“ПИР+ТД” (n=33)
КДР, мм	-2,4	-4,0	-3,0	-2,9
КСР, мм	-2,7	3,3	-3,4	-1,9
ТМЖП, мм	-8,5	-19,1*	-10,6	-16,8
ТЗСЛЖ, мм	-6,7	-9,1	-8,3	-7,3
ФВ, %	+1,0	+1,5	+1,6	+1,9
ММЛЖ, г	-10,3	-22,6*	-14,0	-17,9
ИММЛЖ, г/м^2	-10,8	-23,1*	-14,6	-18,8
E/A	+23,5	+48,8*	+30,1	+45,1
DT, мс	-8,0	-19,7*	-9,1	-17,0
IVRT, мс	-10,2	-23,7*	-11,0	-18,4

Примечание: * — p<0,05 — достоверность различия степени изменения показателей структурно-функционального состояния ЛЖ у женщин с АО через 24 нед. лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов, ТД — тиазидный диуретик.

с ГФО, тогда как применение алискирена 150 мг/сут. + диуретик обеспечивало снижение АД до ЦУ у 8 (16,3%) женщин с АО и 2 (5,7%) с ГФО. В соответствии с протоколом исследования эти пациентки исключались из последующего анализа, а остальным больным дозы блокаторов РАС были удвоены.

При использовании максимальной дозы спиаприла через 4 нед. ЦУ АД достигли 30 (71,4%) из 42 женщин с АО и 27 (84,4%) из 32 с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР привело к достижению целевых значений АД у 37 (90,2%) из 41 женщины с АО и 30 (90,9%) из 33 с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

Через 6 мес. терапии в обеих группах больных, достигших ЦУ АД, отмечалась положительная, но неравнозначная динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблицы 1 и 2). Применение спиаприла и индапамида ретард у пациенток с АО и ГФО сопровождалось достоверным уменьшением исходно увеличенных значений ТМЖП,

ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и улучшением таких показателей диастолической функции ЛЖ, как E/A и IVRT (таблица 1).

На фоне терапии ПИР + диуретик также отмечался регресс гипертрофии ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением в группах больных с АО и ГФО средних значений ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, а также статистически значимой позитивной динамикой всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ (таблица 2).

Положительная динамика основных ЭхоКГ параметров на фоне использования обоих вариантов антигипертензивной терапии сопровождалась изменением соотношения количества регистрируемых до и после лечения типов ремоделирования миокарда ЛЖ и доли пациенток с его НГ (таблица 3). Нормализация геометрии ЛЖ отмечалась во всех группах, однако в определенной степени определялась как вариантом используемой комбинации препаратов, так и типом ожирения. Увеличение числа больных с НГ ЛЖ, очевидно, происходило благодаря регрессу гипертрофии ЛЖ и уменьшению доли лиц, прежде всего с КГЛЖ и частично — с КРЛЖ и ЭГЛЖ. Особенно отчетливо эта тенденция прослеживалась у женщин с АО, лечившихся ПИР + диуретик: НГ ЛЖ отмечена у 53,7% пациенток. Только в этой группе уменьшение числа больных с КГЛЖ достигло статистической значимости (таблица 3).

Независимо от типа ожирения и варианта применяемой комбинации наблюдалось увеличение доли лиц с нормальной диастолической функцией миокарда ЛЖ, однако в группе пациенток с АО, получающих комбинацию ПИР + диуретик, данная позитивная динамика оказалась достоверной (таблица 4).

Сравнение кардиопротективного действия двух использованных бинарных комбинаций показало, что при наличии АО применение алискирена + индапамида ретард обеспечивало достоверно более значимое, чем на фоне терапии ИАПФ + диуретик уменьшение ТМЖП, ММ и ИММЛЖ, а также сопровождалось статистически значимо более выраженной позитивной динамикой изученных показателей диастолической функции миокарда ЛЖ (таблица 5). В то же время у пациенток с ГФО кардиопротективные эффекты ПИР или ИАПФ в составе комбинации с диуретиком оказались сопоставимыми.

Обсуждение

Тесная взаимосвязь АГ и различных типов ожирения продемонстрирована в ряде исследований последних лет [6-8]. Наиболее частым типом распределения жировой ткани у женщин с АГ, особенно в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипоэстрогении, является АО. Известно, что прогрессирование АГ и ожирения, в т.ч. в постменопаузе, сопровождается развитием процессов ремоделирования миокарда ЛЖ вследствие повышения активности РАС и симпато-адреналовой системы, а также чрезмерной задержки натрия и жидкости в организме. В данной ситуации целесообразно применение комбинированной антигипертензивной терапии, основным компонентом которой являются блокаторы РАС. Эффективность ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением изучалась и ранее [9]. Вместе с тем использование ПИР у данной категории больных продолжает быть предметом ряда научных исследований [10, 11]. Остается практически не изучена результативность дифференцированного подхода к применению блокаторов РАС в лечении АГ с учетом типа ожирения [12].

В представленной работе была предпринята попытка оценить антигипертензивную и кардиопротективную эффективности двух вариантов комбинированной терапии, включавших диуретик с ИАПФ или с ПИР, у пациенток с АГ и различными типами ожирения. Результаты сравнительного исследования показали достаточно высокую эффективность как ИАПФ, так и ПИР в составе двойных комбинаций по достижению ЦУ АД у женщин с АО и ГФО. Вместе с тем, через 8 нед. лечения максимальными дозами препаратов (спираприл 6 мг/сут., алискирен 300 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг/сут.) количество пациенток с АО, достигших ЦУ АД на фоне терапии ИАПФ, оказалось на 13% меньшим, чем у женщин с ГФО — 71,4% vs 84,4%, соответственно. В то же время применение в составе комбинации алискирена обеспечивало одинаковую частоту достижения ЦУ АД как при АО у 90,2% больных, так и ГФО у 90,9% пациенток.

Оба варианта комбинированной антигипертензивной терапии способствовали значимому улучшению основных параметров ремоделирования миокарда ЛЖ независимо от типа ожирения. Вместе с тем терапия, включавшая алискирен, сопровождалась достоверной динамикой всех показателей диастолической функции ЛЖ как при АО, так и ГФО, тогда как применение комбинации ИАПФ + диуретик независимо от типа ожирения не оказывало существенного влияния на показатель DT. Важно и то, что у пациенток с ГФО выраженность регресса гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ оказалась сопоставимой при назначении как спираприла, так и алискирена в составе комбинированной терапии. Напротив, у женщин с АО двойная комбинация, включавшая алискирен, показала преимущества перед терапией ИАПФ в отношении улучшения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, а также увеличения числа пациенток с нормальной геометрией и диастолической функцией миокарда ЛЖ.

Более выраженный при АО кардиопротективный эффект алискирена в сравнении с ИАПФ, воз-

можно, объясняется особенностями механизма действия ПИР. Во-первых, как известно, алискирен блокирует активный сайт молекулы ренина и предотвращает его связывание с ангиотензиногеном, и, следовательно, способствует уменьшению образования ангиотензина II и устранению в определенной мере негативных эффектов РАС [13]. Во-вторых, ПИР блокируют связывание ренина и проренина с тканевыми прорениновыми рецепторами, высокая аффинность которых в значительной степени определяет выраженность повреждения органов-мишеней [14]. Вероятно, что большая кардиопротекция при использовании ПИР у пациенток с АО может быть обусловлена и другим его дополнительным действием. Хорошо известно, что при АО под влиянием значительного числа стимулирующих агентов — инсулина, свободных жирных кислот, фактора некроза опухоли-α, эстрогенов и др., значительно увеличивается продукция адипоцитами лептина. В экспериментальных исследованиях показано, что лептин индуцирует гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов, вызывает ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и определяет ремоделирование миокарда. По некоторым данным, алискирен способен уменьшать концентрацию плазменного лептина, подавлять его активность [15]. Не исключено, что именно это свойство препарата играет определенную роль в реализации кардиопротективного действия ПИР при АО.

Заключение

Таким образом, применение ИАПФ спираприла или ПИР алискирена в комбинации с тиазидоподобным диуретиком обеспечивало значимый регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ у женщин в постменопаузе как с АО, так и ГФО. Вместе с тем у пациенток с АГ и АО использование алискирена в комбинации с индапамидом ретард сопровождалось более выраженными кардиопротективным эффектом по сравнению с терапией спираприлом и диуретиком, тогда как при наличии ГФО обе бинарные комбинации оказывали сопоставимое позитивное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ.

Литература

1. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159-219.
2. Shal'nova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. The body weight and its contribution to mortality from cardiovascular diseases and all reasons among the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(1): 44-8. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(1): 44-8).
3. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of an arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring in 2003 — 2010. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 1: 9-13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9-13).
4. Skibitsky VV, Medvedeva JuN, Shuhardina EL, et al. Risk factors and structure of cardiovascular pathology at women in a climax of various genesis. Problems of women health 2007; 2(3): 21-8. Russian (Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 2(3): 21-8).
5. Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. System hypertension 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
6. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006; 113: 898-918.
7. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. Climacteric. 2006; 9 (Suppl.1): 19-27.
8. Astashkin EI, Glezer MG. Obesity and arterial hypertension. Problems of women health. 2008; 4(3): 23-33. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья 2008; 4(3): 23-33).
9. Jordan J, Boye SW, Breton SL, et al. Antihypertensive treatment in patients with class 3 obesity. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012; 3(3): 93-8.
10. Zaporowska-Stachowiak I, Hoffmann K, Bryl W, et al. Aliskiren — an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in the therapy of arterial hypertension. Arch Med Sci. 2014; 10(4): 830-6.
11. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. J Hypertens. 2009; 27(7): 1493-501.
12. Skibitsky VV, Skibitskaya SV, Fendrikova AV. Efficiency of the combined antigipertenzivny therapy at various types of obesity at women with an arterial hypertension in a postmenopause. Problems of women health. 2013; 1(8): 30-8. Russian (Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе. Проблемы женского здоровья. 2013; 1(8): 30-8).
13. Muhin NA, Fomin VV. Activity of a renin of plasma — risk factor and an independent target of antigipertenzivny therapy: role of an aliskiren. Consilium Medicum. 2009; 11(10): 3-6. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы — фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Consilium Medicum. 2009; 11(10): 3-6).
14. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. Hypertension. 2005; 46(5): 1069-76.
15. Stucchi P, Cano V, Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso MS. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. Br J Pharmacol. 2009; 158(3): 771-8.

Оценка плейотропных эффектов небиволола: влияние на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертонией

Тепоян И. Л., Небиеридзе Д. В., Скрипникова И. А., Сафарян А. С., Новиков В. Е., Мурашко Л. М., Выгодин В. А.

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

Цель. Оценить влияние небиволола на микроциркуляцию (МЦ) и минеральную плотность кости (МПК) у женщин в постменопаузальном периоде с мягкой артериальной гипертонией (АГ) и остеопенией.

Материал и методы. В рандомизированное, контролируемое исследование были включены 56 женщин постменопаузального периода в возрасте 50-65 лет с остеопенией и мягкой АГ. В течение 12 мес. основная группа (n=28) получала лечение небивололом от 2,5 до 5 мг/сут., и контрольная группа (n=28) — атенололом от 25 до 50 мг/сут. Исходно и через 12 мес. проводился клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, количественное определение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и исследование МЦ с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока. Также определяли уровень ионизированного кальция (Ca^{2+}), общей щелочной фосфатаза (ОЩФ), С-телопептида коллагена I типа (СТХ).

Результаты. На фоне терапии мягкой АГ небивололом в течение 12 мес. выявлено увеличение МПК в позвоночнике по Т-критерию с -1,7±0,4SD до -1,4±0,53 (p<0,001), в шейке бедра (ШБ) с -1,4±0,44SD до -1,27±0,5SD (p=0,015), в проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ) с -0,58±0,4SD до -0,49±0,4SD (p=0,003), в то время как в группе контроля на фоне терапии атенололом МПК позвоночника по Т-критерию уменьшилась с -1,5±0,7SD до -1,6±0,64SD (p<0,001), в ШБ с -1,3±0,64SD до -1,5±0,65 (p=0,0005), МПК ПОБ оставалась стабильной (p=0,3). В основной группе отмечалось увеличение показателя МЦ на 107,4±11,2% (p<0,001) и индекса эффективности МЦ на 318±53% (p<0,001), в контрольной группе показатель МЦ снизился на 15,7±8,5% (p=0,07), снижение индекса эффективности МЦ не было достоверным. На фоне терапии небивололом выявлено снижение уровня СТХ в сыворотке крови на 17,7±2,6% (p<0,001), в то время как в контрольной группе отмечено повышение этого показателя на 44,7±11,2% (p<0,001). Динамика МПК во всех исследуемых отделах, показателей МЦ, уровня СТХ на фоне терапии в течение 12 мес. достоверно различалась между основной и контрольной группами.

Заключение. В исследовании был продемонстрирован положительный эффект небиволола на МПК и МЦ.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, микроциркуляция, небиволол, атенолол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 26–31
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-26-31

Поступила 02/02-2016
Принята к публикации 29/02-2016

Assessment of pleiotropic effects of nebivolol: influence on microcirculation parameters and bone tissue in postmenopausal women with mild arterial hypertension

Tepojan I. L., Nebieridze D. V., Skripnikova I. A., Safarjan A. S., Novikov V. E., Murashko L. M., Vygodin V. A.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To assess influence of nebivolol on microcirculation (MC) and mineral density of bones (MDB) in postmenopausal women with mild arterial hypertension (AH) and osteopenia.

Material and methods. To randomized controlled study were included 56 women of postmenopausal period at the age 50-65 y.o. with osteopenia and mild AH. During 12 months the main group (n=28) were taking nebivolol 2,5-5 mg, and controls (n=28) — atenolol 25-50 mg. At baseline and in 12 months clinical investigation was done, with anthropometry, blood pressure measurement, electrocardiogram registration, and qualitative MDB assessment via double energetic x-ray absorptiometry and assessment of MC with the application of computerized monochannel laser analyzer of capillary flow. In addition, we measured the levels of ionized calcium (Ca^{2+}), total alkaline phosphatase (TAP), C-telopeptide of collagen I type (CTP).

Results. At the background of mild AH therapy with nebivolol during 12 months there was increase of MDB in the spine by T-criterium from -1,7±0,4SD to -1,4±0,53 (p<0,001), in femoral cervix (FC) from -1,4±0,44SD to -1,27±0,5SD (p=0,015), in proximal part of femur (PPF) from -0,58±0,4SD to -0,49±0,4SD (p=0,003), however in control group on atenolol there was decrease of MDB of the spine by T-criteria from -1,5±0,7SD to -1,6±0,64SD (p<0,001), in FC from -1,3±0,64SD to -1,5±0,65 (p=0,0005), MDB of PPF was stable (p=0,3). In the main group there was difference of MC value by 107,4±11,2% (p<0,001) and MC effectiveness index by 318±53% (p<0,001), in control group

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (916) 336-26-41
e-mail: Tepoyanil@mail.ru; IFedorchenko@gnicpm.ru

[Тепоян И. Л.* — врач-кардиолог, Небиеридзе Д. В.— д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Скрипникова И. А.— д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, Сафарян А. С.— к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, Новиков В. Е.— к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза, Мурашко Л. М.— н.с. отдела профилактики остеопороза, Выгодин В. А.— к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики].

MC value decreased by 15,7±8,5% (p=0,07), decrease of MC effectiveness index was not significant. During therapy, there was decrease of CTP in serum by 17,7±2,6% (p<0,001), though in control group this parameter increased by 44,7±11,2% (p<0,001). Dynamics of MDB in all studied regions, of MC parameters, of CTP level on therapy during 12 months significantly differed between main and control groups.

Conclusion. In the study, we showed positive effect of nebivolol on MDB and MC.

Key words: mineral density of bone tissue, microcirculation, nebivolol, atenolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 26–31
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-26-31

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внутрисосудистое сопротивление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗСТ — застойно-стазический тип, ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции, ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия, МПК — минеральная плотность кости, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, НЦТ — нормоциркуляторный тип МЦ, ОкП — окклюзионная проба, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМmax — максимальный показатель микроциркуляции во время постокклюзионной гиперемии, ПОБ — проксимальный отдел бедренной кости, РКК — резерв капиллярного кровотока, САД — систолическое артериальное давление, СКО — среднее квадратичное отклонение, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — спастический тип МЦ, ШБ — шейка бедра, ЧСС — частота сердечных сокращений; β-АБ — бета-адреноблокаторы, Ca^{2+} — кальций ионизированный, СТХ — С-телопептид коллагена I типа, Kv — коэффициента вариации тканевого кровотока, NO — оксид азота, T ½ — время полувосстановления кровотока при ОкП.

Введение

По результатам эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца являются наиболее распространенными заболеваниями среди взрослого населения и характеризуются высокой степенью риска преждевременной смерти. По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз (ОП) также признан одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, данное заболевание приобретает масштабы эпидемии и может быть отнесено к числу социально значимых проблем здравоохранения многих стран.

В последние годы увеличилось количество сообщений о том, что ОП и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут иметь общие механизмы развития [1]. Патогенетическая связь этих заболеваний была изучена в целом ряде клинических исследований [2, 3]. Высказано предположение, что низкая минеральная плотность кости (МПК) может непосредственно выступать в роли фактора риска развития атеросклероза коронарных артерий [4]. Частота АГ у пациентов с переломами позвонков была достоверно выше, составив 41,1%, чем у пациентов без переломов позвонков — 31,5% [1]. Общеизвестно, что заболеваемость ССЗ и ОП увеличивается с возрастом, а число людей в мире в возрасте ≥60 лет растет.

У женщин в постменопаузальном периоде происходит целый каскад нарушений, приводящих к обеим патологиям. Среди этих нарушений важную роль играют повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и дисфункция эндотелия. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация СНС с вовлечением лептина замедляет образование костной ткани и стимулирует ее разрушение, что, в конечном итоге способствует снижению МПК и повышению риска переломов. Известно, что гиперлептинемия ассоциируется с рядом атерогенных эффектов, включая дисфункцию эндотелия, окислительный стресс, индуцирует воспалительные реакции и ингибирует костное формирование.

Во время менопаузы в условиях дефицита эстрогенов снижается продукция оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, что приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям костного метаболизма, поскольку NO оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты. Предполагают, что одним из механизмов снижения МПК является ухудшение перфузии костной ткани, нарушения в системе микроциркуляции (МЦ).

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлечен к изучению МЦ при различных патологических состояниях. Расстройства МЦ играют весьма важную роль в патогенезе многих заболеваний, поэтому объективная регистрация нарушений МЦ может дать важную информацию как в более глубоком понимании происхождения различных симптомов заболевания, так и оказать помощь в более дифференцированном подборе медикаментозной терапии [4].

В зарубежных исследованиях было показано, что β-адреноблокаторы (β-АБ), подавляя активность СНС, способствуют увеличению МПК и снижают риск переломов. В других исследованиях не был подтвержден такой потенциал β-АБ [5]. Частично разрешить противоречия смогли углубленные исследования, в которых оказалось, что кардиоселективные β-АБ больше снижают риск переломов, чем неселективные. Необходимо отметить, что большинство исследований, в которых изучалась связь β-АБ с костной тканью и риском переломов, носили ретроспективный характер [6].

Интерес вызывает появившаяся публикация о том, что небиволол, обладающий вазодилатирующим эффектом (за счет увеличения синтеза NO), может быть препаратом выбора при сочетании АГ с остеопенией, т.к. наряду с антигипертензивным эффектом может влиять на костное ремоделирование с помощью разных механизмов, основным из которых является улучшение МЦ за счет NO, и оказывать таким образом профилактическое действие на развитие ОП [7]. Для оптимизации подхо-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток

Параметр	Основная группа (n=28) M±m	Контрольная группа (n=28) M±m
Возраст, лет	58,9±1,0	55,4±0,9*
Рост, см	160,9±1,2	161,3±1,3
Вес, кг	73,9±1,4	70,3±2,6
Индекс массы тела, кг/м^2	28,7±0,7	27,1±1,1
Наличие факта курения, n (%)	1 (3,6)	1(3,6)
Продолжительность постменопаузы, лет	11,4±1,3	7,5±1,2*
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	143,2±1,5
ДАД, мм рт.ст.	85,8±1,2	88,6±1,0
ЧСС, уд./мин	70,3±1,5	71,6±1,6
МПК (L1-L4), г/см^2	0,867±0,008	0,886±0,02
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,08	-1,48±0,14
МПК ШБ, г/см^2	0,696±0,009	0,698±0,013
Т-критерий ШБ, SD	-1,39±0,08	-1,36±0,12
МПК ПОБ, г/см^2	0,872±0,010	0,843±0,019
Т-критерия ПОБ, SD	-0,58±0,078	-0,79±0,158
ПМ, перф. ед.	2,03±0,12	2,06±0,13
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,40±0,04
Kv, %	20,29±1,32	21,28±2,14
ПМmax, перф. ед.	5,93±0,51	7,74±0,60*
РКК, %	313,9±25,7	379,9±28,5
Т ½, с	17,69±1,75	17,1±0,87
Уровень СТХ, нг/мл	0,367±0,031	0,369±0,028
Уровень Ca^{2+}, ммоль/л	1,29±0,02	1,31±0,01
Уровень ОЩФ, Е/л	202,2±10,7	185±8,5

Примечание: * — p<0,05 при межгрупповом сравнении.

дов к лечению АГ у женщин в постменопаузе, имеющих факторы риска ССЗ и переломов, было предпринято настоящее исследование.

Цель — оценить влияние небиволола на МПК и параметры МЦ у женщин в постменопаузальном периоде с мягкой АГ и остеопенией.

Материал и методы

В сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование были включены 56 женщин, находящихся в постменопаузальном периоде в возрасте 50-65 лет, не принимавшие регулярно какие-либо препараты, с остеопенией и мягкой АГ: систолическое артериальное давление (САД) ≥140 и ≤159 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥90 и ≤99 мм рт.ст. Критериями включения, помимо возраста, наличия остеопении и мягкой АГ, были подписание пациенткой информированного согласия, отсутствие на ЭКГ атриовентрикулярной блокады II-III ст. Критериями исключения являлись нарушения ритма сердца, наличие заболеваний, вызывающих вторичный ОП — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет; злокачественные заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, регулярный прием препаратов, способствующих снижению костной массы, низкотравматические переломы в анамнезе и тяжелые соматические заболевания, металлоконструкции или эндопротезы в областях измерения МПК.

Всем пациенткам до начала исследования и через 12 мес. проводили клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация ЭКГ, количественное определение МПК и исследование МЦ. Количественное определение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ) в переднезадней проекции. Фиксировались абсолютные значения МПК в г/см^2 и Т-критерии в стандартных отклонениях (SD) в указанных выше областях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для женщин в постменопаузе (≥50 лет) снижение МПК определяли по Т-критерию, где значение от -1,0 до -2,4 SD соответствовало остеопении.

Исследование состояния МЦ проводилось методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока “ЛАКК-02” — исполнение 1 (НПП “Лазма”, Россия). Выбор метода ЛДФ обусловлен тем, что ЛДФ позволяет оценить, как общий уровень периферической перфузии, так и особенности функционирования, регуляции кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР). В течение 10 мин производилась запись исходной ЛДФ-граммы — исследовался базальный кровоток. Далее проводилась окклюзионная проба (ОкП) с целью выявления адаптационных резервов системы МЦ, а также для оценки общего функционального состояния МЦР. В течение первой минуты фиксировали исходную величину показателей МЦ, затем в предварительно наложенную на плечо пациентки манжету тонометра накачивался воздух до уровня 250 мм рт.ст. После 3-минутной окклюзии воздух из манжеты быстро выпускался, и на протяжении следующих 6 мин регистрировалась ЛДФ-грамма, отражающая восстановление кровотока. Обработка зарегистрированных данных проводилась с помощью программного обеспечения.

Таблица 2

Динамика уровня АД и ЧСС на фоне терапии

Параметр	Основная группа (n=28) M±m		Контрольная группа (n=28) M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	121,4±0,8*	143,2±1,5	119,4±0,6*
ДАД, мм рт.ст.	85,8±1,2	72,3±0,7*	88,6±1,0	70±1,0*†
ЧСС, уд./мин	70,3±1,5	61,2±0,9*	71,6±1,6	59,6±0,6*

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе, † — p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Таблица 3

Параметры базального кровотока в МЦР на фоне антигипертензивной терапии

Показатель МЦР	Основная группа (n=28) M±m		Контрольная группа (n=28) M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
ПМ, перф. ед.	2,03±0,12	3,93±0,15*	2,06±0,13	1,54±0,11*††
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,84±0,06*	0,40±0,04	0,25±0,02*††
Kv, %	20,29±1,32	24,27±1,61*	21,28±2,14	18,43±1,75††
ВСС, %	5,39±0,57	1,68±0,14*	5,52±0,60	6,75±0,70††
ИЭМ, у.е.	3,80±0,43	12,07±0,81*	3,09±0,25	2,59±0,15*††
ПМmax, перф. ед.	5,93±0,51	9,67±1,17*	7,74±0,60	5,73±0,59*††
РКК, %	313,9±25,7	459,2±52,4*	379,9±28,5	361,7±37,5†
T ½, с	17,69±1,75	29,52±1,33*	17,1±0,87	19,74±0,77*††

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе, † — p<0,05, †† — p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Исходно и через 12 мес. приема антигипертензивной терапии в сыворотке крови определялись показатели кальциевого обмена и костного метаболизма: кальций ионизированный (Ca^{2+}), общая щелочная фосфатаза (ОЩФ), С-телопептид коллагена I типа (СТХ) методом β-crosslaps.

Пациентки были рандомизированы методом случайных чисел, сформированы две группы — основная из 28 женщин, получающих лечение небивололом 2,5-5 мг 1 раз в сут., и контрольная (n=28), получавших терапию атенололом 25-50 мг 1 раз в сут.

Статистика и планирование результатов настоящего исследования были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (SAS-Institute, США). Количественные показатели — антропометрические данные, длительность постменопаузы, результаты денситометрии и МЦ, представлены в виде средних величин (M) ± ошибка среднего (m). Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При оценке достоверности динамики показателей за время лечения использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по большинству параметров, за исключением возраста, продолжительности постменопаузы (разница между группами не превышает 5-летний период) и максимального значения показателя МЦ (ПМ) при проведении ОкП.

На фоне 12 мес. приема небивололола и атенолола отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС с достижением целевого уровня (таблица 2). Аналогичные результаты получены как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [8].

Результаты исследования ПМ в покое и при функциональной пробе представлены в таблице 3.

По результатам ЛДФ получен исходно сниженный уровень базального кровотока, что проявляется низким уровнем ПМ в основной (2,03±0,12 перф. ед.) и контрольной (2,06±0,13 перф. ед.) группах. Снижение ПМ у пациентов с АГ подтверждено и другими исследователями [4, 9]. По данным ЛДФ, базальный кровоток у пациентов основной группы на фоне терапии небивололом характеризовался увеличением ПМ: исходно — 2,03±0,12 перф. ед., на терапии 3,93±0,15 перф. ед., (p<0,001), что свидетельствует об улучшении тканевой перфузии, а также увеличением коэффициента вариации тканевого кровотока (Kv) с 20,29±1,32% до 24,27±1,61% (p<0,001), что косвенно отражает улучшение адаптации системы МЦ к постоянно меняющимся потребностям тканей и возможное увеличение эффективности функционирования активных механизмов регуляции микрокровотока. В группе контроля отмечалось снижение ПМ с 2,06±0,13 перф. ед. до 1,54±0,11 перф. ед. (p<0,01) и Kv с 21,28±2,14% до 18,43±1,75% (p=0,09), что было расценено как ухудшение тканевой перфузии.

На терапии небивололом отмечается снижение внутрисосудистого сопротивления (ВСС) МЦР на 3,7±0,6% (p<0,001), на терапии атенололом выяв-

Таблица 4

Динамика параметров костной ткани на фоне антигипертензивной терапии

Параметр	Основная группа (n=28) M±m		Контрольная группа (n=28) M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
МПК (L1-L4), г/см^2	0,867±0,008	0,894±0,011*	0,886±0,015	0,872±0,013*†††
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,08	-1,39±0,10*	-1,48±0,14	-1,59±0,12*†††
МПК ШБ, г/см^2	0,696±0,49	0,71±0,06	0,698±0,07	0,684±0,07*†††
Т-критерий ШБ, SD	-1,39±0,44	-1,27±0,5*	-1,36±0,64	-1,48±0,65†††
МПК ПОБ, г/см^2	0,872±0,05	0,883±0,05*	0,843±0,1	0,840±0,1†
Т-критерия ПОБ, SD	-0,579±0,4	-0,486±0,4*	-0,793±0,84	-0,829±0,93††

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с исходным значением в той же группе, † — p<0,05, †† — p<0,01, ††† — p<0,001 при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

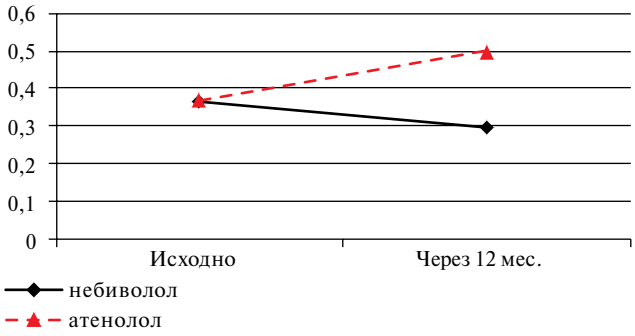


Рис. 1 Динамика уровня СТХ на фоне антигипертензивной терапии.

лено увеличение ВСС на 1,2±0,8%, что не достигло достоверного уровня.

Индекс эффективности МЦ (ИЭМ) является интегральной характеристикой соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевой перфузии. В представленном исследовании получено статистически значимое увеличение ИЭМ в основной группе на 318±53% (p<0,001), в то время как в группе контроля отмечалось снижение ИЭМ на 6,5±7,3%, не достигшее достоверного уровня (p=0,378).

При ОкП в основной группе отмечалось значимое увеличение максимального ПМ (ПМmax) во время постокклюзионной гиперемии на 120±37% (p<0,01), которая считается преимущественно нейрогенной реакцией и реализуется при участии NO и нейропептида кокальцигенина. В контрольной группе отмечена обратная динамика этого параметра, что может указывать на усугубление застойно-стазических явлений в венулярном звене МЦР. В группе контроля также отмечалось достоверное снижение резерва капиллярного кровотока (РКК) на 24±7,9% (p<0,01), что отражает угнетение вазомоторных реакций, приводящее к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. По данным некоторых исследований, РКК у пациентов с АГ ниже, чем у здоровых лиц [4, 12]. На фоне терапии небивололом РКК увеличился на 82,7±28,5% (p<0,001). Время полувосстановления капиллярного кровотока (Т ½) до терапии в обеих группах было снижено, что свидетельствует о более быстрой нормализации кровотока за счет высокой реактивности прекапилляров, т.е. их склонности к спазму, вероятно, за счет измененной вазодилатирующей способности эндотелия. На фоне терапии Т ½ в основной группе достоверно выросло и достигло уровня нормальных значений, что составляет 25-40 с. В группе контроля показатель также достоверно увеличился, однако нормальных значений не достиг.

Комплексная оценка результатов исследования МЦ позволила выявить у пациенток гетерогенность гемодинамических типов МЦ. До лечения в основной группе 57,14% пациенток имели спастический тип МЦ (СТ), 7,14% застойно-стазический тип МЦ (ЗСТ), также 7,14% имели гиперемический тип МЦ и у 28,57% был выявлен нормоциркуляторный тип (НЦТ) МЦ. В группе контроля до терапии 64,29% пациенток имели СТ, 7,14% — ЗСТ, 7,14% — гиперемический тип МЦ и 21,43% — НЦТ. На фоне терапии небивололом увеличилось количество пациенток с НЦТ МЦ и достигло 64,29% (p<0,01), количество больных со СТ МЦ снизилось до 28,57% (p<0,05), гиперемический тип МЦ сохранялся у 7,14%, ЗСТ не определялся после 12 мес. приема небиволола (p<0,05). На фоне терапии атенололом достоверной динамики гемодинамических типов МЦ получено не было. По некоторым данным у пациенток с АГ наиболее распространены СТ и ЗСТ [13]. Полученные результаты в целом согласуются с данными других авторов [9, 11].

Таким образом, можно судить о положительном влиянии небиволола на МЦ, что выражается в увеличении перфузии, снижении шунтового кровотока, ВСС, снижении спастических и застойных явлений в МЦР, в то время как на фоне терапии атенололом отмечается отрицательная динамика основных показателей МЦ, не всегда достигающая достоверного значения.

В соответствии с задачами настоящего исследования пациенткам для оценки состояния костной ткани проводилась денситометрия. Динамика МПК и Т-критерия на фоне терапии представлена в таблице 4.

За время исследования у пациенток основной группы отмечено значимое увеличение МПК во всех исследуемых отделах скелета, в то время как в контрольной группе этого не наблюдалось. Таким образом, можно рассматривать значимое увеличение костной

массы на фоне терапии небивололом, а динамику показателей денситометрии на терапии атенололом можно расценивать как физиологическую потерю.

Была отмечена значимая динамика уровня СТХ — фрагмента коллагена I типа, на долю которого приходится >90% органического матрикса кости. В результате ремоделирования костной ткани коллаген I типа разрушается, при этом его фрагменты попадают в кровь, одним из таких фрагментов является СТХ. При резорбции костной ткани коллаген I типа разрушается быстрее, и при этом соответственно повышается содержание фрагментов коллагена в крови. СТХ является наиболее часто используемым маркером костной резорбции. В представленном исследовании отмечалось снижение уровня данного маркера в основной группе и повышение его в контрольной. Динамика СТХ в основной и контрольной группах представлена на рисунке 1.

Выполненное исследование подтвердило антигипертензивный и пульсурежающий эффекты небиволола и атенолола. Значимое увеличение МПК и улучшение показателей МЦ у пациенток основной группы может быть подтверждением гипотезы [7] о том, что у пациенток с остеопенией небиволол может быть препаратов выбора при лечении АГ.

Динамика параметров МЦ у пациенток с АГ согласуется с данными других авторов [4, 9-11]. В крупномасштабном 20-летнем исследовании австралийских ученых было показано, что регулярный прием β-АБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие ОП у 50% пациентов [14]. Достоверно более высокая МПК была отмечена и в проспективном исследовании [15] у лиц, принимающих β-АБ в сравнении с нелеченными пациентами. Однако авторы учитывали факт приема любых β-АБ, не разделяя пациентов, получавших терапию данными препаратами, на отдельные подгруппы. Принимая во внимание, что с 45 лет начинается физиологическая потеря костной массы на 1-2% в год, можно предположить, что атенолол не оказывал влияния на динамику МПК у пациенток контрольной группы.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании подтвердилось предположение о том, что небиволол в сравнении с атенололом оказывает положительное влияние на костную массу и снижает скорость костного обмена, вероятно, за счет улучшения костной перфузии. Об этом свидетельствует увеличение в основной группе и снижение в группе контроля параметров базального кровотока — ПМ, среднего квадратичного отклонения (СКО) и Kv, разнонаправленная динамика ИЭМ в двух группах, данные ОкП, снижение уровня маркера костной резорбции в сыворотке крови — СТХ на фоне терапии небивололом. Таким образом, продемонстрирована возможность небиволола оказывать положительное влияние не только на уже известные кардиометаболические факторы риска ССЗ, но и на МПК за счет улучшения МЦ. Результаты работы имеют важное практическое значение, поскольку способность небиволола оказывать профилактическое действие на развитие ОП, может увеличить приверженность пациенток лечению антигипертензивными препаратами и предоставить возможность врачам одновременно влиять на коморбидные состояния. Вместе с тем, полученные результаты необходимо подтвердить в крупномасштабных исследованиях.

Литература

1. Gandolini G, Grossi E, Bevilacqua M. Is the association between hypertension and bone osteoporotic fracture expressing a real interdependence? Diue from GISMO Lombardia database. J Bone Miner Res 2008; 23: S 329: Abstract SU 346.
2. Peres-Castrillon JL, De Luis D, Duenas-Laita A. Atherosclerosis and osteoporosis. Minerva Med. 2008; 99(1): 4-54.
3. Sennerby U, Farahmand B. Cardiovascular desease and future risk of hip fracture in women. Osteoporosis Int 2007; 18(10): 1355-62.
4. Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV. Microcirculation in cardiology. M., 2004; 135p. Russian (Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004; 135 с).
5. Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338: 335-8.
6. Sobchenko KE, Skripnikova IA, Abirova ES, et al. Effect of betaadrenoblockers on the bone mineral density. Osteoporosis and osteopaties 2013; 1: 35-8. Russian (Собченко К. Е., Скрипникова И. А., Абирова Э. С. и др. Эффект бета-адреноблокаторов на минеральную плотность кости. Остеопороз и остеопатии 2013; 1: 35-8).
7. Toker A, Gulcan E, Toker S. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: hypothesis. Tropical Journal of pharmaceutical research 2009; 8 (2): 181-6.
8. Buvalcev VI, Nebieridze DV, Spasskaya MB. Research of efficiency and safety of a nebivolol at patients with an arterial hypertension in the conditions of polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2003; 2(1): 9-16. Russian (Бувальцев В. И., Небиеридзе Д. В., Спасская М. Б. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных артериальной гипертонией в условиях поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(1): 9-16.
9. Nazarova AV, Nazarova OA. Parameters of microcirculation and their interrelation with the speed of distribution of a pulse wave at patients with arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13: 80. Russian (Назарова А. В., Назарова О. А. Параметры микроциркуляции и их взаимосвязь со скоростью распространения пульсовой волны у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13: 80).
10. Kozlov VI. Microcirculation: assessment of a state and diagnostics of frustration of a capillary blood-groove. Angiology and vascular surgery: mater. of the IV Rus. conf. With the international participation “Mikrotsirkulyation in clinical practice” 2012; 8, pril.: 6-7. Russian (Козлов В. И. Микроциркуляция крови: оценка состояния и диагностика расстройств капиллярного кровотока. Ангиология и сосудистая хирургия: матер. IV Всерос конф с международным участием “Микроциркуляция в клинической практике” 2012; 8, прил.: 6-7).
11. Fedorovich AA. Functional condition of regular mechanisms of a microcirculator blood-groove in norm and at arterial hypertension according to a laser Doppler floumentry. Regionarny blood circulation and microcirculation 2010; 1(33): 49-60. Russia. (Федорович А. А. Функциональное состояние регулярных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2010; 1 (33): 49-60).
12. Kozlov VI, Azishhov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler floumetry in an assessment of a state and frustration of a mikrotsirklyation of blood: a grant for doctors. M., 2012; 32p. Russian (Козлов В. И., Азищов Г. А., Гурова О. А. и др. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркляции крови. Метод пособие для врачей. М., 2012; 32с).
13. Schoofs M, Sturkenboom P, Van Leeuwen J. Use of beta-blockers is associated with BMD and fracture risk. Bone 2005; 36S2: 129-30.
14. Yang S, Nguyen D, Center GR. Assosiation between beta-blockers use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48(3): 451-5.
15. Turker S, Karatosum V, Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral dencity. Clin Orthop 2006; 443: 73-4.

Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект

Клестер Е. Б.[1], Иванов О. А.[2], Буднев Д. С.[2], Елыкомов В. А.[2]
[1]ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ. Барнаул; [2]Краевое ГБУЗ "Краевая клиническая больница". Барнаул, Россия

Цель. Изучить частоту распространения сопутствующей патологии системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, мочеполовой системы для повышения качества прогноза развития осложнений и неблагоприятных исходов при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, в т.ч. с учетом гендерных различий.

Материал и методы. Под наблюдением находились 127 больных (73,2% — мужчины, 26,8% — женщины), прооперированных в плановом порядке по поводу ишемической болезни сердца в Алтайской краевой клинической больнице. Средний возраст больных на момент операции составил 58,9±6,3 года. Коронарное шунтирование проводилось по показаниям в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии.

Результаты. Индекс коморбидности по Charlson (ИКСh) составил 4,7 [4,1-5,3] балла; у мужчин — 3,6 [3,2-4,1], у женщин — 5,2 [4,7-5,6] ($p<0,05$). Низкая коморбидность (ИКСh ≤3) наиболее часто диагностирована у мужчин — 38,7% vs 17,6% ($p=0,04$), высокая (ИКСh >5) у женщин — 58,8% vs 36,6% ($p=0,04$). ИКСh коррелировал со следующими операционными осложнениями: сердечной недостаточностью, потребовавшей инотропной поддержки в течение >5 сут. (r=0,73); периоперационным инфарктом миокарда (r=0,71); острым нарушением мозгового кровообращения, подтвержденным компьютерной томографией (r=0,56); нарушениями ритма сердца: фибрилляцией предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардией (r=0,52); дыхательной недостаточностью, приведшей к пролонгированной искусственной вентиляции легких в течение >5 сут. (r=0,48).

Заключение. ИКСh имеет гендерные различия и характеризуется высоким риском неблагоприятного прогноза у женщин: выживаемость <15% в ближайшие 10 лет. К факторам риска операционной летальности при коронарном шунтировании в анализируемой женской популяции относятся: возраст >70 лет, наличие хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек (≥III ст.) и длительность искусственного кровообращения.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коморбидность, женский пол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 32–37
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-32-37

Поступила 19/05-2015
Принята к публикации 31/08-2015

Prevalence of comorbidities and their influence on complications and outcomes of coronary bypass surgery for coronary heart disease in gender perspective

Klester E. B.[1], Ivanov O. A.[2], Budnev D. S.[2], Elykomov V. A.[2]
[1]Altai State Medical University of the Ministry of Health. Barnaul; [2]Regional Clinical Hospital. Barnaul, Russia

Aim. To study prevalence of cardiovascular, respiratory, urinary tract and gastrointestinal comorbidity for the improvement of prediction of complications and adverse outcomes in coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease, incl. gender differences.

Material and methods. We observed 127 patients (73,2% — males, 26,8% — females), operated for ischemic heart disease in Altai regional clinical hospital. Mean age at the moment of surgery was 58,9±6,3 y.o. Bypass operation was done as indicated, under on-pump conditions with pharmaco-cold cardioplegy.

Results. Comorbidity index by Charlson (CIC) was 4,7 [4,1-5,3] points; in men — 3,6 [3,2-4,1], in women — 5,2 [4,7-5,6] ($p<0,05$). Low comorbidity (CIC ≤3) was more common for men — 38,7% vs 17,6% ($p=0,04$), high (CIC >5) y for women — 58,8% vs 36,6% ($p=0,04$). CIC correlated with the following operation complications: heart failure required inotropes for >5 days (r=0,73); perioperation myocardial infarction (r=0,71); acute disorder of brain circulation confirmed by computed tomography (r=0,56); heart rhythm disorders: atrial fibrillation, paroxysmal ventricular tachycardia (r=0,52); respiratory failure led to prolonged artificial ventilatory support >5 days. (r=0,48).

Conclusion. CIC shows gender differences and is characterized by higher risk of adverse outcomes in women: survival <15% in nearest 10 years. As the risk factors of operation mortality among the female population analysed, do play role age >70 y.o., heart failure, diabetes, chronic kidney disease (≥III stage) and duration of on-pump period.

Key words: coronary bypass, comorbidity, female gender.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 32–37
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-32-37

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +8 (3852) 40-56-57; 8 (961) 994-16-60
e-mail: klester@bk.ru

[Иванов О. А. — врач-ординатор отделения анестезиологии-реанимации по ведению пациентов кардиохирургического профиля, Клестер Е. Б.* — профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Буднев Д. С. — зав. отделением анестезиологии-реанимации по ведению пациентов кардиохирургического профиля, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, главный врач].

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКСh — индекс коморбидности по Charlson, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, CCS — функциональный класс стенокардии, ES — EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одним из самых эффективных методов реваскуляризации миокарда и улучшения качества жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Характерной особенностью ИБС является то, что она имеет клинические симптомы преимущественно у пациентов в возрасте >40 лет. Развитие многих заболеваний с возрастом свидетельствует, прежде всего, об инволюционных процессах (мультиморбидность), а детерминированная возможность их сочетания (коморбидность) остается весьма сложной проблемой [2]. При наличии нескольких заболеваний у пациента происходит не просто суммирование двух или нескольких изменений в организме, а чрезвычайно сложная реакция, приводящая к существенным изменениям клинической картины, течения и исходов каждого из ассоциированных заболеваний [3]. Несмотря на то, что в ведущих клиниках госпитальная летальность после АКШ не превышает 1-2%, при наличии мульти- и коморбидности риск осложнений и неблагоприятных исходов остается высоким [4, 5]. В современной кардиохирургии и анестезиологии отсутствуют общепризнанные методы оценки риска и предоперационной подготовки при КШ в зависимости от наличия сопутствующей и/или ассоциированной патологии с учетом гендерных различий. Так, несмотря на высокую оценку использования в кардиохирургии системы EuroSCORE (ES — European **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation), в публикациях последнего времени накопились данные о недооценке или переоценке летальности на основе оценочной шкалы, в результате чего использование системы ES стало вопросом для дискуссий [7, 8]. В обзорной статье, 2012г, обобщены результаты 67 исследований по определению прогностической точности показателя ES; сделан вывод, что оценка риска на основе этой модели не может применяться ни для отбора пациентов на кардиохирургическую операцию, ни для сравнения результатов между отдельными клиниками [9]. В 2011г была разработана улучшенная модель ES-II. При ее разработке использованы результаты, полученные у >22 380 пациентов, которым были выполнены кардиохирургические операции в 154 клиниках 43 стран [10]. Однако дальнейшие исследования, проведенные в США (n=50 588), свидетельствуют о низкой прогностической значимости ES-II при изолированном КШ (n=40 871) и подчеркивают необходимость индивидуального мультидисциплинарного подхода [11]. Аналогичные результаты получены итальянскими и японскими исследователями [12, 13]. Таким образом, до настоящего времени не определены основные факторы риска развития осложнений и госпитальной летальности при АКШ в зависимости от тяжести ИБС, возраста, сопутствующей патологии с учетом гендерных различий.

Цель исследования — изучить частоту распространения сопутствующей патологии системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, мочеполовой системы для повышения качества прогноза развития осложнений и неблагоприятных исходов при АКШ у больных ИБС, в т.ч. с учетом гендерных различий.

Материал и методы

Под наблюдением находились 127 больных (73,2% мужчин, 26,8% женщин), прооперированных в плановом порядке по поводу ИБС в Алтайской краевой клинической больнице. Средний возраст больных на момент операции составил 58,9±6,3 года. Доля пациентов >60 лет составила 41,7% (n=53). В анамнезе 81 (63,8%) пациент перенесли инфаркт миокарда (ИМ), из них 17 (20,5%) повторно.

АКШ проводили по показаниям в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Всем больным выполнено клиническое и инструментальное обследование с учетом Рекомендаций по реваскуляризации миокарда (2011). Пациенты, перенесшие повторное АКШ, экстренное АКШ, комбинированные вмешательства на коронарных артериях, миокарде и клапанах сердца были исключены из исследования. Индекс коморбидности оценивали по Charlson ME, et al., 1987, в модификации Deyo RA, et al., 1992. Риск операционной летальности оценивали с помощью EuroSCORE II (2011) (http://www.euroscore.org/). Анестезиологический риск определяли по ASA (American Association of Anaesthetists; шкала Американской ассоциации анестезиологов) и классификации степени риска операции и анестезии, рекомендованной МНОАР, 1989 (Московским научным обществом анестезиологов и реаниматологов). Этический комитет одобрил протокол исследования. Формы ИБС определялись согласно классификации ВКНЦ АМН СССР (1984, 1986), разработанной на основе рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1979, и дополненной еще одной формой — “безболевой ишемией миокарда”, в т.ч.: I тип — полностью безболевая ишемия миокарда; II тип — сочетание безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда. Тяжесть клинических проявлений ИБС у женщин на этапе предоперационной подготовки представлены в сравнении с мужчинами, прооперированными за тот же период времени в отделении.

При статистической обработке полученных данных использовали методы вариационной статистики с пакетом программ “Statistica 7.0” и предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров. При нормальном распределении статистическую значимость различия средних показателей определяли с использованием критерия Стьюдента, при уровне значимости $p<0,05$. При

Таблица 1

Структура форм ИБС у анализируемых групп больных

Болезни	Всего n=127		Пол				p
			Мужчин, n=93		Женщин, n=34		
	n	%	n	%	n	%	
Стенокардия напряжения:	127	100	93	73,2	34	26,8*	p=0,000
I ФК	9	7,1	7	1,1	2	5,9	p=1,000
II ФК	37	29,1	32	34,4	5	14,7*	p=0,046
III ФК	81	63,8	54	58,1	27	79,4*	χ^2=4,03; p=0,045
ПИКС	81	63,8	68	64,5	13	38,2*	χ^2=11,65; p=0,001
ХСН:	127	100					
I стадия	109	85,8	84	90,3	25	73,5*	χ^2=4,47; p=0,034
IIA стадия	18	14,2	9	9,7	9	26,5*	χ^2=4,47; p=0,034
I ФК	31	24,4	28	30,1	3	8,8*	χ^2=5,01; p=0,025
II ФК	87	68,5	62	66,7	25	73,5*	χ^2=4,47; p=0,034
III ФК	9	7,1	3	3,2	6	17,7	χ^2=0,27; p=0,602
Нарушение ритма и проводимости	44	34,6	27	29,0	17	50,0*	χ^2=3,95; p=0,047
ФП	47	37,0	37	39,8	10	29,4	χ^2=0,75; p=0,387
ББИМ II тип	18	14,2	9	7,1	9	26,5*	χ^2=4,47; p=0,034

Примечания: * — статистически значимые различия (p<0,05) между I и II группами, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ББИМ — безболевая ишемия миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

анализе распределений, отличающихся от нормальных использовали непараметрические критерии (медиана, 25 и 75 процентили). Качественные различия между группами оценивали при помощи точного критерия Фишера (при n<5) или χ^2 при n>5. Количественные различия определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Для расчета 95%-го доверительного интервала (ДИ) для доли использовали откорректированную нормальную аппроксимацию (откорректированный метод Вальда). Оценивали взаимосвязи отдельных факторов с выживаемостью больных с помощью расчета показателя отношения шансов (ОШ) — отношение вероятности летального исхода к вероятности нелетального исхода.

Результаты и обсуждение

Для женщин была характерна выраженная клиника стенокардии, преимущественно III класса по CCS (Canadian Cardiovascular Society; классификация стенокардии Канадского кардиологического общества) с атипичными проявлениями по типу вазоспастической стенокардии, ночными приступами и удовлетворительным состоянием в течение дня, а также увеличение частоты безболевой ишемии миокарда, диагностируемой с помощью холтеровского ЭКГ-мониторинга и более тяжелые проявления хронической сердечной недостаточности (таблица 1).

Необходимо отметить, что из 34 женщин, поступивших на оперативное лечение, больше половины (58,8%) были >60 лет, средний возраст мужчин составлял 57,7±5,8 лет, женщин — 62,5±6,4 года (p<0,05). При анализе клиники выявлены гендерные различия: II класс по CCS, как и перенесенный в анамнезе крупноочаговый ИМ чаще диагностированы у мужчин, у женщин в анамнезе преобладал мелкоочаговый ИМ — 53,8% vs 22,1% (p=0,04), что, вероятно, обусловлено более частым поражением мелких ветвей коронарных артерий. У 127 больных всего выявлено 357 заболеваний — на одного больного в среднем 2,8±0,8 заболевания, помимо основного ИБС. Отсутствие сопутствующих заболеваний зарегистрировано лишь у 5,5% больных. Более чем у трети пациентов (49, 38,6%) зарегистрировано >3 сопутствующих заболеваний. Наиболее часто диагностированы: артериальная гипертензия (АГ) — 84,3%; 95%ДИ 76,9-89,7, дисциркуляторная энцефалопатия — 77,2%; 95%ДИ 69,1-83,7, заболевания органов пищеварения — 59,8%; 95%ДИ 51,1-68,0, болезни органов дыхания — 56,7%; 95% ДИ 48,0-65,0 (таблица 2).

Сравнение частоты сопутствующей патологии по классам заболеваний обнаружило существенные гендерные различия: болезни системы кровообращения — ОШ=1,19; 95% ДИ 1,1-1,3 (p=0,000) и эндокринной системы чаще диагностированы у женщин — ОШ=5,9; 95% ДИ 2,1-16,8 (p=0,001), что, несомненно, повлияло на изначальную тяжесть клинической картины хронической сердечной недостаточности (ХСН). У мужчин преобладала патология дыхательной — ОШ=2,4; 95% ДИ 1,1-5,3 (p=0,035), пищеварительной — ОШ=2,4; 95% ДИ 1,1-5,4 (p=0,031) и мочеполовой систем — ОШ=3,2; 95% ДИ 1,4-7,4 (p=0,007). Анализ частоты обнаружения отдельных сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин показал значительные разли-

Таблица 2

Структура сопутствующей патологии у анализируемых больных

Болезни	Всего n=127		Пол				p
			Мужчин, n=93		Женщин, n=34		
	n	%	n	%	n	%	
Системы кровообращения (исключение ИБС)	112	88,2	78	83,9	34	100*	p=0,011
АГ	107	84,3	73	78,5	34	100*	p=0,002
Цереброваскулярные болезни	98	77,2	66	71,0	32	94,1*	p=0,007
Органов дыхания:	72	56,7	58	62,4	14	41,2*	χ^2=3,73; p=0,053
ХОБЛ	59	30,7	53	57,0	6	17,7*	χ^2=12,5; p=0,000
БА	13	10,3	5	5,4	8	23,5*	p=0,006
Органов пищеварения	76	59,8	61	65,6	15	44,1*	χ^2=3,93; p=0,048
ГЭРБ	25	19,7	14	15,1	11	32,4*	χ^2=3,68; p=0,054
Хронический гастрит	47	37,0	39	41,9	7	20,6*	χ^2=4,03; p=0,045
Язвенная болезнь	19	15,0	16	17,2	3	8,8	p=0,399
Мочеполовой системы	61	48,0	50	53,8	11	32,4*	χ^2=3,75; p=0,053
Хронический цистит	45	35,4	37	39,8	8	23,5	χ^2=2,21; p=0,137
Хронический пиелонефрит	14	11,0	9	9,7	5	14,7	p=0,302
ХПН	5	3,9	3	3,2	2	5,9	p=0,610
ГПЖ	22	17,3	22	23,7			
Эндокринной системы	35	27,6	18	19,4	17	50,0*	χ^2=10,2; p=0,001
Сахарный диабет	18	14,2	7	7,5	11	32,4*	χ^2=10,7; p=0,001
Ожирение	32	25,2	17	18,3	15	44,1*	χ^2=7,50; p=0,006

Примечания: * — статистически значимые различия (p<0,05) между I и II группами, БА — бронхиальная астма, ГЭРБ — гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ГПЖ — гиперплазия предстательной железы.

Таблица 3

Сравнительный анализ основных интраоперационных показателей у женщин и мужчин

Показатель	Пол		p
	Мужчин, n=93	Женщин, n=34	
Множественное поражение коронарных артерий, %	64,5 (95% ДИ 54,4-73,5)	44,1 (95% ДИ 28,9-60,6)*	0,035
Число факторов риска 3 и более, %	36,6 (95% ДИ 27,5-46,7)	58,8 (95% ДИ 42,2-73,7)*	0,028
Длительность искусственного кровообращения, мин	92 [89; 96]	98 [92; 107]*	0,015
Время пережатия аорты, мин	53 [48; 55]	51 [45; 53]	0,086
Среднее количество шунтов на 1 больного	2,9±0,99	3,1±0,91	0,549
Полная реваскуляризация миокарда, %	92,5 (95% ДИ 85,0-96,6)	88,2 (95% ДИ 72,8-95,9)	0,369
Доля использования ЛВГА, %	89,3 (95% ДИ 81,1-94,2)	82,4 (95% ДИ 66,1-92,0)	0,299

Примечание: * — статистически значимые различия (p<0,05) между I и II группами, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия.

чия: у женщин чаще регистрируются АГ и сахарный диабет, у мужчин — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический гастрит. У каждой третьей женщины (26,5%) обнаружена патология репродуктивных органов: у 4 — миома матки, 2 пациентки ранее перенесли операцию ампутации матки по поводу миомы, 3 пациентки — радикальную мастэктомию по поводу рака молочной железы. Аналогичные данные представлены в работах новозеландских ученых, доказавших, что женщины, перенесшие операцию изолированного АКШ за период 2010-2012гг были старше мужчин — 66,4 vs 64,0 years (p=0,007), с более высоким индексом массы тела — 30,1 vs 28,8 кг/м^2 (p=0,004), у них чаще диагностирована АГ — 78,9% vs 67,8% (p=0,008), ХОБЛ — 22,6% vs 15,4% (p=0,028), хроническая болезнь почек — скорость клубочковой фильтрации 74 vs 81 мл/мин/1,73 м^2 (p=0,007), что ассоциировано с более высокой 30-суточной летальностью — 4,8% vs 0,8%, ОШ 5,63, 95% ДИ 1,67-19,0 (p=0,005) и среднесрочное отношение рисков смертности 2,49, 1,06-5,84 (p=0,037) (1 год выживаемости 93,9% vs 98,1%) [14, 15].

Сравнительный анализ результатов КШ у женщин и мужчин (таблица 3) показал статистически значимое различие по числу факторов риска, множественному поражению коронарных артерий, длительности искусственного кровообращения. По остальным показателям достоверных различий не выявлено.

Сравнительный анализ основных показателей в возрастных группах женщин >60 лет (n=20) и <60 лет (n=14) показал отсутствие статистически значимого различия в таких параметрах, как наличие множественного поражения коронарных артерий и частоты дооперационного ИМ. Однако выявлено статистически значимое различие таких показателей, как частота III-IV ФК по CCS — ОШ=5,3; 95% ДИ 1,2-24,5 (p=0,031), фракция выброса левого желудочка <40% — ОШ=7,2; 95% ДИ 1,5-33,8 (p=0,012), число факторов риска операции ≥3 — ОШ=16,3; 95% ДИ 2,6-20,5 (p=0,003), логистический показатель ES, баллы — 4,1 [3,3; 4,8] vs 2,4 [1,9; 3,1] (p=0,046). Все это объективно подтверждает больший операционный риск у пациенток в возрастной категории >60 лет и увеличение показателей прогнозируемой госпитальной летальности.

Индекс коморбидности по Charlson (ИКСh) составил 4,7 [4,1-5,3] балла, у мужчин — 3,6 [3,2-4,1], у женщин — 5,2 [4,7-5,6] (p<0,05). Необходимо отметить, что ИКСh позволяет прогнозировать летальность, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах — 26%; при 3-4 баллах — 52%, а при сумме >5 баллов — 85%. Низкая коморбидность (ИКСh ≤3) наиболее часто диагностирована у мужчин — 38,7% vs 17,6% (p=0,04), высокая (ИКСh >5) у женщин — 58,8% vs 36,6% (p=0,04), умеренная коморбидность диагностирована без статистически значимых гендерных различий. Кроме того, ИКСh коррелировал со следующими послеоперационными осложнениями: сердечной недостаточностью, потребовавшей инотропной поддержки в течение >5 сут. (r=0,73); периоперационным ИМ (r=0,71); острым нарушением мозгового кровообращения, подтвержденным компьютерной томографией (r=0,56); нарушениями ритма сердца: фибрилляция предсердий, пароксизмальная желудочковая тахикардия (r=0,52); дыхательной недостаточностью, приведшей к пролонгированной искусственной вентиляции легких в течение >5 сут. (r=0,48).

Степень риска по ASA составила 3,3 [2,8–3,7] (высокий риск), по MHOAP — 6,4 [5,9–7,0] без статистически значимых гендерных различий.

При анализе данных с помощью системы ES II оценивались факторы риска, связанные с характеристикой пациента, состоянием сердца и с операцией. Число факторов риска составило 6,9 [5,8-7,7], при гендерном анализе — у мужчин 6,3 [5,3-7,1], у женщин 7,1 [6,2-7,8] (p<0,05). Прогнозируемая госпитальная летальность — 1,8 [1,3-2,5], в т.ч. у мужчин — 1,3 [1,0-2,1], у женщин — 3,3 [2,5-4,1] (p<0,05). Аналогичные данные получены при анализе сравнительной послеоперационной летальности у женщин (n= 10,708) и мужчин (n=29,669), перенесших изолированное АКШ. Летальность у женщин была выше — 4,60% vs 2,53% (p<0,0001), что связано с более старшим возрастом, наличием сахарного диабета, хронической болезни почек 3-5 стадии и ХОБЛ [16]. В то же время в исследовании [17] не выявлено гендерных различий послеоперационной летальности при АКШ в возрастной группе <45 лет [17]. При этом по данным [6] о валидности ES при наблюдении 46516 пациентов после кардиохирургических вмешательств в Швеции в период 2001-2007гг, риск 30-суточной летальности составил 3,2% [6]. При мета-анализе 22 исследований (145 592 операции) было показано, что ожидаемая летальность при АКШ достигает 3,30%, реальная — 2,95%, однако ES II завышала летальность при изолированном АКШ и занижала ее у пациентов с высоким риском [13]. ES II наиболее информативна при определении прогнозируемой летальности у пациентов с низким риском [11].

Обнаружена корреляция между показателем ES II и продолжительностью госпитального послеоперационного периода — коэффициент корреляции (r=0,71). Корреляция между ИКСh и степенью риска по ASA оказалась слабой (r=0,25), между ИКСh и риску по MHOAP умеренной (r=0,45), между ИКСh и показателем ES II сильной (r=0,75).

Фактическая госпитальная летальность после изолированного АКШ составила 3,1%; у женщин — 8,8% (умерли 3 пациентки) и была статистически значимо выше (p=0,013), чем у мужчин (1,1%).

Прогноз операционного риска по ES II оказался не точным — площадь под ROC-кривой в плане прогноза летальности составила 0,67, в т.ч. 0,57 у женщин и 0,71 у мужчин. При многофакторном логистическом регрессионном анализе причин повышенного риска операционной летальности при АКШ в женской популяции было выявлено 4 предоперационных и один интраоперационный факторы риска: возраст >70 лет — ОШ 4,5; 95% ДИ 1,7-11,9 (p=0,003), наличие ХСН — ОШ 1,7; 95% ДИ 1,2–2,2 (p=0,001), сахарного диабета — ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1-4,8 (p=0,036), хронической болезни почек (≥III ст.) — ОШ 5,0; 95% ДИ 1,2-21,3 (p=0,030) и длительность искусственного кровообращения — ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-4,5 (p=0,041). Это согласуется с данными, устранившими следующие факторы риска летальности: возраст >70 лет, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина >2,26 мг/дл; однако одновременно подчеркивается недооценка послеоперационной летальности по ES, так, ожидаемая летальность составила 5,4%, а реальная — 7,7%, что привело к необходимости коррекции индекса с учетом местного контингента кардиохирургических пациентов Бразилии. Географические различия в клиническом состоянии пациентов, направляемых на кардиохирургические операции, и их влияние на исходы является предметом активных обсуждений в настоящее время [1, 7, 18].

Несмотря на то, что не все исследователи отмечают женский пол как фактор риска операционной

летальности [19], нельзя отрицать наличие гендерных различий в тяжести течения ИБС, отчасти, по-видимому, связанное с более старшим возрастом пациенток, поступивших за анализируемый период. Необходимо отметить влияние коморбидных состояний на увеличение риска фактической операционной летальности, что проявляется и в увеличении показателя прогнозируемой летальности по ES II, несмотря на строгие критерии отбора на оперативное лечение. При ретроспективном анализе историй болезни, отмечено увеличение факторов риска у пациентов, направленных на АКШ в 2008г, по сравнению с 2004г [20]. Поэтому степень операционного риска для женщин — кандидаток на хирургическое лечение ИБС — должна оцениваться индивидуально с учетом наличия вышеперечисленных факторов. Соответственно, очевидной становится необходимость использования мультидисциплинарного подхода к ведению больных на всех этапах оказания медицинской помощи.

Заключение

В выполненном исследовании с участием 127 пациентов из Алтайской краевой клинической больницы установлено, что ИКСh имеет гендерные различия и характеризуется высоким риском неблагоприятного прогноза у женщин: выживаемость <15% в ближайшие 10 лет. Статистически значимыми факторами риска операционной летальности при АКШ в анализируемой женской популяции являются: возраст >70 лет, наличие ХСН, сахарного диабета, хронической болезни почек (≥III ст.) и длительность искусственного кровообращения. Наличие значительной частоты как мульти, так и коморбидных заболеваний определило высокий ассоциированный операционно-анестезиологический риск, что необходимо учитывать на этапе предоперационной подготовки, требует дополнительного обследования, увеличения расходов и обязательной медикаментозной коррекции.

Литературы

1. Gaughan J, Kobel C. Coronary artery bypass grafts and diagnosis related groups: patient classification and hospital reimbursement in 10 European countries. Health Econ Rev 2014; 4:4 www.pubmed.com
2. van Oostrom SH, Picavet HS, de Bruin SR, et al. Multimorbidity of chronic diseases and health care utilization in general practice. BMC Fam Pract 2014; 15(1): 61. http://www.pubmed.com
3. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancco-Saavedra J, et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. J Clin Epidemiol 2014; 67(3): 254-66.
4. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2011.pdf WHO: The 10 leading causes of death. 2011.
5. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation1999; 4: 1464-80.
6. Nozohoor S, Sjögren J, Ivert T, Höglund P, Nilsson J. Validation of a modified EuroSCORE risk stratification model for cardiac surgery: the Swedish experience. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 40(1): 185-91.
7. Garofallo SB, Machado DP, Rodrigues CG, et al. Applicability of two international risk scores in cardiac surgery in a reference center in Brazil. Arq Bras Cardiol 2014; 102(6): 539-48.
8. Siregar S, Groenwold RH, Jansen EK, et al. Limitations of ranking lists based on cardiac surgery mortality rates. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5(3): 403-9.
9. Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, et al. Performance of the original EuroSCORE. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41(4): 746-54.
10. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41 (4): 734-44.
11. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 46(3): 400-8.
12. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, et al. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. J Cardiovasc Surg (Torino) 2015; 56(3): 455-62.
13. Guida P, Mastro F, Scrascia G, et al. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148(6): 3049-57.
14. Wang TK, Li AY, Ramanathan T, et al. Comparison of four risk scores for contemporary isolated coronary artery bypass grafting. Heart Lung Circ 2014; 23(5): 469-74.
15. Billah B, Huq MM, Smith JA, et al. AusSCORE II in predicting 30-day mortality after isolated coronary artery bypass grafting in Australia and New Zealand. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148(5): 1850-5.
16. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, Amsterdam EA. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). Am J Cardiol 2010; 105(3): 339-42.
17. Uncu H, Acipayam M, Altinay L, et al. The effect of gender on the early results of coronary artery bypass surgery in the younger patients' group. Rev Bras Cir Cardiovasc 2014; 29(4): 569-73.
18. Garofallo SB, Machado DP, Rodrigues CG, et al. Applicability of two international risk scores in cardiac surgery in a reference center in Brazil. Arq Bras Cardiol 2014; 102(6): 539-48.
19. Bokerija LA, Vishhipanov SA, Kovalenko OA, et al. Female gender as a factor of operational risk coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease. Scientific Bulletin. A.N. Bakulev RAMS 2014; 15(1): 47-53). Russian (Бокерия Л.А., Вищипанов С.А., Коваленко О.А. и др. Женский пол как фактор операционного риска коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2014; 15(1): 47-53).
20. Szychta W, Majstrak F, Opolski G, et al. Change in the clinical profile of patients referred for coronary artery bypass grafting from 2004 to 2008. Trends in a single-centre study. Kardiol Pol 2015; 73(7): 493-501.

Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А.
ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России. Волгоград, Россия

Высокая частота распространения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета 2 типа (СД-2), плохой прогноз и низкое качество жизни больных определяют целесообразность разработки оптимальной терапии. Важнейшим направлением лечения данной категории больных является коррекция эндотелиальной дисфункции и обменных нарушений, лежащих в основе развития и прогрессирования ХСН и СД: липидо- и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности (ИР).

Цель. Изучить эффекты применения таурина в составе комбинированной терапии ХСН и СД-2 с учетом его влияния на эндотелиальную дисфункцию.

Материал и методы. Включены 60 пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) от 6 до 12 мес. назад с ХСН I-III функционального класса и сопутствующим СД-2, они были разделены на две группы по 30 человек: 1 (контрольная группа) — пациенты, получающие терапию ХСН в постинфарктном периоде и пероральные сахароснижающие средства, и 2 (опытная группа) — пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД-2 таурин в дозе 500 мг 2 раза в сут. Обследование пациентов включало тест 6-минутной ходьбы, определение в крови уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), эхокардиографию, сосудистые компоненты функции эндотелия, плазменные факторы эндотелиальной функции (концентрации метаболитов оксида азота (NO) и эндотелиина (ЭТ-1) в сыворотке крови), содержание глюкозы, инсулина с расчетом индекса ИР, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов.

Результаты. Показано, что таурин обладает эндотелиопротекторными свойствами при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД-2, которые определялись как на уровне микроциркуляторного русла (достоверно при спастическом типе нарушений), а также артерий эластического типа. На фоне приема таурина отмечалось статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции ЭТ-1.

Заключение. Положительные эндотелиопротекторные свойства таурина в составе комбинированной терапии сопровождались достоверным уменьшением тяжести ХСН по данным оценки уровня Nt-proBNP и статистически значимым гиполипидемическим эффектом, снижением ИР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, таурин, эндотелиальная дисфункция, углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 38–44
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-38-44

Поступила 15/03-2016
Принята к публикации 06/04-2016

Endothelium protecting properties of taurin in chronic heart failure with type 2 diabetes

Stacenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A.
Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

High prevalence of chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes (DM2), poor prognosis and low life quality determine the aim for optimum treatment strategy invention. Cornerstone of the treatment in this category of patients is correction of endothelial dysfunction and metabolism disorders that underlie development and progression of CHF and DM2: lipid- and glucose toxicity, insulin resistance (IR).

Aim. To study the effects of taurin treatment as part of combination therapy for CHF with DM2, taking its influence on endothelial dysfunction.

Material and methods. Totally, 60 patients included, after myocardial infarction (MI) lasting 6-12 months, with CHF I-III functional class and comorbid DM2. They were selected to 2 groups: 1st (controls) — patients receiving CHF treatment in postinfarction period and oral glucose lowering drugs, and 2nd (experimental) — patients also taking taurin 500 mg b.i.d. together with CHF and DM2 treatment. Assessment included 6-minute walking test, measurement of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in blood, echocardiography, vascular components of endothelium functioning, plasmatic factors of endothelial function (NO metabolites concentration and endotheline-1 in serum), glucose level, insulin with IR-index, glycosilated hemoglobine, total cholesterol, low density and high density lipoproteides, triglycerides.

Results. It is found, that taurin shows endothelium protecting properties when used as part of combination therapy for CHF and DM2. These properties were noted on microcirculatory (significant in spastic pattern of disorder) level and in elastic arteries. While taking taurin, there was statistically significant increase of NO level in blood and decrease of endotheline-1.

Conclusion. Positive endothelium protecting properties of taurin as part of combination therapy of CHF with DM2 were followed by significant decrease of CHF severity by NT-proBNP levels dynamics, and significant hypolipidemic effect, decrease of IR.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus 2 type, taurin, endothelial dysfunction, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mestatsenko@rambler.ru

[Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С.В. — д.м.н., профессор кафедры, Шилина Н.Н. — к.м.н., ассистент кафедры, Винникова А.А. — аспирант].

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(2): 38–44 http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-38-44

А — амплитуда, Ад — дыхательный компонент тонуса сосудов, Ам — миогенный компонент тонуса сосудов, Ан — нейрогенный компонент тонуса сосудов, Аэ — эндотелиальный компонент тонуса сосудов, ГТМ — гемодинамические типы микроциркуляции, ИДП — индекс дыхательной пробы, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — инсулинорезистентность, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, ОП — окклюзионная проба, ОХС — общий холестерин, ПМ — показатель микроциркуляции, РКК — резервный капиллярный кровоток, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКО — среднеквадратическое отклонение, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗКТ — эндотелий-зависимый компонент тонуса сосудов, ЭТ-1 — эндотелиин 1, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Kv — коэффициент вариации, NO — оксид азота, Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы продолжает занимать основное место в структуре заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации, являясь причиной уменьшения общей продолжительности жизни пациентов во всем мире. Согласно современным представлениям, в патогенезе возникновения и прогрессирования многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарном диабете 2 типа (СД-2) — одну из основных ролей играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1]. ЭД является фактором прогрессирования и неблагоприятного прогноза ХСН [2], всех неблагоприятных событий при ХСН, независимым предиктором смертности от нее [3, 4]; степень выраженности ЭД коррелирует с тяжестью и функциональным классом (ФК) ХСН [5]. ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД-2, и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания [6]. Считают, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех микро- и макрососудистых осложнений СД. Важная роль в патогенезе ЭД принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, имеющему место как при ХСН, так и СД-2, поэтому представляется перспективным включение в комплексную терапию этих пациентов препаратов, обладающих антиокислительными свойствами, имеющими доказательную базу в лечении ССЗ при их применении *per os*. К таким перспективным лекарственным средствам можно отнести таурин (Дибикор, "ПИК-ФАРМА", Россия) — препарат метаболического действия, физиологическую роль которого трудно переоценить; совокупность имеющихся в настоящее время данных доказывает условную незаменимость этой аминокислоты [7].

Активно обсуждаются потенциальные возможности таурина в профилактике и лечении осложнений СД [8], а также возможность влияния на сосудистый тонус, степень выраженности ЭД [9], в т.ч. у пациентов с СД [10]. В эксперименте продемонстрировано положительное влияние таурина при окислительном стрессе и на тяжесть кардиальной дисфункции у мышей с СД [11], протективная роль его на повреждение эндотелиальных клеток, опосредованна высоким содержанием глюкозы и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [12].

Целью исследования было изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД-2 на тяжесть сердечной недостаточности, состояние эндотелиальной функции, инсулинорезистентность (ИР), углеводный и липидный обмены.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 больных СД-2 обоего пола, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) от 6 до 12 мес. назад, с ХСН I-III ФК по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2002. Критериями исключения из исследования были: ХСН IV ФК, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, прогрессирующая стенокардия, состояние после аортокоронарного шунтирования и стентирования, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД-1, ожирение III степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, терапия инсулином, клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом. Пациенты были распределены методом простой рандомизации в 2 группы (по n=30): I (контрольная) — пациенты, получающие терапию ХСН и сахароснижающее лечение; и II группа (основная) — пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД таурин (Дибикор) в дозе 500 мг 2 раза в сут. Все пациенты получали эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, аторвастатин, при необходимости спиронолактон, диуретики, нитраты, пероральные сахароснижающие препараты: метформин (802,5±63,5 мг/сут.) и/или глибенкламид (9,8±2,0 мг/сут.), а пациенты с ХСН III ФК вместо глибенкламида принимали гликлазид МВ (72±15,8 мг/сут.). Средние дозы препаратов, применяемых для лечения ХСН и СД-2, статистически достоверно не различались между группами. Обе группы не имели достоверных различий по возрасту, полу, тяжести СД-2, перенесенного ИМ и ХСН (таблица 1). Длительность исследования — 16 нед.

Для решения поставленных задач проводилось клиническое обследование пациентов с оценкой ФК ХСН пациента по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки проявлений ХСН определяли уровень мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Biomedica (Словакия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия).

Для оценки сосудистого компонента функции эндотелия исследовали состояние микроциркуляторного русла (МЦР) и реактивность крупных артерий после проведения окклюзионной пробы (ОП).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с ХСН и СД-2, включенных в исследование (M±σ)

Параметры	I группа (базисная терапия ХСН и СД)	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	54,3±2,2	55,1±2,8
Мужчины, n (%)	16 (53,3)	13 (43,3)
Женщины, n (%)	14 (46,7)	17 (56,7)
Q-ИМ/ неQ-ИМ, n (%)	23 (76,7)/7 (23,3)	20 (66,7)/10 (33,3)
ИМТ >25 кг/м^2, n (%)	13 (43,3%)	16 (53,3%)
Ожирение I степени, n (%)	9(30%)	13 (43,3%)
Курение, n (%)	2 (6,7%)	6 (20%)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе, n (%)	28 (93,3)/2 (6,7)	29 (96,7)/1 (3,3)
Анамнез СД, годы	4,5±2,2	5,6±3,1
ФВ, %	50,7±6,1	49,8±5,9
ФК ХСН, балл	2,1±0,7	2,2±0,7
Nt-proBNP (пг/мл)	1940,29±340,2	2160,28±430,6
Эналаприл, мг/сут.	19,6±1,7	21,3±1,2
Бисопролол, мг/сут.	5,1±1,1	5,6±1,3
Аторвастатин, мг/сут.	20	20
Спиронолактон, мг/сут.	34,1±5,8	32, 2±6,4
Торасемид, мг/сут.	5,77±1,5	5,85±1,27
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут.	125	125
Клопидогрел, мг/сут.	75	75

Примечание: Q-ИМ — ИМ с зубцами Q, неQ-ИМ — ИМ без зубцов Q, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ФВ — фракция выброса.

Состояние МЦР пациентов оценивали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия): определяли среднюю величину перфузии в МЦР в исследуемом участке за определенный промежуток времени (М), показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Kv), изучали вклад эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов. Величину изменчивости кровотока характеризовали с помощью среднеквадратического отклонения (СКО) ПМ.

Для оценки ритмических компонентов эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, дыхательного ритма использовалось соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО: Аэ/СКО, Ан/СКО, Ам/СКО, Ад/СКО, что позволило исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, т.к. увеличение или уменьшение амплитуды (А) и СКО происходит однонаправлено. Резервные возможности МКЦ с оценкой резервного капиллярного кровотока (РКК) изучали с помощью ОП. Для оценки артериоло-венулярного рефлекса проводили дыхательную пробу — индекс дыхательной пробы (ИДП). ЭД оценивали с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ), который зависит от СКО, среднего уровня перфузии, амплитуды эндотелиальных колебаний и среднего уровня артериального давления. С учетом параметров МКЦ на исходной лазерной допплеровской флоуограмме и значении РКК при ОП были выявлены нормальные и патологические гемодинамические (ГТМ) типы микроциркуляции (МЦ) [13].

Реактивность крупных артерий оценивали после проведения ОП в течение 3 мин в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе “Поли-Спектр-8/Е” (Россия). Изучали зависимую от эндотелия вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм) на фоне реактивной гиперемии. Нормальной пробой считали снижение СРПВм на 15-20%, сниженной — 10-14,9%, низкой — 5-9,9%, парадоксальной — повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое [14].

Плазменный фактор эндотелиальной функции изучали по концентрации метаболитов оксида азота (NO) и эндотелиина (ЭТ-1) в сыворотке крови. Продукты метаболизма NO (совокупность NO^{3-} и NO^{2-}) определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса (“R&D Systems”, США, Канада); уровень ЭТ-1 в сыворотке крови — при помощи иммуноферментного анализа (“R&D Systems”, США, Канада).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак определяемому унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы “Lachema” (Чехия). Для определения базального инсулина использовали иммуноферментный анализ в сыворотке крови (DRG INSULIN ELISA EIA 2935 U.S.) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) метод аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракции гемоглобина в гемолизате крови (Диабет-Тест. HbA_{1c}” (ООО “ФОСФОСОРБ” Россия). Рассчитывался индекс ИР — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance). Для оценки состояния липидного обмена крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛНП, липопротеидов высокой плотности (ЛВП) фермен-

Таблица 2

Динамика показателей МЦ у больных с ХСН и СД-2 (M±σ)

Г	Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p’
		Исходно	16 нед		Исходно	16 нед		
Гиперемический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	26,83±3,36	25,43±2,82	-5,2	24,36±2,41	25,34±1,94	4,0	НД
	Kv	12,24±0,92	12,30±0,81	0,5	8,20±0,73	7,65±0,94*	-6,7	0,07
	Ан/СКО	0,45±0,06	0,47±0,07	4,4	0,46±0,09	0,50±0,07	8,7	НД
	Ам/СКО	0,35±0,09	0,37±0,08	5,7	0,03±0,12	0,32±0,08	6,7	НД
	Аэ/СКО	0,48±0,09	0,45±0,09	-6,2	0,45±0,06	0,46±0,07	2,2	НД
	ИДП	53,60±8,79	49,44±7,60*	-7,8	52,20±10,44	45,64±4,60*	-12,6	НД
	РКК	109,45±14,6	110,36±12,37	0,8	100,15±18,7	107,41±19,8	7,2	0,08
	ЭЗКТ	13,2±3,1	13,9±2,2	5,3	13,4±2,9	14,3±2,7	6,7	НД
Спастический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	9,87±1,56	10,22±2,17	3,5	11,03±1,56	14,63±2,59*	32,6	0,001
	Kv	10,36±2,40	9,51±1,90	-8,2	12,50±2,10	9,20±2,40*	-26,4	0,02
	Ан/СКО	0,43±0,07	0,42±0,05	-2,3	0,40±0,05	0,45±0,06*	12,5	0,05
	Ам/СКО	0,40±0,07	0,42±0,06	5,0	0,38±0,09	0,42±0,04	10,5	НД
	Аэ/СКО	0,56±0,08	0,52±0,09	-7,1	0,58±0,15	0,48±0,11*	-17,2	НД
	ИДП	45,50±16,31	43,70±7,62	-3,9	37,78±19,17	43,01±10,32	13,8	0,08
	РКК	266,44±25,17	257,12±12,71	-3,5	233,12±24,4	178,37±28,8*	-23,5	0,001
	ЭЗКТ	14,8±4,2	15,3±3,2	3,4	15,4±3,1	20,7±3,8	34,4	0,001
Нормоциркуляторный тип МЦ	ПМ, перф. ед.	16,90±3,16	18,06±3,71	6,9	18,69±4,07	18,71±2,69	0,1	0,03
	Kv	7,42±0,70	7,81±1,02	5,3	6,30±0,35	6,6±0,36	4,8	НД
	Ан/СКО	0,51±0,10	0,52±0,09	2,0	0,53±0,17	0,50±0,09	-5,7	НД
	Ам/СКО	0,35±0,07	0,37±0,11	5,7	0,33±0,04	0,36±0,09*	9,1	НД
	Аэ/СКО	0,39±0,09	0,45±0,12*	15,4	0,54±0,09	0,48±0,04*	-11,1	НД
	ИДП	49,17±10,10	51,67±8,28	5,1	53,55±13,05	51,27±6,64	-4,3	НД
	РКК	156,43±26,80	161,36±13,20	3,2	140,56±23,5	135,71±9,01	-3,5	НД
	ЭЗКТ	16,3± 3,1	16,9± 2,8	3,7	16,1± 2,4	17,8± 2,9	10,6	НД

Примечание: * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при p<0,05, p’ — достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп, НД — не достоверно.

тативным методом с помощью наборов “ASSEL” (Италия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия) с расчетом индекса атерогенности (ИА).

Для статистической обработки результатов использовали функции Microsoft Excel 2010 и пакет статистических программ Statistica 6.0. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли среднее значение исследуемых величин (M), среднее квадратическое отклонение (σ) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05. При сравнении распределений пациентов по ГТМ использовался критерий χ^2. В зависимости от результатов теста Шапиро-Уилка на нормальность, для проверки гипотезы о принадлежности выборок к одной генеральной совокупности привлекали либо гетеродакстический тест Стьюдента, либо тест Манна-Уитни. Аналогично при оценке эффекта лечения использовался либо парный t-тест, либо тест Вилконсона.

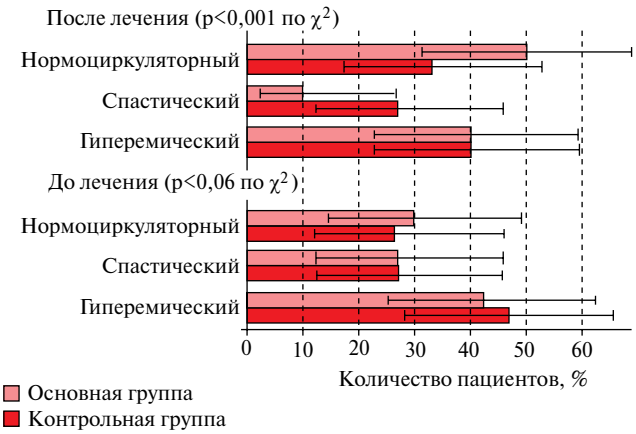


Рис. 1 Распределение ГТМ в основной и контрольной группах больных с ХСН и СД-2.

Результаты и обсуждение

В конце 4-месячной терапии толерантность к физическим нагрузкам, по результатам ТШХ, у пациентов достоверно увеличилась в обеих группах: на 38,5% — с 346, 51±86,3 м до 480,02±120,8 м (p<0,05) в основной и на 24,8% в контрольной группе — с 355,04±110,1 до 443,03±130,1 м (p<0,05), в то время как ФК тяжести ХСН снизился на 18,2% и 16,1%, соответственно. Достоверные различия между группами отсутствовали. В конце исследова-

Таблица 3

Динамика реактивности магистральных сосудов у больных с ХСН и СД-2 при проведении ОП (M±σ)

Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p’
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Нормальная проба, %	10	10	0	6	13	117	0,001
Сниженная проба, %	13	13	0	10	16	60	0,01
Низкая проба, %	10	13	30	10	16	60	0,01
Парадоксальная проба, %	66	63	-4,5	73	56*	-23,3	0,01

Примечание: * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при p<0,05, p’ — достоверность различий между процентными долями показателей I и II групп.

Таблица 4

Динамика показателей углеводного и липидного обменов у больных с ХСН и СД-2 (M±σ)

Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p’
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,7±0,3	8,4±0,3	-3,4	9,25±1,2	7,34±0,9*	-20,6	<0,01
HbA_{1c}, %	9,6±1,2	8,7±1,4	-9,4	10,1±1,8	8,20±1,0*	-18,8	нд
Индекс HOMA, у.е.	5,05±1,1	4,92±0,8	-2,6	5,62±0,8	4,96±0,6*	-11,7	нд
ОХС, ммоль/л	5,70±1,0	5,5±0,8	-3,5	5,87±0,9	5,63±0,6	-4,1	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	4,33±0,6	3,71±0,4*	-14,3	4,26±0,7	3,52±0,4*	-17,4	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,3	0,96±0,3	-14,3	0,98±0,3	1,11±0,3	13,3	нд
ТГ, ммоль/л	2,96±0,5	2,87±0,6	-3,0	3,20±0,4	2,68±0,4*	-16,3	<0,05
ИА, у.е.	3,18±0,9	2,98±0,7	-6,3	3,65±0,8	3,21±0,6*	-12,1	нд

Примечание: ИА — индекс атерогенности, * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при p<0,05, p’ — достоверность различий между процентными долями показателей I и II групп, нд — недостоверно.

ния во II группе пациентов, принимавших таурин, достоверно снизился уровень Nt-proBNP, отражающий степень тяжести ХСН у обследованных больных, — на 28,9% vs 13,7% в I группе — с 2160,28±430,6 пг/мл до 1535,2±297,5 пг/мл, (p<0,05) vs с 1940,29±340,2 пг/мл до 1674,6±280,7 пг/мл (p>0,05), соответственно. Различие между группами по данному показателю на уровне статистической тенденции (p=0,07).

Исследование состояния МЦ показало, что большинство пациентов ХСН и СД-2, включенных в исследование, имели гиперемический тип МЦ: 43% во II группе и 37% в I. Спастический и нормоциркуляторный типы выявлены у 27% и 30% больных во II группе и у 27% и 33% исследуемых в I группе, соответственно (рисунок 1). Через 16 нед. лечения отмечено перераспределение типов МЦ среди пациентов II группы, принимающих в дополнение к терапии ХСН и СД-2 таурин: статистически значимо уменьшилось количество больных со спастическим ГТМ на 17%, при этом возросло количество пациентов с нормоциркуляторным ГТМ (рисунок 1).

Параметры МЦ, а также влияние на них терапии таурином изучались внутри каждого ГТМ (таблица 2). Установлено, что эффективность применения таурина отличалась в зависимости от ГТМ. Анализируя динамику ЭЗКТ, было выявлено, что назначение таурина в дополнение к базисной терапии ХСН и СД-2 статистически значимо увеличивает величину ЭЗКТ при спастическом типе ГТМ, что свидетельствует о достоверном уменьшении сосудистого компонента ЭД.

Исходные показатели МЦ между группами достоверно не отличались. Через 16 нед. лечения у пациентов с ХСН, сопутствующим СД-2 и гиперемическим типом МЦ отмечалось статистически значимое снижение ИДП по сравнению с исходными данными на 12,5% в основной группе, что свидетельствует об уменьшении реактивности сосудистой стенки. Обращает на себя внимание снижение Kv на 6,7% только во II группе больных.

Наибольшие изменения наблюдались у пациентов ХСН и СД-2 со спастическим типом МЦ. Установлено увеличение ПМ на 32,6% (p<0,01) и снижение РКК на 23,5% (p<0,01), что соответствует параметрам нормоциркуляции. Отношение Ан/СКО достоверно увеличилось на 13% через 16 нед. терапии таурином. Различия при сравнении динамики данных показателей между группами пациентов было статистически значимыми.

Среди пациентов с нормоциркуляторным ГТМ через 16 нед. терапии ХСН и СД-2 произошло статистически значимое снижение отношения Аэ/СКО на 13% в I группе и на 12% (p<0,05) в II, а показатель

Ам/СКО достоверно увеличился на 9% только в группе больных ХСН и СД-2, принимавших дополнительно таурин.

Анализ сосудистого компонента ЭД на фоне терапии больных ХСН и СД-2 с включением таурина выявил не только статистически значимое перераспределение больных по типам МЦ, но и по результатам ОП с расчетом реактивности крупных артерий (таблица 3).

По данным исходных показателей пробы с реактивной гиперемией у пациентов обеих групп отмечена патологическая вазоконстрикция, что отражает выраженное нарушение эндотелиальной функции у пациентов ХСН и СД-2 [15]. Установлено, что через 16 нед. базисной терапии ХСН и СД-2 только в группе при добавлении таурина достоверно снизилось число парадоксальных проб, что свидетельствовало о благоприятном влиянии таурина на эластические свойства магистральных сосудов при лечении больных ХСН с СД-2.

При оценке плазменного компонента эндотелиальной функции сосудов у пациентов II группы, принимавших 4 мес. дополнительно таурин, наблюдалось достоверное увеличение уровня NO в крови с 23,8±2,3 до 39,3±4,3 мкмоль/л (Δ%=65,1), и одновременно уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с 1,9±0,06 до 1,4±0,02 пг/мл (Δ%=-26,3). Это свидетельствует о тенденции к нормализации баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами на фоне приема таурина.

В I (контрольной) группе пациентов в конце 16 нед. терапии также произошло увеличение уровня NO в крови с 25,1±2,2 до 29,2±4,8 мкмоль/л (Δ%=16,3), и уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с 1,7±0,04 до 1,5±0,02 пг/мл (Δ%=-11,8), различия недостоверны.

У больных II группы на фоне включения в комбинированную терапию таурина отмечено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак и HbA_{1c}, а достоверное снижение индекса HOMA свидетельствует о клинически значимом уменьшении ИР (таблица 4).

При изучении липидного обмена обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП (Δ17%), ТГ (Δ16%) и ИА (Δ12%) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД-2. Целевых уровней ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) не достиг ни один из включенных в исследование пациентов, однако снижение ХС ЛНП на 50% от исходного уровня [16] было отмечено у 40% больных, принимавших таурин в дополнение к терапии ХСН и СД-2 vs 10% в контрольной группе (p<0,05).

Отмеченные изменения концентраций NO и ЭТ-1 в крови статистически значимо коррелировали со снижением выраженности ИР по данным

оценки индекса HOMA в основной группе пациентов. Обнаружены статистически значимые корреляции между индексом HOMA и концентрацией NO в крови (r=-0,45) и ЭТ-1 в крови (r=-0,56), соответственно.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эндотелиопротекторных свойствах таурина при его назначении в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД-2, которые обнаруживали как на уровне МЦР (достоверно при спастическом типе нарушений), а также артерий эластического типа. На фоне приема таурина отмечалось статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции ЭТ-1.

Эндотелиопротекторные свойства таурина в составе комбинированной терапии сопровождались достоверным уменьшением тяжести ХСН по данным оценки уровня Nt-proBNP и статистически значимым гиполипидемическим эффектом, снижением ИР.

Литература

1. Carolin SP, Lam MS, Brutsaert MD. Endothelial Dysfunction. A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC 2012; 60(18):1787-9.
2. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, et al. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1174-9.
3. de Berrazueta JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT, et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. Eur J Heart Fail 2010; 12: 477-83.
4. Shechter M, Matetzky S, Arad M, et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2009; 11: 588-93.
5. Meyer B, Mortl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. JACC 2005; 46: 1011-8.
6. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease 2013; 1832 (12): 2216-31.
7. Ripps H, Shen W. Review: Taurine: A “very essential” amino acid. Molecular Vision 2012; 18: 2673-86.
8. Takashi I, Schaffer S, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. Amino Acids 2012; 42 (5): 1529-39.
9. Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. Am J Cardiovasc Dis 2011; 1(3): 293-311.
10. Moloney MA, Casey RG, Donnell DH, et al. Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics. Diabetes & Vascular Disease Research 2010; 7(4): 300-10.
11. Guo-guang Wang, Wei Li, Xiao-hua Lu, et al. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. Croat Med J 2013; 54: 171-9.
12. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Bhonde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low-density lipoproteins. Eur J Nutr 2007; 46: 431-8.
13. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Moscow, 2005. 256 p. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва, 2005. 256 с).
14. Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Kalganova EL, et al. The pulse wave velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. J Heart Failure 2005; 1: 16-8. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Ж Сердечная недостаточность 2005; 1: 16-8).
15. Statsenko ME, Vinnikova AA, Ronskaya AM, Shilina NN. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes: the impact on microcirculation and elastic properties of the great vessels. J Heart Failure 2013; 14; 6(80):347-53. Russian (Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. Ж Сердечная недостаточность 2013; 14; 6 (80): 347-53).
16. Standards of specialized diabetes care. Clinical Guidelines. Ed. Dedov II, Shestakova MV. 7th Edition. M. 2015, p. 112. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. Москва, 2015, с. 112).

Гендерные и возрастные особенности клинического статуса, структурно-функциональных параметров сердца, их взаимосвязь с психоэмоциональным состоянием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

Дадашова Г. М.
НИИ Кардиология Азербайджана им. Дж. Абдуллаева. Баку, Азербайджан

Цель. Определить гендерные и возрастные особенности клинического статуса, его взаимосвязь с психоэмоциональным состоянием, оценить структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 310 пациентов (160 мужчин и 150 женщин), в возрасте 45-75 лет с ХСН II-III функциональных классов (ФК) и постинфарктным кардиосклерозом, госпитализированных в НИИ Кардиологии Азербайджана в 2013г. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от пола и возраста: 1 группа (n=70) мужчины, средний возраст — 54,8±0,6 лет; 2 группа (n=70) женщины, средний возраст — 58,0±0,3 лет; 3 группа (n=90) мужчины, средний возраст — 63,6±0,4 лет, 4 группа (n=80) женщины, средний возраст — 68,4±0,3 лет. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, онкоделение качества жизни по Миннесотскому опроснику, мозгового натрийуретического пептида, оценка уровня депрессии по шкале Гамильтона, а также эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. Между пациентами мужского и женского пола с ХСН были выявлены определенные клинические различия. У пациентов мужчин чаще диагностировали Q-ИМ. В группе женщин частота артериальной гипертонии (АГ) по сравнению с мужчинами составила 93,3% vs 68,1%, соответственно (p<0,001). Женщины с ХСН, перенесшие ИМ, имели более тяжелые проявления сердечной недостаточности и, очевидно, связанную с этим большую степень ограничения физической нагрузки. Качество жизни больных с ХСН и депрессивные расстройства у женщин достоверно хуже, чем у мужчин (p<0,001). Среди женщин достоверно чаще встречается ожирение (p<0,001). В ходе анализа морфофункциональных характеристик сердца по данным ЭхоКГ у мужчин и женщин с ХСН линейные и объемные показатели достоверно больше у мужчин. Фракция выброса левого желудочка у женщин имела достоверно большие размеры. У женщин достоверно чаще встречалась концентрическая гипертрофия левого желудочка по сравнению с другими типами ремоделирования сердца.

Заключение. Тяжесть ХСН у мужчин преимущественно обусловлена функционально-морфологическими характеристиками миокарда, в отличие от женщин, у которых наряду с этими показателями важную роль играют симптомы тревоги и депрессии. По данным ЭхоКГ установлено, что линейные и объемные показатели достоверно больше у мужчин, а фракция выброса левого желудочка меньше по сравнению с женщинами. У женщин с ХСН достоверно чаще встречался концентрический тип гипертрофии левого желудочка по сравнению с другими типами ремоделирования сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гендерные и возрастные различия, депрессия, параметры эхокардиографии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 45–50
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-45-50

Поступила 30/11-2015
Принята к публикации 15/02-2016

Gender and age specifics of clinical status, structure-functional parameters of the heart, and their relationship with psychoemotional state of patients with chronic heart failure after myocardial infarction

Dadashova G. M.
Dj. Abdullayev SRI of Cardiology of Azerbaijan. Baku, Azerbaijan

Aim. To assess gender and age specifics of clinical status, its relationship with psychoemotional state, assessment of structure-functional parameters of the heart in patients with chronic heart failure (CHF) after myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally, 310 patients (160 men, 150 women) studied, at the age 45-75 y.o., with CHF of II-III functional classes (FC) and postinfarction cardiosclerosis, hospitalized to SRI of Cardiology of Azerbaijan in the year 2013. All patients were selected to 4 groups according to gender and age: 1 group (n=70) males with mean age 54,8±0,6 y.; 2nd group (n=80) women, mean age 58,0±0,3 y.; 3rd group (n=90) males, mean age 63,6±0,4 y.o., 4th group (n=80) women, man age 68,4±0,3 y.o. All patients underwent basic clinical assessment, life quality by Minnessota score, brain natriuretic peptide, depression level via Hamilton score, and echocardiography (EchoCG).

Results. By the results, there were some differences between males and females with CHF. Males showed more frequently Q-MI. Females had more prevalent arterial hypertension (AH) comparing to males, 93,3% vs 68,1%, respectively (p<0,001). Women with CHF, after MI, had more prominent sympthoms of heart failure, and probably related to this, more significant restriction of exercise tolerance. Life quality by Minnesota score and Hamilton depression levels were significantly worse in women than in men (p<0,001). Among women obesity was significantly more prominent

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +9 (9455) 480-67-28; +9 (9450) 559-21-03
e-mail: gulnazdadashova@mail.ru

[Дадашова Г. М. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечной недостаточности].

(p<0,001). During morphofunctional parameters analysis of the heart by EchoCG data, linear and volumetric parameters were significantly higher in men. Ejection fraction of the left ventricle in women was significantly higher. Women significantly more commonly had concentric hypertrophy of the left ventricle comparing to other types of heart remodeling.

Conclusion. Severity of CHF in men was mostly determined by functional-morphologic characteristics of myocardium, in contrast to women, who have also significant patterns of anxiety and depression. By the data from EchoCG it is found, that linear and volumetric parameters are significantly higher in men, and left ventricle ejection fraction is significantly lower than in women. Women with CHF significantly more common concentric type of hypertrophy of the left ventricle comparing to other types of the heart remodeling.

Key words: chronic heart failure, gender and age differences, depression, echocardiography data.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 45–50
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-45-50

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины стенок, КГЛЖ — концентрическая ГЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МНП — мозговой натрийуретический пептид, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭГЛЖ — эксцентрическая ГЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, Q-ИМ — ИМ с зубцом Q.

Несмотря на достижения современной медицины хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается значимой социальной и медицинской проблемой. Результаты многих эпидемиологических исследований показали, что факторами роста числа больных с ХСН в популяциях являются пол и возраст [1-4]. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом: от 1% среди лиц в возрасте 50-59 лет до 10% в возрастной группе 80-89 лет, удваиваясь за каждые 10 лет, начиная с 50-летнего возраста. Около 80% больных с ХСН составляют лица >75 лет [3, 4]. В возрастных группах >60 лет среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин, что ассоциируется с более ранней заболеваемостью ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией (АГ) у мужчин [5].

Большинство эпидемиологических исследований показывают преобладание мужчин среди больных с ХСН [6], но существуют и противоположные данные [7]. Сами факторы, определяющие эти гендерные отличия, остаются не до конца изученными.

Целью представленной работы является определение гендерных и возрастных особенностей клинического статуса, его взаимосвязь с психоэмоциональным состоянием, оценка структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ХСН перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

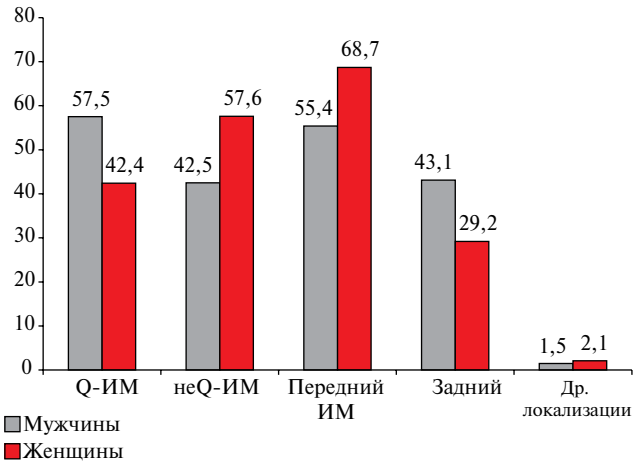


Рис. 1 Анализ глубины и локализации перенесенного ИМ у мужчин и женщин по данным стационарных карт и историй болезни.

Примечание: p<0,001.

Материал и методы

Для определения гендерных и возрастных особенностей ХСН у больных, перенесших ИМ, были отобраны 310 стационарных карт пациентов (160 мужчин и 150 женщин), в возрасте 45-75 лет с ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации общества сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) 2002г и постинфарктным кардиосклерозом, госпитализированных в отделение сердечной недостаточности НИИ Кардиологии Азербайджана в 2013г.

На этапе первичного обследования все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от пола и возраста. На основании рекомендации Всемирной организации здравоохранения с учетом возраста больных были отнесены к категориям 45-60 лет — пациенты зрелого возраста, 61-74 лет — пожилого [8]. Были выделены: 1 группа (n=70) мужчины зрелого возраста, средний возраст — 54,8±0,6 лет; 2 группа (n=70) женщины зрелого возраста, средний возраст — 58,0±0,3 лет; 3 группа (n=90) мужчины пожилого возраста 63,6±0,4 лет; 4 группа (n=80) женщины пожилого возраста 68,4±0,3 лет. Из них до конца исследования были исключены 70 (22,6%) пациентов; 10 из 1 группы (зрелые мужчины), 30 из 2 группы (пожилые мужчины), 20 из 3 группы (зрелые женщины), 10 из 4 группы (пожилые женщины). Причинами невключения стали неудовлетворительная приверженность рекомендациям врача — 29 (41,2%), отказ от участия в исследовании — 41 (58,6%). Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, определение качества жизни, уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП), эхокардиографию (ЭхоКГ). Психоэмоциональное состояние оценивали при помощи шкалы Гамильтона.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что среди обследованных больных с ХСН, перенесших ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) (n=226), преобладали мужчины 57,5% (n=130), женщины составили 42,4% (n=96) (p<0,001). В возрасте <60 лет ИМ чаще встречался у зрелых мужчин — 63,1% (n=82), реже у пожилых мужчин — 36,9% (n=48). Согласно полученным данным, женщины пожилого возраста 64,6% (n=62) чаще переносили Q-ИМ, чем зрелые женщины — 35,5% (n=34) (p<0,001).

Следующим важнейшим этапом настоящего исследования явился анализ локализации и глубины перенесенного ИМ. Показано, что у мужчин ИМ передней стенки встречался в 55,4% (n=72) случаев, задней стенки — в 43,1% (n=56) случаев, в 1,5% (n=2) диагностировали ИМ других локализаций. У 68,7% (n=66) женщин развился передний ИМ, тогда как ИМ задней стенки зарегистрирован в 29,2% (n=28) случаев и 2,1% (n=2) — ИМ других локализаций (рисунок 1). Повторный ИМ в анамнезе имели мужчины чаще, чем женщины (5 vs 1).

АГ диагностирована у 109 (68,1%) из 160 мужчин и у 140 (93,3%) из 150 женщин (p<0,001), что согласуется с результатами популяционных исследований о более высокой частоте АГ среди женщин [9]. Следует отметить что, пожилые женщины в 2,2 раза продолжительнее страдали АГ, по сравнению с молодыми женщинами и в 1,7 раза больше по сравнению с пожилыми мужчинами (p<0,001).

Анализ клинического состояния больных с ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) В. Ю. Мареева показал, что у зрелых женщин средний балл по шкале ШОКС был выше по сравнению с мужчинами аналогичного возраста на 17,6% (p<0,05) и составил 5,13±0,22, тогда как у зрелых мужчин этот показатель составил 4,37±0,21. Обращает на себя внимание тот факт, что, независимо от возраста, у мужчин и женщин с ХСН, перенесших ИМ, женщины имели достоверно более выраженные проявления ХСН — на 8,5% у пожилых, 17,6% у зрелых (p<0,05). Следует также отметить, что клиническое состояние, оцененное по ШОКС, с возрастом ухудшается как у мужчин — на 26,3% (p<0,001), так и у женщин — на 16,6% (p<0,01).

Оценивая степень ограничения физических возможностей, следует отметить, пожилые мужчины с ХСН, перенесшие ИМ, в течение 6 мин проходили дистанцию на 9,1% (323,5±11,1 м) меньшую, чем зрелые мужчины (355,8±9,7 м) (p<0,05). У пожилых женщин, выявлена отчетливая тенденция к более низкой толерантности к физической нагрузке; они в течение 6 мин проходили дистанцию на 8,7% (279,1±12,2 м) меньшую, по сравнению со зрелыми женщинами, страдающими ХСН (305,7±13,9 м). При сравнительном анализе показателей у пожилых мужчин и женщин с ХСН, развившейся после ИМ, удалось установить, что женщины имели более низкие результаты теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с мужчинами — на 13,7% (p<0,01). В группе зрелых мужчин и женщин с ХСН различия показателей теста 6-минутной ходьбы были также достоверны, женщины на 14,1% проходили меньшую дистанцию по сравнению с мужчинами (305,7±13,9 м vs 355,8±9,7 м) (p<0,01).

Таким образом, у пожилых пациентов с ХСН имела место бóльшая выраженность клинических проявлений ХСН и более низкая толерантность к физической нагрузке по сравнению со зрелыми пациентами с ХСН. При оценке гендерных особенностей установлено, что женщины с ХСН, перенесшие ИМ, имели более тяжелые проявления СН и, очевидно, связанную с этим бóльшую степень ограничения физической нагрузки.

Качество жизни пожилых женщин с ХСН по данным Миннесотского опросника было хуже и составило 58,7±2,0 (p<0,001), тогда как у зрелых женщин — 38,7±2,5 баллов. Данный показатель в мужской выборке составил 48,2±2,4 балла у зрелых, 57,2±2,1 баллов — у пожилых (p<0,01). Таким образом, качество жизни больных с ХСН у женщин достоверно хуже, чем у мужчин.

В ходе анкетирования по шкале Гамильтона проанализировано наличие депрессии в соответствии с полом и возрастом. Уровень депрессии среди зрелых женщин, страдающих ХСН, был достоверно выше на 23,1% (p<0,001), чем у мужчин в аналогичной возрастной группе и составил 24,3±0,5 балла по шкале Гамильтона vs 19,8±1,0 у мужчин. Уровень депрессии пожилых женщин с ХСН также был достоверно выше на 18,1% (p<0,001), 26,7±0,5 баллов vs 22,6±0,6 баллов у мужчин. Следовательно, результаты анализа показали, что депрессии достоверно чаще встречаются у женщин, страдающих ХСН, чем у мужчин. При этом наиболее выражено данное отличие у пожилых женщин с ХСН.

Проведен корреляционный анализ между уровнем депрессии по шкале Гамильтона и клиническим состоянием больных с ХСН мужчин и женщин по ШОКС. Отмечено наличие корреляционной связи у зрелых женщин — коэффициент ранговой корреляции по Z-Фишеру r=-0,30 (p<0,05), у пожилых — коэффициент ранговой корреляции по Z-Фишеру r=-0,33 (p<0,05). В мужской группе корреляционная связь между вышеперечисленными признаками отсутствует — коэффициент ранговой корреляции по Z-Фишеру r=-0,19 (p>0,05 у зрелых, и r=-0,21 (p>0,05) у пожилых.

Роль ожирения в генезе ХСН оценивалась с помощью индекса массы тела (ИМТ). Как известно, избыточный вес влияет на функцию и строение миокарда, способствует более частому развитию эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЭГЛЖ) [10]. Женская и мужская выборки в исследовании имели избыточный средний ИМТ. В группе пожилых женщин 38 пациентов (63,3±6,2%) имели ожирение I степени, 6 пациентов (10,0±3,9%) — II, 2 (3,3±2,3%) — III степени, что статистически достоверно отличается от показателей соответствующей мужской группы (χ^2=45,3; pm<0,001) (таблица 1). Несмотря на то что, у зрелых мужчин с ХСН, перенесших ИМ повышенный ИМТ имели 47 пациентов (78,3±5,3%), только у 10 (16,7±4,8%) диагностиро-

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Зрелые (n=60) 1 группа	Пожилые (n=60) 2 группа	Зрелые (n=60) 3 группа	Пожилые (n=60) 4 группа
Средний возраст, лет	54,7±0,6 (46-60)	63,8±0,3 (61-74)^^^	57,0±0,4 (49-60)##	68,4±0,4 (62-74)^^^###
Средний ИМТ, кг/м^2	29,5±0,4 (24,4-35,8)	27,5±0,2 (23,2-30,5)^^^	32,5±0,5 (25,2-41,9)###	31,3±0,4 (24,1-42,2)###
Длительность АГ, лет	6,3±0,3 (3-11)	10,6±0,6 (5-23)^^^	8,3±0,3 (3-12)###	18,4±0,4 (12-25)^^^###
ТШХ, м	355,8±9,7 (190-480)	323,5±11,1 (150-430)^	305,7±13,9 (130-450)##	279,1±12,2 (125-430)##
ШОКС	4,37±0,21 (3-8)	5,52±0,20 (3-8)^^^	5,13±0,22 (3-8)#	5,98±0,20 (3-8)^^
КЖ	48,2±2,4 (20-85)	57,2±2,1 (30-83)^^	38,7±2,5 (10-74)##	58,7±2,0 (20-83)^^^
МНП	390,0±27,3 (85-1108)	489,8±24,4 (190-920)^^	403,7±20,3 (114-709)	590,0±30,6 (110-1430)^^^#
Шкала Гамильтона	19,8±1,0 (8-31)	22,6±0,6 (12-31)^	24,3±0,5 (15-31)###	26,7±0,5 (16-31)^^###

Примечание: КЖ — качество жизни, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы. Статистически значимое различие с показателями зрелой группы: ^ — p_y<0,05, ^^ — p_y<0,01, ^^^ — p_y<0,001, с показателями мужчин: # — p_m<0,05, ## — p_m<0,01, ### — p_m<0,001.

вано ожирение I степени, а ожирение II и III степеней отсутствовало.

Кроме того, оценивался уровень МНП в крови больных с ХСН, который является независимым индикатором степени ее тяжести и смертности; выживаемость бóльшая при менее высоком уровне МНП в крови [11]. Достоверных различий по уровню МНП крови между мужчинами и женщинами в зрелом возрасте выявлено не было — 403,7±20 vs 3390,0±27,3 (таблица 1). Однако повышение МНП достоверно чаще встречалось у женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами пожилого возраста — 590,0±30,6 vs 489,8±24,4.

Учитывая описанные клинико-функциональные различия у мужчин и женщин с ХСН, перенесших ИМ, вызывают интерес гендерные особенности морфофункциональных показателей сердца у данной категории больных.

По ультразвуковым характеристикам в зависимости от пола группы имели различия по линейным и объемным показателям с преобладанием их меньших значений среди женщин, что отражает гендерные анатомические особенности сердца (таблица 2).

Следует обратить внимание на достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки в группе зрелых женщин по сравнению с мужчинами на 7,1% (p<0,001). Обнаруженные различия могут быть обусловлены более высоким процентом больных АГ в группе женщин.

В представленной работе фракция выброса (ФВ) ЛЖ была снижена во всех исследуемых группах. Средний показатель ФВ у зрелых женщин оказался равным 0,47+0,007%, у мужчин — 0,42±0,008%, у пожилых женщин — 0,43+0,013%, у мужчин — 0,44±0,003%. У зрелых женщин ФВ была достоверно выше на 10,9% по сравнению с мужчинами аналогичного возраста (p<0,001). Обращает на себя внимание тот факт, что у мужчин получена более низкая ФВ ЛЖ. Такие изменения можно объяснить гендерными особенностями перенесенного ИМ. Согласно данным архивного материала, мужчины чаще переносят Q-ИМ, а женщины — неQ-ИМ. Полученные результаты позволяют предположить, что у мужчин с ХСН и сохраненной систолической функцией, перенесших ИМ, быстрее разовьется декомпенсация с систолической дисфункцией ЛЖ.

Проведенный корреляционный анализ в группах пожилых пациентов выявил наличие достоверной отрицательной связи между МНП и ФВ: с увеличением содержания МНП, достоверно чаще обнаруживают снижение ФВ у пациентов мужского и женского пола — r=-0,26 (p<0,05) и r=-0,53 (p<0,001), соответственно. Только у пожилых пациентов МНП коррелировал с конечно-систолическим размером (r=0,45, p<0,001 у женщин; r=0,30, p<0,001 у мужчин).

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитанная по формуле Тейкхольца, в группе женщин, учитывая росто-весовые различия, была значимо меньше в сравнении с мужчинами — 265,0±2,8 г vs 294,4±2,7 г — на 10% меньше (p<0,001) у зрелых, и 267,0±3,0 г vs 294,2±2,9 г — на 9,3% меньше (p<0,001) у пожилых (таблица 2).

Среди женщин как у молодых, так и пожилых, показатель, отражающий процессы ремоделирования,

Таблица 2

Характеристики показателей ультразвукового исследования сердца обследованной группы в зависимости от пола и возраста

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Зрелые (n=60) 1 группа	Пожилые (n=60) 2 группа	Зрелые (n=60) 3 группа	Пожилые (n=60) 4 группа
Средний возраст, лет	54,7±0,6 (46-60)	63,8±0,3 (61-74)^^^	57,0±0,4 (49-60)$^{\#\#}$	68,4±0,4 (62-74)^^^$^{\#\#\#}$
КДР, см	5,61±0,03 (5,34-6,25)	5,60±0,03 (5,05-6,25)	5,27±0,03 (4,89-6,33)$^{\#\#\#}$	5,06±0,02 (4,44-5,45)^^^$^{\#\#\#}$
КСР, см	4,42±0,02 (4,12-4,76)	4,36±0,02 (4,00-4,65)^	4,02±0,02 (3,43-4,95)$^{\#\#\#}$	3,96±0,04 (3,30-4,88)$^{\#\#\#}$
КДО, мл	154,6±1,8 (137,7-197,6)	154,1±1,9 (121,0-197,6)	133,9±1,7 (112,3-203,4)$^{\#\#\#}$	121,9±1,3 (89,6-144,4)^^^$^{\#\#\#}$
ИКДО, мл/м^2	81,3±1,0 (66-100,3)	76,5±1,0 (60,0-100,8)^^^	68,6±0,9 (54,7-100,4)$^{\#\#\#}$	62,4±0,8 (39,6-74,2)^^^$^{\#\#\#}$
КСО, мл	88,6±0,8 (75,1-105,4)	86,1±0,9 (70,0-99,8)^	70,9±1,1 (48,5-115,5)$^{\#\#\#}$	69,0±1,7 (44,1-111,7)$^{\#\#\#}$
ИКСО, мл/м^2	46,6±0,5 (38,6-55,9)	42,7±0,4 (34,7-49,2)^^^	36,4±0,6 (25,2-57,0)$^{\#\#\#}$	35,3±0,8 (20,2-52,6)$^{\#\#\#}$
УО	65,9±2,0 (38,0-116,8)	68,0±1,9 (42,7-116,8)	63,0±1,5 (42,7-97,6)	52,9±1,8 (22,5-84,4)^^^$^{\#\#\#}$
ФВ, %	0,42±0,008 (0,27-0,59)	0,44±0,008 (0,30-0,59)	0,47±0,007 (0,32-0,63)$^{\#\#\#}$	0,43±0,013 (0,31-0,66)
ТЗСЛЖ, см	1,24±0,01 (1,17-1,35)	1,24±0,0 (1,15-1,35)	1,23±0,00 (1,14-1,3)$^{\#}$	1,28±0,01 (1,05-1,52)^^^$^{\#\#}$
ТМЖП, см	1,21±0,01 (1,1-1,3)	1,21±0,01 (1,1-1,28)	1,21±0,01 (1,09-1,29)	1,29±0,01 (1,09-1,83)^^^$^{\#\#\#}$
ИОТ, ед.	0,44±0,002 (0,39-0,46)	0,44±0,003 (0,39-0,48)	0,46±0,002 (0,39-0,51)$^{\#\#\#}$	0,51±0,004 (0,45-0,66)^^^$^{\#\#\#}$
ММЛЖ, г	294,4±2,7 (259,8-347,5)	294,2±2,9 (244,4-361,2)	265,0±2,8 (230,6-362,7)$^{\#\#\#}$	267,0±3,0 (223,5-387,5)$^{\#\#\#}$
ИММЛЖ, г/м^2	154,9±1,7 (130,8-183,3)	146,0±1,5 (121,3-178,2)^^^	135,8±1,6 (110,5-179,1)$^{\#\#\#}$	136,6±1,6 (116,1-196,8)$^{\#\#\#}$
Ve , м/с	0,73±0,01 (0,58-0,98)	0,74±0,02 (0,58-0,99)	0,62±0,02 (0,50-0,99)$^{\#\#\#}$	0,77±0,02 (0,51-0,99)^^^
Va, м/с	0,76±0,02 (0,43-0,97)	0,76±0,02 (0,40-0,96)	0,73±0,01 (0,40-0,85)	0,66±0,02 (0,40-0,88)^^$^{\#\#\#}$
Ve/Va	1,04±0,06 (0,66-2,28)	0,99±0,06 (0,69-2,45)	0,90±0,05 (0,67-2,35)	1,28±0,07 (0,68-2,43)^^^$^{\#\#}$
ВИВР, мс	154,9±1,7 (130,8-183,3)	110,4±2,1 (66,0-124,9)	100,6±1,1 (67,5-119,0)$^{\#\#\#}$	102,8±3,1 (61,3-126,7)$^{\#}$

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, КСО — конечно-систолический объем, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, УО — ударный объем, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, ВИВР — время изоволюметрического расслабления. Статистически значимое различие с показателями зрелой группы: ^ — p_y<0,05, ^^ — p_y<0,01, ^^^ — p_y<0,001, с показателями мужчин: $^{\#}$ — p_m<0,05, $^{\#\#}$ — p_m<0,01, $^{\#\#\#}$ — p_m<0,001.

индекс относительной толщины стенок (ИОТ), превышал значения нормы у мужчин на 6,2% (p<0,001) у молодых и на 15,8% (p<0,001) у пожилых, соответственно. Значение ИОТ у женщин превышало норму 0,45 единиц, что свидетельствовало о процессах ремоделирования миокарда с преобладанием его гипертрофии [12, 13]. В группе женщин в 46% случаев ИОТ превышал нормальное значение 0,45, среди мужчин; доля таких пациентов составила 27% (p<0,001).

Таким образом, отмечена тенденция превалирования значений ИОТ среди женщин, что свидетельствует о процессах ремоделирования миокарда с преобладанием его гипертрофии. Выше указанные различия можно расценить как следствие высокой распространенности АГ среди женщин 93,3% vs 68,1% в группе мужчин (p<0,001).

Известно, при ХСН меняется геометрия ЛЖ, что приводит к формированию различных типов ремоделирования, которое имеет большое прогностическое значение для пациентов [12]. В ходе настоящего исследования, на основании значений индекса ММЛЖ и ИОТ определена геометрическая модель ЛЖ. Установлено, что по частоте распространения прогностически неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) и ЭГЛЖ, лидировали жен-

щины. Обращает на себя внимание более высокая частота КГЛЖ у женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами: 59 пациентов (98,3±1,7) vs 16 (26,7±5,7) (p<0,001). При этом достоверно чаще у мужчин диагностировали ЭГЛЖ: 44 мужчин (73,3±5,7) vs 1 женщины (1,7±1,7) в группе пожилых, и 48 (80,0±5,2) мужчин vs 9 женщин (15,0±4,6) в группе зрелых пациентов (p<0,001).

Таким образом, у женщин с ХСН, перенесших ИМ, достоверно чаще определяется КГЛЖ, а у мужчин ЭГЛЖ.

При анализе результатов ЭхоКГ, у женщин с ХСН, перенесших ИМ, выявлено более выраженное нарушение структуры диастолы, о чем свидетельствует динамика следующих показателей: достоверно более низкая скорость раннего наполнения ЛЖ (Ve) на 14,3% (p<0,001), а также достоверное уменьшение пиковых скоростей на митральном клапане (Ve/Va) на 13,3% (p<0,05) у зрелых женщин по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. Обращает внимание увеличение частоты распространенности диастолической дисфункции среди женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами — снижение Va на 16,6%, повышение Ve/Va на 29,1% (p<0,001). Данные различия могут быть объяснены высокой частотой распространения ожирения и АГ у женщин с ХСН пожилого возраста.

Можно сделать вывод, что тяжесть ХСН у мужчин преимущественно обусловлена функционально-морфологическими характеристиками миокарда, в отличие от женщин, у которых наряду с этими показателями важную роль играет симпатоадреналовая активация, что можно расценивать как проявление тревоги и депрессии [13-15].

Заключение

У пациентов мужского пола чаще встречался Q-ИМ. Выявлена бóльшая частота повторных ИМ в анамнезе — 5 vs 1 (p<0,001). Установлено, что женщины с ХСН, перенесшие ИМ, имели более тяжелые проявления сердечной недостаточности и качества жизни больных ХСН по Миннесотскому опроснику и депрессивные расстройства согласно шкале Гамильтона, у женщин достоверно хуже, чем у мужчин. Выявлено также, что у женщин достоверно чаще встречается ожирение по сравнению с мужчинами (p<0,001). Повышение МНП достоверно чаще имело место у женщин с ХСН пожилого возраста по сравнению с мужчинами (590,0±30,6 vs 489,8±24,4).

В ходе анализа морфофункциональных характеристик сердца по данным ЭхоКГ у мужчин и женщин, страдающих ХСН, обнаружено, что линейные и объемные показатели достоверно больше у мужчин. ФВ ЛЖ у женщин имели достоверно бóльшие размеры. В женской когорте достоверно чаще встречалась КГЛЖ по сравнению с другими типами ремоделирования сердца.

Литература

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012; 14(8): 80-9.
2. Bahshaliev AB, Dadashova GM, Bahshalieva GI. Gender-specific risk factors, age and gender differences in the severity and the genesis of chronic heart failure. Terapevticheskij arhiv 2015; 4: 13-8. Russian (Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Бахшалиева Г.И. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив 2015; 4: 13-8).
3. Dadashova GM. Gender features of chronic heart failure. Klinicheskaja medicina 2015; 1: 71-6. Russian (Дадашова Г.М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2015; 1: 71-6).
4. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2009; 53(15): 1343-82.
5. Rodriguez F, Wang Y, Johnson CE, Foody JM. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. J Card Fail 2013; 19(8): 542-9.
6. Belenkov JuN, Fomin IV, Mareev VJu, et al. The prevalence of heart failure in the European part of Russia (research data "EPOXA-CHF"). Heart failure 2006; 7(3): 112-5). Russian (Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части РФ (данные исследования "ЭПОХА-ХСН"). Сердечная недостаточность 2006; 7(3): 112-5).
7. Zakirova AN, Al'beeva ZR, Karamova IM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of chronic heart failure in the population of the Republic of Bashkortostan. Siberian Medical Journal (Tomsk) 2008; 23 (2): 37-41. Russian (Закирова А.Н., Альбеева З.Р., Карамова И.М. и др. Клинико-эпидемиологические особенности хронической сердечной недостаточности среди населения Республики Башкортостан. Сибирский медицинский ж (Томск). 2008; 23(2): 37-41).
8. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(8): 933-44.
9. Belenkov JuN, Mareev VJu, Ageev FT. Congestive heart failure. Selected lectures on kardiology. M.: GEOTAR-Media 2006; 432 p. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с).
10. Shpagina OV, Bondarenko IZ. "Obesity paradox" — another look at the problem of cardiovascular diseases. Obesity and Metabolism 2013; 4 (37): 3-9. Russian (Шпагина О.В. Бондаренко И.З. "Парадокс ожирения" — еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и метаболизм 2013; 4 (37): 3-9.
11. Vertkin AL, Saprygin DB, Moshina VA. Role of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the assessment of prognosis and efficacy of treatment of heart failure in patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST. Hypertension 2005; 2: 120-4. Russian (Верткин А.Л., Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в оценке прогноза и эффективности лечения сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Артериальная гипертензия 2005; 2: 120-4).
12. Rebrov AP, Tolstov SN. Gender characteristics of cardiac remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. Journal of Modern Clinical Medicine 2011; 2 (4): 22a-5. Russian (Ребров А.П., Толстов С.Н. Гендерные особенности ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Вестник современной клинической медицины 2011; 2 (4): 22a-5).
13. Vasjuk Ju.A. Depression and chronic heart failure. M.: Anaharsis 2006; 112 p. Russian (Васюк Ю.А. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность. М.: Анахарсис 2006; 112 с).
14. Vasjuk JuA, Dovzhenko TV. Chronic heart failure and depressive spectrum disorders. Journal of Heart Failure 2009; 6: 342-6. Russian (Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Хроническая сердечная недостаточность и расстройства депрессивного спектра. Журнал сердечная недостаточность 2009; 6: 342-6).
15. Oganov RG, Pogosova GV, Shal'nova SA, Deev A.D. Depressive disorders in general practice according to a study COMPASS: look cardiologist. Kardiologiia. 2005; 8: 37-43. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 37-43).

Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе

Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н., Абирова Э. С., Новиков В. Е., Мурашко Л. М., Шарашкина Н. В., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А.
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с минеральной плотностью кости (МПК) у женщин в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 107 пациенток в возрасте 45-82 года, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. В исследование не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными заболеваниями, с заболеваниями, вызывающими вторичный остеопороз, принимающих препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (ИА) измерялись методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor). МПК позвоночника и проксимального отдела бедра измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistical Analysis System (USA).

Результаты. С увеличением продолжительности менопаузы отмечалось постепенное увеличение СРПВ, ИА, толщины КИМ и снижение МПК. Максимальные показатели сосудистой жесткости и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Остеопороз был диагностирован у 27 (25%) пациенток, остеопения у 38 (36%), нормальный уровень МПК у 42 (39%). Риск снижения костной массы и развития остеопороза возрастал в 3 раза при высоких значениях СРПВ (≥10 м/с) ($p<0,05$), в >4 раза при ИА ≥20% ($p<0,05$) и толщины КИМ >9 мм ($p=0,02$) и в 2,45 раза при наличии АБ в сонных артериях ($p=0,03$). В ходе многомерного регрессионного анализа отрицательная связь между ИА, толщиной КИМ и МПК сохранялась, в то время как ассоциация между СРПВ, наличием АБ не подтвердилась.

Заключение. С увеличением продолжительности менопаузы отмечалось увеличение параметров сосудистой жесткости СРПВ, ИА, толщины КИМ и потеря костной массы. Снижение МПК у женщин в постменопаузе ассоциируется с высокими показателями СРПВ, ИА, толщины КИМ и количеством АБ, однако независимыми маркерами низкой костной массы показали себя только ИА и толщина КИМ.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, комплекс интима-медиа, постменопауза.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 51–56
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-51-56

Поступила 28/01-2016
Принята к публикации 12/02-2016

Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women

Alikhanova N. A., Skripnikova I. A., Tkacheva O. N., Abirova E. S., Novikov V. E., Murashko L. M., Sharashkina N. V., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To study relation of vessel wall stiffness parameters and subclinical atherosclerosis with mineral density of bone (MDB) in postmenopausal women.

Material and methods. Into a simultaneous study were included 107 patients at the age 45-82 y.o., being monitored in outpatient circumstances and signed informed consent. We did not include patients with any clinical sign of atherosclerosis, malignancies, secondary osteoporosis causing diseases, as those who had been taking drugs influencing calcium metabolism or vessel wall stiffness parameters. The intima-media complex (IMC), presence of absence of atherosclerotic lesions (AL) were studied via duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI) were measured by application tonometry (SphygmoCor). MDB of the spine and of proximal femur was measured via double energetic x-ray absorptiometry. Statistics done with the software by Statistical Analysis System (USA).

Results. With the increase of menopause duration, there was gradual increase of PWV, AI, IMC and decrease of MDB. Maximal values of vessel stiffness and the highest MDB were found in 10 years after menopause. Osteoporosis was diagnosed in 27 (25%) of patients, osteopenia in 38 (36%), normal MDB in 42 (39%). The risk of bone mass decrease and of osteoporosis development increased 3 times in higher values of PWV (≥10 m/s) ($p<0,05$), more than 4 times in AI ≥20% ($p<0,05$) and IMC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (916) 672-40-23
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

[Алиханова Н. А. — врач терапевтического отделения клинической больницы №1 Управления делами Президента РФ, Скрипникова И. А.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Абирова Э. С. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, Новиков В. Е. — н.с. отдела, Мурашко Л. М. — н.с. отдела, Шарашкина Н. В. — с.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Исайкина О. Ю. — с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Выгодин В. А. — в.н.с. лаборатории биостатистики].

thickness >9 mm (p=0,02) and in 2,45 times if AL in carotid arteries were found (p=0,03). During multifactor regression analysis, negative relation of AI, IMC thickness and MDB remained, though association with PWV and AL was not proven.

Conclusion. With the increase of menopause duration there was increase of vessel rigidity parameters PWV, AL, IMC thickness and bone mass loss. Decrease of MDB in postmenopausal women is associated with high values of PWV, IA, IMC thickness and AL amount, but as independent predictors of low bone mass were only AI and IMC.

Key words: mineral density of bone, pulse wave velocity, augmentation index, intima-media complex, postmenopause.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 51–56
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-51-56

АБ — атеросклеротическая бляшка, ИА — индекс аугментации, КИМ — комплекс интима медиа, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, МПК — минеральная плотность кости, ПМ — постменопаузальный период.

Среди наиболее частых причин инвалидности и смертности женщин в постменопаузальном периоде выделяют клинические последствия атеросклероза и остеопороза: сердечно-сосудистые катастрофы и переломы костей. Известно, что различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний [1, 2]. Отмечается сходство в течении этих заболеваний: они могут протекать бессимптомно долгие годы и зачастую проявляются клинически после наступления менопаузы. Поэтому для оценки ассоциации между атеросклерозом и остеопорозом чаще используют суррогатные маркеры этих заболеваний — сосудистую кальцификацию или ригидность (жесткость) сосудистой стенки и низкую минеральную плотность кости (МПК) [3, 4]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную зависимость между частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и повышением сосудистой жесткости. Повышение жесткости как системное явление при атеросклерозе связывают с распространенной кальцификацией сосудов. Наиболее часто определяемыми параметрами сосудистой жесткости являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (ИА) [5, 6], который количественно характеризует обратную или отраженную пульсовую волну, а маркерами субклинического атеросклероза — толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и наличие атеросклеротических бляшек (АБ) [7, 8].

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что сосудистая и костная ткани имеют ряд общих свойств, а в клинических работах показана ассоциация низкой костной массы с аортальной кальцификацией, отложением кальция в периферических сосудах и увеличением уровня коронарного кальция [9, 10]. У женщин >60 лет с наличием кальцинатов в аорте скорость потери костной массы увеличивалась в 2 раза ~3,4% vs 1,4% в год [3]. В настоящее время имеются единичные работы, посвященные связи между МПК и параметрами сосудистой жесткости, в которых была отмечена отрицательная связь МПК с СРПВ и ИА [4, 11].

Выявленные связи в механизмах развития обоих заболеваний способствуют лучшему пониманию патогенеза болезней и в перспективе, разработке уникальных фармакологических средств и терапевтических подходов, которые могут одновременно купировать проявления обоих заболеваний у лиц пожилого возраста.

Целью настоящей работы было оценить взаимосвязь между параметрами состояния сосудистой стенки и МПК.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось, на базе ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России. В одномоментное исследование включены 107 пациенток в возрасте 45-82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерием включения считали наличие менопаузы ≥1 года. Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, а также — амбулаторные карты. В исследование не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными заболеваниями, с заболеваниями, вызывающими вторичный остеопороз, принимающих препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиполипидемические препараты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, тиазидные диуретики. Все женщины проходили клинико-инструментальное и биохимическое обследования в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные: рост, вес, окружность талии и бедер, и регистрировали артериальное давление. Индекс Кетле рассчитывали как соотношение массы тела (кг)/рост ($м^2$). За нормальную массу тела принимали индекс Кетле =18,5-24,9, за избыточную — 25-29,9, за ожирение ≥30кг/$м^2$.

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic (Delphi W) в поясничном отделе позвоночника (L1 — L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях г/$см^2$, так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям ВОЗ остеопенией считался уровень Т-критерия от -1 до -2,5SD, остеопороза ≤-2,5SD.

Для определения СРПВ и ИА использовали аппланационную тонометрию. Исследование выполнялось на приборе Sphygmocor (Австралия). Для анализа исполь-

зовали средний уровень СРПВ, рассчитанный из двух последовательно зарегистрированных значений с максимальной разностью между ними не более 0,4 м/сек. ИА рассчитывался автоматически.

Критерии сосудистой жесткости: СРПВ ≥10 м/с считали патологической [12]. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Был выбран медианный порог ИА — >20%.

Ультразвуковое исследование сонных артерий, с целью определения толщины КИМ проводилось аппаратом Philips с использованием датчика высокого разрешения.

Критерии субклинического атеросклероза: Значения >0,9 мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ >1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм по сравнению со значениями КИМ в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АБ [12].

При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальный шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Возможная взаимосвязь между СРПВ и МПК и другими параметрами была оценена с помощью

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Параметры (n=107)	m
Возраст (лет)	58±0,86
Вес (кг)	72,0±1,2
Рост (м)	162±0,5
Индекс Кетле (кг/м^2)	27,2±0,4
Длительность менопаузы (лет)	9,3±0,8
МПК поясничного отдела позвоночника (г/см^2)	0,910±0,01
МПК шейки бедра (г/см^2)	0,743±0,01
МПК проксимального отдела бедра (г/см^2)	0,893±0,01
СРПВ (м/с)	11,4±0,2
ИА (%)	27,8±0,9
Толщина КИМ (мм)	0,75±0,01

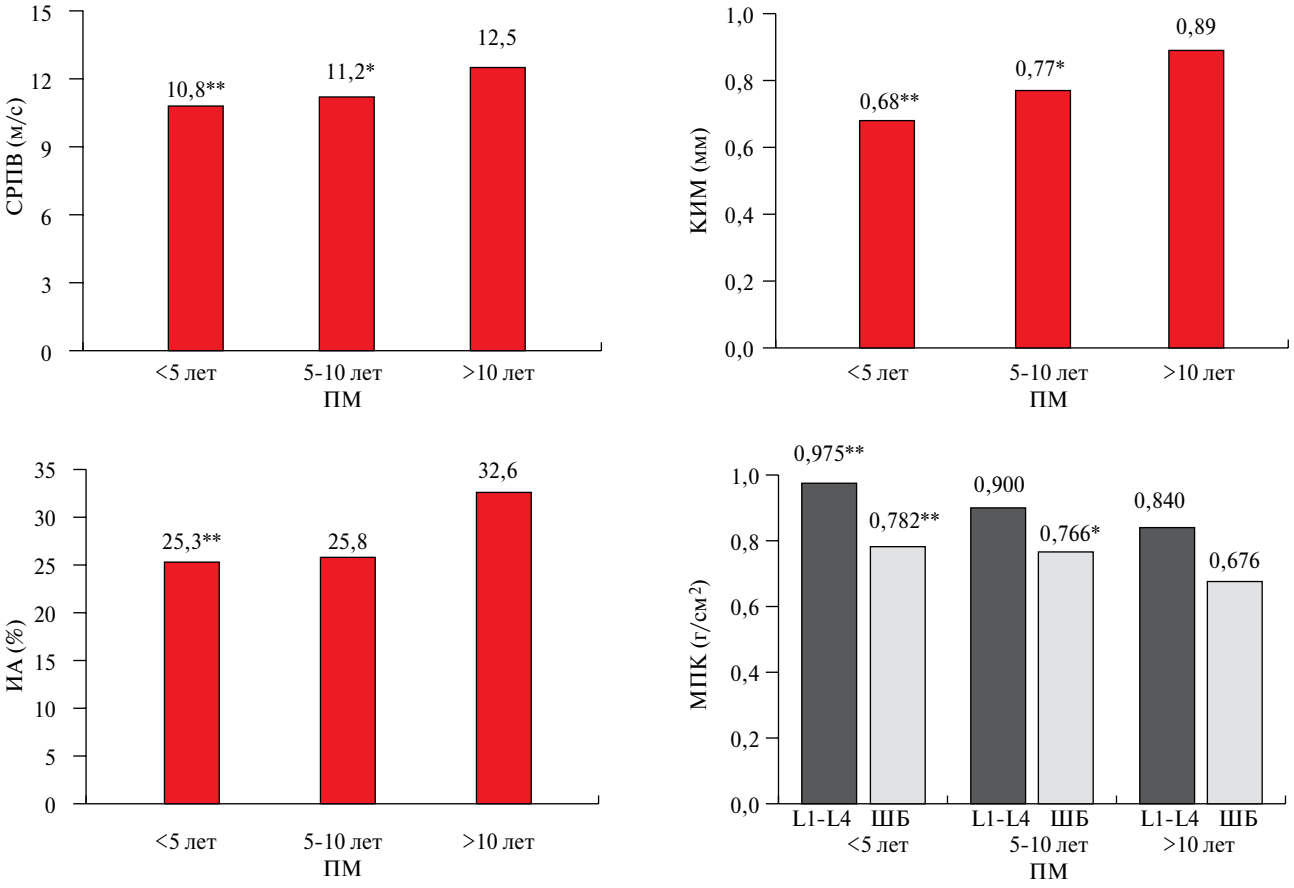


Рис. 1 Динамика показателей сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК в зависимости от продолжительности постменопаузального периода (ПМ).

Примечание: ПМ — продолжительность менопаузы; СРПВ: * — p<0,05 — достоверность различий между группами с ПМ от 5 до 10 лет и >10 лет, ** — p<0,01 — достоверность различий между группами с ПМ до 5 лет и >10 лет; ИА: * — p<0,05 — достоверность различий между группами с ПМ до 5 лет и >10 лет; КИМ: * — p<0,05 — достоверность различий между группами с ПМ до 5 лет и >10 лет, ** — p<0,001 — достоверность различий между группами с ПМ от 5 до10 лет и >10 лет; МПК: * — p<0,01 — достоверность различий МПК шейки бедра между группами с ПМ от 5 до10 лет и >10 лет, ** — p<0,001 — достоверность различий между группами с ПМ до 5 лет и >10 лет; ШБ — шейка бедра.

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы

Показатели	Норма (I) (n=42)	Остеопения (II) (n=38)	Остеопороз (III) (n=27)	p
Возраст (годы)	55,1±7,9	59,5±8,6	63,9±8,5	(I-II) — нд; (I-III) — нд
САД (мм рт.ст.)	129±2,2	125±2,4	129±4,6	(I-II) — нд; (I-III) — нд
ДАД (мм рт.ст.)	81,4±1,4	77,7±1,5	77,0±1,9	(I-II) — нд; (I-III) — нд
ОХС (ммоль/л)	5,7±0,1	5,8±0,2	6,3±0,3	(I-II) — нд; (I-III) — нд
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,8±0,1	4,3±0,1	4,3±0,3	(I-II) — нд; (I-III) — нд
ТГ (ммоль/л)	1,25±0,1	1,15±0,08	1,06±0,08	(I-II) — нд; (I-III) — нд
ИА (%)	23,5±10,5	30,3±8,6	31,5±7,9	(I-II) <0,05; (I-III) <0,01
СРПВ (м/с)	10,52±0,3	11,8±0,5	11,9±0,4	(I-II) — нд; (I-III) <0,05
КИМ (мм)	0,72±0,15	0,78±0,17	0,83±0,17	(I-II) — нд; (I-III) <0,05
Наличие АБ (% пациентов)	0,82±1,12 46	1,76±1,50 64	2,26±1,40 94	(I-II) <0,05; (I-III) — нд (I-II) — нд; (I-III) <0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, нд — недостоверно.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между МПК и параметрами сосудистой жесткости

Показатели	СРПВ	ИА	КИМ	АБ
МПК прокс. отд. бедра (г/см^2)	-	-0,248*	-	-0,203*
МПК шейки бедра (г/см^2)	-0,25*	-0,313**	-0,221*	-0,197*
МПК поясн. отд. поз-ка (г/см^2)	-0,212*	-0,349**	-	-

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01.

Таблица 4

Риск остеопороза при повышении показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза

Показатель	Норма (n=42) (%)	Остеопороз (n=27) (%)	ОШ (95% ДИ)	p
СРПВ (≥10 м/с)	68	93	3,1 [1,13 — 9,89]	0,05
ИА (≥20%)	40	100	4,35 [1,02-11,0]	0,05
КИМ (>9 мм)	7	26	4,17 [1,21- 14,4]	0,02
Наличие АБ	46	94	2,45 [1,07-5,56]	0,03

корреляционного анализа с последующим регрессионным анализом, в т.ч. многомерным. Были использованы двусторонние оценки значения достоверности различий, значение достоверности p<0,05 принято, как статистически значимое.

Результаты

Характеристика пациентов в целом по группе представлена в таблице 1. Средний возраст женщин составил 58±0,86 лет, средняя продолжительность постменопаузального периода — 9,3±0,8 лет.

Распределение женщин в зависимости от продолжительности постменопаузального периода следующее: <5 лет — 43 (40%) пациентки, 5-10 лет — 29 (27%), >10 лет — 35 (33%).

С увеличением продолжительности менопаузы отмечалось постепенное увеличение показателей СРПВ, ИА, толщины КИМ и снижение МПК во всех измеренных отделах скелета. Максимальные показатели сосудистой жесткости и наиболее низкая МПК были отмечены после 10 лет менопаузы (рисунок 1).

Остеопороз был диагностирован у 27 (25%) пациенток, остеопения у 38 (36%), нормальный уровень МПК у 42 (39%). У пациенток с остеопорозом, несмотря на более старший возраст, были сопоставимые уровни артериального давления и сходный липидный профиль с пациентами, имеющими нормальные показатели МПК. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ (p<0,05) ИА (p<0,05), чем таковые без снижения МПК. Причем достоверные различия в показателе СРПВ отмечались у пациентов с выраженным снижением МПК, т.е. при остеопорозе, в то время как ИА достоверно был выше у пациентов с небольшим снижением МПК (остеопенией) и увеличивался при остеопорозе (таблица 2).

Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между МПК и показателями сосудистой жесткости: поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с СРПВ (p<0,05), ИА с МПК во всех измеренных отделах скелета (p<0,05, p<0,01). Отмечена отрицательная корреляционная связь между маркерами субклинического атеросклероза и кост-

ной массой: толщина КИМ отрицательно коррелировала с МПК шейки бедра ($p<0,05$), а наличие АБ ассоциировалось с низкой МПК в шейке бедра и во всем проксимальном отделе бедра ($p<0,05$), но не позвоночнике (таблица 3).

Риск снижения костной массы и развития остеопороза достоверно возрастал в 3 раза при высоких значениях СРПВ (≥10 см), в >4 раза при ИА ≥20%, толщине КИМ >9 мм и в 2,45 раза при наличии АБ в сонных артериях (таблица 4).

Регрессионный анализ с поправкой на возраст и продолжительность постменопаузы показал, что из четырех исследуемых показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза, только ИА и толщина КИМ выступали независимыми факторами остеопороза, в то время как СРПВ и наличие АБ вносили вклад в снижение МПК зависимо от других факторов.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают связь параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с длительностью постменопаузального периода. С увеличением продолжительности постменопаузы отмечалось постепенное увеличение показателей СРПВ, ИА, толщины КИМ и потеря костной массы. Максимальные показатели сосудистой жесткости и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы.

К основным факторам, влияющим на показатели артериальной ригидности, относят возраст, мужской пол, артериальную гипертонию, дислипидемию, гипергликемию, факт курения. В представленном исследовании для минимизации влияния этих факторов были включены женщины среднего и пожилого возрастов, с мягкой артериальной гипертонией или ее отсутствием, с небольшой гиперлипидемией, без выраженного ожирения и без клинических проявлений атеросклероза. С другой стороны, для уменьшения действия на костную массу, исключались все заболевания и прием лекарственных препаратов, ведущих к вторичному остеопорозу.

Низкая костная масса достоверно чаще встречалась у пациенток с высокими показателями сосудистой жесткости: СРПВ ($p<0,05$) и ИА ($p<0,05$). О подобной ассоциации сосудистой жесткости с состоянием костной ткани, сообщали исследования японских авторов [13]. Продемонстрировано, что у постменопаузальных женщин с остеопорозом центральное артериальное давление в аорте, ИА и СРПВ значительно выше, чем у женщин с нормальной костной массой [4].

В представленном исследовании использование логистического регрессионного анализа подтвердило в качестве независимых факторов остеопороза только ИА и толщину КИМ, в то время как СРПВ и наличие АБ не получили подтверждения. Тем не менее, в работе [11], с использованием многофакторного регрессионного анализа, было показано, что СРПВ отрицательно связана с МПК независимо от возраста пациентов и сывороточного уровня эстрадиола. Полученные данные позволяли предположить, что возраст и дефицит эстрогенов являются не единственными причинами, объясняющими связь между сосудистой жесткостью и костной массой.

Несмотря на то, что СРПВ признан основным маркером, характеризующим эластические свойства артерий, а ИА — косвенным параметром, в настоящем исследовании именно ИА показал себя как независимый от возраста и продолжительности постменопаузального периода фактор снижения МПК. При изучении сосудистой жесткости у пациентов с почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, отмечено, что ИА отличается от показателя сосудистой жесткости, выраженного как СРПВ, и эти два параметра не являются эквивалентными [14, 15]. ИА отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и характер микроциркуляции [16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что одним из механизмов снижения МПК является ухудшение перфузии костной ткани из-за нарушений в системе микроциркуляции, по-видимому, связанной с кальцификацией артериол и их дисфункцией [17]. Вероятно, в исследовании большая чувствительность ИА, по сравнению с СРПВ связана с поражением микроциркуляторного русла и развитием артериосклероза.

В серии исследований была показана четкая положительная корреляция между толщиной КИМ и наличием коронарной болезни сердца, включая атеросклероз [18, 19]. Результаты представленного исследования показали умеренную отрицательную корреляцию между толщиной КИМ и МПК шейки бедра, в то время как в других измеренных отделах скелета связь была недостоверной. В работах других авторов также была получена негативная корреляция между КИМ и МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника [20]. Была получена аналогичная ассоциация между толщиной КИМ и МПК у постменопаузальных женщин при измерении МПК поясничного отдела позвоночника и всего скелета (программа “Total body”) [21]. Шанс выявления остеопороза повышался в >4 раза — при увеличении толщины КИМ >9 мм и в 2,45 раза — при наличии АБ в брахиоцефальных артериях. В линейном регрессионном анализе только толщина КИМ оказалась независимым маркером снижения МПК, а связь между наличием АБ и МПК не достигала достоверности. Полученные результаты свидетельствуют в пользу общих меха-

низмов повреждения сосудов, костной ткани и развития атеросклероза и остеопороза.

Заключение

В одномоментном исследовании продемонстрировано, что у женщин после наступления менопаузы низкая костная масса ассоциируется с повышенной артериальной жесткостью, характеризующейся отраженной пульсовой волной или ИА, а также с утолщением КИМ. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по-видимому, объясняется вовлечением мелких сосудов — артериол при остеопорозе. Дизайн настоящего исследования не позволяет утверждать, что ИА и толщина КИМ являются предикторами остеопороза, для этого необходимы проспективные исследования, в которых параметры сосудистой жесткости будут рассматриваться как конечные точки.

Литература

1. Lampropoulos CE, Papaioannou I, Cruz D. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 587-98.
2. Skripnikova IA, Alikhanova NA, Abirova ES. Common pathogenetic mechanisms of atherosclerosis and osteoporosis: elasticity of the arterial wall, and bone mineral density of the bone assording to some parameters of replication cell ageing. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(5): 83-93. Russian (Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Абирова Э. С. Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(5): 83-93).
3. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4246-53.
4. Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19: 49-56.
5. Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(1): 5-21.
6. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27(21): 2588-605.
7. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340: 14-22.
8. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what itmeans and what we can do about it. Int J Clin Pract 2008; 62(8): 1246-54.
9. Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 555-60.
10. Hyder LA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone dencsity: the MESA Abdominal aortic Calcium Study. Am J Epidemiol 2009; 169: 186-94.
11. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with ostoporosis. Maturitas 2006; 55: 212-8.
12. Recommendations for 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).
13. Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, et al. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2573-8.
14. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. Hypertension 2001; 38: 434-8.
15. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 57: 1091-9.
16. van Guldener C, Janssen MJF, Lambert J, et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1782-6.
17. Griffin JF, Yi-Xiang J Wang, Wing Hang Kwong, et al. Redused bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model. RSNA 2010; 3: 739-46.
18. Bauer M, Hoffmann B, Mohlenkamp S, et al. Distribution of carotid intima media thickness in men and women with and without coronary heart disease. Cross-sectional Data of the Heinz Nixdorf Recall Study. Herz 2013; 38: 501-8.
19. den Ruijter HM, Vaartjes I, Sutton-Tyrrell K, et al. Long-term health benefits and costs of measurement of carotid intima-media thickness in prevention of coronary heart disease. J Hypertens 2013; 31: 782-90.
20. Mohammadi A, Shateri K, Behzadi F, et al. Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. Int J Clin Exp Med 2014; 7(12): 5535-40.
21. Varri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women-the ostpre-bba study. Maturitas 2014; 78: 304-9.

Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска

Горшков А. Ю., Гуманова Н. Г., Бойцов С. А.
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Цель. В связи с тем, что эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) — гелеобразный слой, выстилающий сосудистый эндотелий, участвует в поддержании нормальной эндотелиальной функции, поиски маркеров, характеризующих его состояние, представляют большой научный интерес. Цель работы — изучить клинико-диагностические возможности нового маркера ЭГ, определяющего толщину и пластичность слоя ЭГ, измеряемого шириной пограничной области перфузии (ПОП; мкм) эритроцитов.

Материал и методы. В исследование были включены 208 пациентов (123 мужчины и 85 женщин) в возрасте 40-65 лет с различной величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE и ишемической болезнью сердца (ИБС). ЭГ микрососудов характеризовали параметром ПОП, который измеряли с помощью темнопольного капилляроскопа со светодиодным освещением в зеленой области спектра.

Результаты. При значениях параметра ПОП >2 мкм наблюдается ухудшение морфофункционального состояния стенок артерий различных локализаций, а также сосудов микроциркуляторного русла, снижается концентрация аполипопротеина A_1, структурного белка липопротеинов высокой плотности, повышается распространенность атеросклероза сонной артерии в 2 раза и ИБС в 2,5 раза ($p<0,05$), обнаруживается тенденция к повышению распространенность лиц с высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE. Прием статинов у пациентов с ИБС сопряжен со снижением параметра ПОП — 1,86±0,20 мкм vs 2,05±0,22 мкм ($p<0,05$).

Заключение. Новый маркер ЭГ, ПОП, при значении >2 мкм, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции и стенок крупных артерий, распространенностью стенозирующего атеросклероза сонной артерии и ИБС, что указывает на его свойства суррогатного маркера эндотелиальной дисфункции и дальнейшую перспективу использования в клинико-диагностических целях.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 57–62
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-57-62

Поступила 11/03-2016
Принята к публикации 16/03-2016

Potential marker of endothelial dysfunction in patients with various grade of cardiovascular risk

Gorshkov A. Yu., Gumanova N. G., Boytsov S. A.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. As the endothelial glycocalix (EG) — gel-like layer on the surface of endothelium, participates in normal endothelial functioning maintenance, search for markers that characterize its condition, is of high scientific interest. Aim of the study — to evaluate clinical and diagnostic opportunities for novel EG marker, related to thickness and plasticity of EG, represented as perfused boundary region (PBR, μm) of erythrocytes.

Material and methods. Totally, 208 patients included (123 men, 85 women) at the age 40-65 y.o., with various level of cardiovascular risk by SCORE, and coronary heart disease (CHD). EG of microvessels was charterized via PBR, that was measured with dark field capillaroscope with diod light of green spectrum.

Results. With the values of PBR >2 μm there is worsening of morphofunctional state of arteries of different localizations, and microcirculatory vessels, level of apolipoprotein A_1 decreases, as structure protein of high density lipoproteins, and prevalence of carotid atherosclerosis increases two times, of CHD — 2,5 times ($p<0,05$). Tendency is marked to the increase of prevalence of higher cardiovascular risk by SCORE. Statins intake in CHD patients is related to PBR decrease: 1,86±0,20 μm vs 2,05±0,22 μm ($p<0,05$).

Conclusion. Novel marker of EG, PBR, in values >2 μm, is associated with worsening of microcirculatory vessel condition, and of large arteries, prevalence of stenosing atherosclerosis of carotid arteries and CHD, that points on its properties of surrogate marker of endothelial dysfunction and further opportunities for its implementation with diagnostical aims.

Key words: endothelial dysfunction, endothelial glycocalix, darkfield microscopy, cardiovascular diseases, diagnostics, treatment

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 57–62
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-57-62

АпоА$_1$ — аполипопротеин А$_1$, АпоВ — аполипопротеин В, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП(а) — липопротеин (а), ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОП — пограничная область перфузии, СА — сонные артерии, САД — систолическое артериальное давление, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, $T_{1/2}$ — период полувосстановления, $T_{макс}$ — период достижения $ПМ_{макс}$, ТГ — триглицериды, $ТИМ_{макс}$ — максимальная толщина комплекса интима-медиа, $ТИМ_{ср}$ — средняя толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГ — эндотелиальный гликокаликс, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности.

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

[Горшков А. Ю.* — аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Гуманова Н. Г. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Введение

Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушением регуляторной и защитной функции сосудистого эндотелия, является начальным этапом патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хорошо известно, что нарушение целостности сосудистого эндотелия влечет за собой каскад реакций, приводящих к патологическим изменениям на уровне микроциркуляторного русла [1] и крупных артерий [2], а также к ремоделированию левых отделов сердца [3].

Сосудистый эндотелий выстлан слоем эндотелиального гликокаликса (ЭГ), функции которого представляют большой интерес в силу сопряженности с поддержанием целостности эндотелия [4], регуляцией сосудистой проницаемости [5], восприятием и преобразованием напряжения сдвига кровотока [6], взаимодействием эндотелия с клетками крови и формированием его микроокружения [7, 8], а также, возможно, другими важными свойствами.

В этой связи, апробация метода, позволяющего оценивать состояние ЭГ, представляется перспективной и актуальной задачей.

В 2012г группой исследователей (Нидерланды) был предложен новый прибор Glucocheck®VHM, позволяющий оценивать состояние ЭГ в сосудах микроциркуляторного русла сублингвальной локализации. Прибор основан на принципе темнопольной микроскопии и позволяет рассчитывать параметр, называемый "пограничной областью перфузии" (ПОП) в мкм. Пограничная область перфузии определяется амплитудой отклонения эритроцитов от прямолинейного движения вдоль микрососуда; она характеризует толщину слоя ЭГ [9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении взаимосвязи параметра ПОП с морфофункциональными характеристиками микроциркуляторного русла и стенок артерий, оценке клинико-диагностической перспективы его дальнейшего использования как предиктора развития ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 208 пациентов (123 мужчины и 85 женщин) в возрасте 40-65 лет из числа лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE (**S**ystematic **Co**ronary **R**isk **E**valuation) (низкого, умеренного, высокого, очень высокого), обратившихся в ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России для профилактического консультирования, а также пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), находившихся на стационарном лечении.

Критериями исключения для всех участников были: любое острое воспалительное заболевание, включая воспалительные процессы ротовой полости; болезни крови и кроветворных органов; фракция выброса левого желудочка <40%; сахарный диабет любого генеза; хроническая почечная и печеночная недостаточность; онкологические, психические, аутоиммунные заболевания; прием сахароснижающей и/или гиполипидемической (кроме пациентов с ИБС) терапии; беременность и период лактации. В исследование также не включали больных ИБС, перенесших <6 мес. назад острое осложнение болезней системы кровообращения.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России и все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Клинико-инструментальные методы. ЭГ микрососудов характеризовали параметром ПОП; мкм, отражающей глубину проникновения эритроцитов в защитный слой. ПОП измеряли с помощью темнопольного капилляроскопа со светодиодным освещением в зеленой области спектра (длина волны 525 нм) фирмы KK Research Technology Ltd (Великобритания) и программного обеспечения GlycoCheck™ (Маастрихт, Нидерланды), в автоматическом режиме. Исследование проводили после 10-минутного отдыха.

Морфофункциональное состояние артериальной сосудистой стенки оценивали следующими методами:

— по толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (СА), определяемой методом дуплексного сканирования СА (аппарат Philips iU22 с линейным датчиком 9-11 МГц, США) с выведением в дальнейший анализ среднего значения ($ТИМ_{ср}$); максимального значения ($ТИМ_{макс}$); максимального процента стенозирования СА;

— по жесткости сосудистой стенки (аппарат VaSera 1500, FukudaDenshi, Япония), которую характеризовали: а) скоростью распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, б) индексом аугментации, в) сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ);

— по степени прироста диаметра плечевой артерии в пробе с поток-зависимой вазодилатацией (аппарат Philips iU22 с линейным датчиком 9-11 МГц, США) по методике Celermajer D.

Оценку функционального состояния микрососудов кожи проводили методом лазерной допплеровской флоуметрии с использованием одноканального лазерного анализатора кожного кровотока ЛАКК-02 (НПП "ЛАЗМА", Россия) в видимой красной области спектра (длина волны λ =780 нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ. Выполняли исходную лазерную допплеровскую флуометрию в течение 6 мин в стандартной точке на правом предплечье с оценкой исходного уровня перфузии, среднего колебания перфузии относительно среднего значения потока крови (σ) и коэффициента вариации (K_v). Далее, при проведении дилататорной пробы с артериальной окклюзией, оценивали показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, максимальное значение уровня перфузии в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, уровень прироста перфузии, рассчитанного по формуле: максимальный уровень перфузии/исходный уровень перфузии •100%. Оценивали временные параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного кровотока: интервал времени в сек от снятия окклюзии до достижения максимального уровня перфузии ($Т_{макс}$) и интервал времени от момента достижения максимума уровня перфузии до момента полувосстановления ($Т_{1/2}$).

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измеряли на правой руке в положе-

нии сидя после 5-10 мин отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее двух измерений; рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД) как разницу САД и ДАД; подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили в течение 60 сек.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ=МТ (кг)/рост (м)^2. Рост измеряли с точностью до 0,5 см, МТ — с точностью до 0,1 кг.

Диагноз ИБС верифицирован на основании анамнеза, клинической картины, инструментальных данных в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011г [10].

Биохимические методы. Забор крови осуществляли утром натощак (через 12 ч после последнего приема пищи — низко-нитратный ужин) из кубитальной вены. Сыворотку крови получали центрифугированием при 1000g, 20 мин, при 4° С, аликвотировали и хранили при -26° С не более 1 мес.

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), глюкозы, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), липопротеина (а) (ЛП(а)), аполипопротеина A_1 ($АпоА_1$), аполипопротеина В (АпоВ), креатинина определяли на автоматическом анализаторе Architect C 8000 (Abbott, США). Рассчитывали соотношение $АпоВ/АпоА_1$, а также индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) по формуле: HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) • инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5.

Концентрацию интерлейкина-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора “Platinum ELISA” (Affymetrixe Bioscience, США) на спектрофотометре Multiscan MCC/340 (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм.

Статистические методы. При статистическом анализе использовали программы “Statistica v10.0” (StatSoft Inc., США). Полученные данные представляли в виде средних значений и стандартного отклонения (Mean±SD), а также в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей. Для определения различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Сравнение медиан в трех группах проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Значение ПОП, сопряженное с распространенностью заболевания, определяли по отношению шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (95% ДИ), гипотезу подтверждали по χ^2 Вальда. Нулевую гипотезу отвергали при $p<0,05$.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Параметр	Все пациенты (n=208)
	Me (25%-75%)
Демографические параметры	
Возраст, лет	55 [48-60]
ИМТ, кг/м^2	27 [24,5-29,7]
ЧСС, уд./мин	62,5 [58-71]
САД, мм рт.ст.	130 [122-144]
ДАД, мм рт.ст.	80 [80-90]
ПАД, мм рт.ст.	50 [42-58]
Клинико-инструментальный (исследуемый) параметр	
ПОП, мкм	1,90 [1,75-2,04]
Биохимические параметры	
Общий ХС, ммоль/л	6,0 [5,3-6,9]
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9-1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3 [3,6-5,1]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,8-1,2]
$АпоА_1$, мг/дл	150 [135-170]
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7-5,5]
Инсулин, мкЕд/мл	8,1 [5,8-11,5]
HOMA-IR	1,8 [1,2-2,6]
вчСРБ, мг/л	2,9 [1,8;4,5]
Интерлейкин-6, пг/мл	1,0 [0-2,1]
Креатинин, мкмоль/л	86 [76-96]
Распространенность заболеваний и курения	
	n (%)
Артериальная гипертензия	120 (57,7%)
ИБС	31 (14,9%)
Курение	68 (32,7%)
Медикаментозная терапия	
	n (%)
β-адреноблокаторы	30 (14,4%)
ИАПФ	24 (11,5%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2	15 (7,2%)
Антагонисты кальция	11 (5,3%)
Диуретики	8 (3,8%)
Статины	13 (6,3%)

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Результаты

Для исследования была набрана группа из 208 человек (таблица 1) в возрасте 40-65 лет (медиана 55 лет), которую составили лица с различным ССР.

Средние цифры “клинического” артериального давления были в пределах нормальных значений и составили: САД — 133,5±15 мм рт.ст., ДАД — 82,6±8,6 мм рт.ст., ПАД — 51,0±9,8 мм рт.ст., несмотря на то, что у 57,7% пациентов была диагностирована артериальная гипертензия. В целом, группа характеризовалась липидным профилем, сдвинутым в сторону атерогенности, с уровнем ОХС =6 ммоль/л и ХС ЛНП =4,3 ммоль/л (выше референсных значений) и ХС ЛВП =1,0 ммоль/л (ниже референсных значений). Уровень $АпоА_1$, структурного белка, составил 150 мг/дл. Маркеры углеводного обмена — глюкоза и инсулин — в группе составили 5,1 ммоль/м и 8,1 мкЕд/мл, соответственно. В результате HOMA-IR, рассчитанный по данным параметрам, не превысил норму HOMA-IR — 1,8. Уровень вчСРБ составил 2,9 мг/дл; уровень интерлейкин-6 — 1 пг/мл. Это значение находится на пределе чувствительности метода, в норме интерлейкин-6 не определяется в сыворотке крови. Уровни маркеров воспаления свидетельствуют о том, что

Таблица 2

Сравнительная характеристика терцилей, ранжированных по параметру ПОП (критерий Краскела-Уоллиса)

Параметр	I терциль (n=69) ПОП ≤1,81мкм	II терциль (n=69) 1,81мкм ≤ ПОП ≤2,00мкм	III терциль (n=70) ПОП >2,00 мкм
Возраст, годы	53 [48-58]	55 [45-60]	56 [51-62]
САД, мм рт.ст.	130 [122-140]	128 [120-142]$^{2-3}$	140 [125-146]
ПАД, мм рт.ст.	50 [42-56]$^{1-3}$	50 [42-54]$^{2-3}$	52 [46-62]
Биохимические параметры			
АпоА$_1$, мг/дл	157 [143-176]$^{1-3}$	152 [137-174]$^{2-3}$	143 [130-154]
Клинико-инструментальные параметры			
ТИМ$_{макс}$, мм	0,8 [0,7-1]$^{1-3}$	0,9 [0,7-1,1]$^{2-3}$	1,0 [0,8-1,2]
ТИМ$_{ср}$, мм	0,8 [0,7-0,95]$^{1-3}$	0,8 [0,7-1]$^{2-3}$	0,95 [0,79-1,1]
Макс % стеноза, %	26,8±6,3	32,7±15,6	32±10,3
СЛСИлев	7,6 [6,9-8,2]$^{1-3}$	7,5 [7-8,1]$^{2-3}$	8,2 [7,3-8,8]
СЛСИпр	7,6 [6,9-8,1]$^{1-3}$	7,7 [7-8,3]$^{2-3}$	8,1 [7,4-8,9]
Т$_{макс}$, сек	28 [20-34]$^{1-3}$	27 [21-37]$^{2-3}$	34 [26-46]
Т$_{1/2}$, сек	56 [37-71]$^{1-3}$	62 [38-85]	66 [51-85]

Примечание: по параметрам: ИМТ, окружность талии, ЧСС, ДАД, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, поток-зависимая вазодилатация, исходный уровень перфузии, уровень перфузии в процессе окклюзии, максимальный уровень перфузии, уровень прироста перфузии, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, глюкоза, инсулин, вчСРБ, ЛП (а), АпоВ, креатинин, HOMA-IR, эндотелин, интерлейкин-6, суммарная концентрация нитрат- и нитрит-иона не было выявлено различий между терцилями, ранжированными по параметру ПОП.
$^{1-3}$ — статистически значимые различия ($p<0,05$) между I и III терцилями, $^{1-2}$ — между I и II терцилями. Макс % стеноза — максимальный процент стенозирования СА.

в целом по группе присутствует хронический воспалительный процесс без клинического проявления. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по клиренсу креатинина была 106 мл/мин.

У 14,9% (n=31) обследованных (26 мужчин и 5 женщин) верифицирован диагноз ИБС. Из них 14 человек принимали статины не менее 1 мес. до момента взятия крови на анализ.

Медианное значение параметра ПОП в группе составило 1,90 мкм [1,75-2,04] и не различалось у мужчин и женщин. В дальнейшем, при анализе взаимосвязи ПОП с изучаемыми параметрами, не было необходимости при расчетах вводить поправку на пол.

С целью поиска пограничных значений параметра ПОП, ассоциированных с ухудшением морфофункционального состояния сосудов микроциркуляторного и магистрального кровотока, клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии, а также биохимическими параметрами, группу ранжировали по возрастанию параметра ПОП и разделили на терцили, при этом границы терцилей находились по значениям ПОП в 1,81 и 2 мкм (таблица 2).

Терциль III от ≥2 мкм ПОП отличался от терциля II и I по ряду параметров в сторону ухудшения: уровень САД, также, как и ДАД, в терциле III был достоверно выше, по сравнению с терцилем II — 140 мм рт.ст. [125-146] vs 128 мм рт.ст. [120-142], 52 мм рт.ст. [46-62] vs 50 мм рт.ст. [42-54] ($p<0,05$).

III терциль отличался от I и II по морфофункциональным маркерам сосудистой стенки. Величины параметров ТИМ$_{ср}$ и ТИМ$_{макс}$, СЛСИ в III терциле достоверно возросли, по сравнению со II и I терцилем, что свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом ремоделировании СА и повышенной ригидности стенок артерий при ПОП >2 мкм.

Параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного русла кожи при базальной перфузии, т.е. в состоянии покоя, достоверно не отличались. Ввиду того, что параметры базальной перфузии не всегда свидетельствуют о наличии микроциркуляторных расстройств, состояние микроциркуляции оценивали также по функциональной пробе с артериальной окклюзией. Полученные результаты показывают (таблица 2), что в III терциле Т$_{макс}$ и Т$_{1/2}$ были достоверно более длительны ($p<0,05$), по сравнению с аналогичными параметрами в I и II терцилях.

Пониженный уровень структурного белка ЛВП АпоА$_1$ — 143 мг/дл [130-154] vs 157 мг/дл [143-176], 152 мг/дл [137-174] ($p<0,05$) в III терциле, по сравнению с I и II терцилями, соответственно (таблица 2), также свидетельствует о негативных тенденциях, сопутствующих повышению параметра ПОП, в отношении нарушения липидного обмена.

При ПОП >2 мкм (границы III терциля) распространенность ИБС повышается практически в 2,5 раза — ОШ 2,42; 95% ДИ =1,12-5,27, а стенозирующего атеросклероза СА в 2 раза — ОШ 2,07; 95% ДИ =1,15-3,72. Распространенность лиц с высоким ССР по шкале SCORE имеет тенденцию к повышению также выше границы III терциля — 2 мкм: ОШ 1,65; 95% ДИ =0,91-3,00 (таблица 3).

Таблица 3

ОШ наличия ССЗ и высокого ССР по шкале SCORE
при распределении обследуемых на терцили, ранжированные по параметру ПОП

ПОП, мкм	Заболевание	n	ОШ	p
>2,00 (III терциль vs I+II терцилей)	Церебральный атеросклероз	43/60	2,07; 95% ДИ =1,15-3,72	0,015
	ИБС	16/15	2,42; 95% ДИ =1,12-5,27	0,024
	Высокий ССР по шкале SCORE	30/43	1,65; 95% ДИ =0,91-3,00	0,09

Таблица 4

Значения параметра ПОП в зависимости от приема препарата

Препараты	ПОП, мкм		p
	Получающие терапию (n)	Не получающие терапию (n)	
β-адреноблокаторы	1,91±0,24 (30)	1,91±0,20 (178)	0,96
Антагонисты кальция	2,03±0,18 (11)	1,91±0,20 (197)	0,04
ИАПФ	1,94±0,21 (24)	1,91±0,20 (184)	0,44
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2	2,00±0,25 (15)	1,91±0,20 (193)	0,30
Диуретики	2,05±0,16 (8)	1,91±0,20 (200)	0,04
Статины (пациенты с ИБС)	1,86±0,20 (13)	2,05±0,22 (17)	0,02

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Часть участников исследования находилась на антигипертензивной терапии и терапии статинами — группа пациентов с ИБС, из которой 14 человек применяли и 17 не применяли статины (таблица 4).

В группе лиц, применявших антагонисты кальция, величина ПОП была выше, по сравнению с группой лиц, не принимавших препараты этого класса — 2,03±0,18 мкм (n=11) vs 1,91±0,20 мкм (n=197), соответственно (p<0,05). Аналогичный результат имел место и в отношении диуретиков: в группе лиц, принимавших диуретики, величина ПОП была выше, по сравнению с группой, не принимавших такую терапию — 2,05±0,16 мкм (n=8) vs 1,91±0,20 мкм (n=200), соответственно (p<0,05). Таким образом, прием антагонистов кальция и диуретиков был сопряжен с ростом ПОП. При сопоставлении параметров $ТИМ_{ср}$, $ТИМ_{макс}$, СЛСИлев и СЛСИпр выявлены различия по этим показателям между группами по отношению к терапии антагонистами кальция и диуретиками, с достоверными большими значениями среди лиц на терапии.

В отличие от указанных выше препаратов, прием статинов в группе пациентов с ИБС был сопряжен со снижением параметра ПОП — 1,86±0,20 (n=14) vs 2,05±0,22 (n=17). При сопоставлении параметров $ТИМ_{ср}$, $ТИМ_{макс}$, СЛСИлев и СЛСИпр в группах относительно терапии статинами различия отсутствовали.

Таким образом, для участников, включенных в исследование, граница показателя ПОП 2 мкм является критической. При значениях параметра ПОП >2 мкм наблюдается ухудшение морфофункционального состояния стенок артерий различных локализаций, а также сосудов микроциркуляторного русла, снижается концентрация $АпоА_1$, структурного белка ЛВП, повышается распространенность атеросклероза СА и ИБС. Параметр ПОП может служить маркером ЭГ, а также потенциальным маркером эндотелиальной дисфункции, обладающим прогностическими свойствами в отношении ССЗ. Этот аспект требует дальнейшего более глубокого изучения.

Обсуждение

Накапливаются данные, свидетельствующие, что деградация и модификация ЭГ являются одними из самых ранних изменений, участвующих в патогенезе сосудистых заболеваний [11]. Обсуждается гипотеза первостепенного значения дисфункции ЭГ в развитии атеротромбоза [12]. Установлено, что поврежденный ЭГ допускает более глубокое проникновение эритроцитов к эндотелиальной поверхности, что отражается в росте значения ПОП и сопряжено с повышением сывороточных уровней структурных компонентов ЭГ [13].

Впервые выполнено одномоментное исследование взаимосвязи ЭГ, оцениваемого по параметру ПОП, с морфофункциональными характеристиками сосудов микроциркуляторного и магистрального кровотоков. Впервые определена граница ПОП, превышение которой сопряжено с ростом степени выраженности факторов и признаков поражения сосудистого русла, таких как: САД, ПАД, $ТИМ_{ср}$, $ТИМ_{макс}$, СЛСИ, $Т_{макс}$, $Т_{1/2}$, вероятностью стенозирующего атеросклероза СА, ИБС, высокого риска по SCORE. Также выявлено закономерное снижение концентрации антиатерогенного липопротеина $АпоА_1$ при значениях ПОП >2 мкм.

Не удалось обнаружить ожидаемых ассоциаций параметра ПОП с биохимическими показателями, такими как: липидный профиль, маркеры углеводного обмена, вчСРБ, ЛП (а), АпоВ, HOMA-IR, эндотелин, интерлейкин-6, суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов.

В научной литературе не удалось найти информацию о влиянии антигипертензивной терапии на ПОП. Полученные результаты демонстрируют, что прием антигипертензивных препаратов в виде антагонистов кальция и диуретиков ассоциирован с ростом ПОП. Это согласуется с тем, что у лиц, принимавших такое лечение, по сравнению с лицами без терапии, отмечено ухудшение состояние сосудистого русла магистрального кровотока, свидетельствующее о повышенной ригидности и степени атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Согласно современным представлениям, повышенная жесткость артериальных стенок усугубляет состояние микроциркуляторного русла [14], неотъемлемым компонентом которого является ЭГ.

Обратная ситуация наблюдалась в отношении приема статинов. Терапия статинами была сопряжена с более низким значением ПОП. При этом морфофункциональные характеристики артериального русла не различались у пациентов, принимавших и не принимавших статины.

Для изучения медикаментозного влияния различных классов препаратов на состояние ЭГ необходимо проведение в дальнейшем исследований, результатом которых, возможно, станет снижение смертности от ССЗ.

Ограничения исследования

Одним из результатов работы является выявленная ассоциация роста ПОП с приемом антигипертензивной терапии антагонистами кальция. Это наблюдение стоит отнести к ограничениям исследования, связанным с малым количеством лиц (n=11, 5,3% от всех участников), находившихся на терапии антагонистами кальция. Кроме того, настоящее исследование не отвечает на вопрос о влиянии терапии на значение ПОП, т.к. измерение ПОП до и после назначения лекарственного препарата не проводили. Не изучали состояние сосудистой стенки магистральных артерий до и после назначения терапии антагонистами кальция. Все эти ограничения потенцируют проведение новых исследований, направленных на изучение одновременного влияния терапии антагонистами кальция на ЭГ и артериальную стенку. В настоящее время существуют данные, что антагонисты кальция препятствуют развитию атеросклероза [15], а также снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии [16, 17].

Заключение

ЭГ, характеризующийся ПОП > 2 мкм, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции и стенок артерий крупного калибра, вероятностью развития стенозирующего атеросклероза СА и ИБС. У пациентов, принимающих терапию статинами, отмечается нормализация состояния ЭГ.

Литература

1. Burduli NM, Aleksandrova OM. The role of endothelial dysfunction under development of microcirculatory disorders in patients with hypertension. Med Vestnik Severnogo Kavkaza 2007; 4: 22-6. Russian (Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью. Медицинский вестник Северного Кавказа 2007; 4: 22-6).
2. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004; 109: 27-32.
3. Serebrennikov RV. The role of endothelial dysfunction peripheral vascular in the process remodeling of the left chambers of the heart in patients with hypertension. Ultrasound and Functional Diagnostics 2007; 1: 60-6. Russian (Серебренников Р.В. Роль дисфункции эндотелия периферических сосудов в процессе ремоделирования левых камер сердца у больных артериальной гипертонией. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 1: 60-6).
4. Maksimenko AV, Turashev AD. Visualization, composition and structure of endothelial glycocalyx. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2011; 1: 28-34. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д. Визуализация, состав и структура эндотелиального гликокаликса. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 1: 28-34).
5. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278(1): H285-9.
6. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. J Vasc Res 2007; 44(6): 435-43.
7. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. Circ Res 1996; 79(3): 581-9.
8. Maksimenko AV, Turashev AD. The functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2011; 2: 4-17. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 2: 4-17).
9. Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. PloS One 2014; 9(5): e96477.
10. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7(6): Suppl 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): Приложение 4).
11. Dane MJC, van den Berg BM, Avramut MC, et al. Glomerular Endothelial Surface Layer Acts as a Barrier against Albumin Filtration. Am J Pathology 2013; 182: 1532-40.
12. Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. QJM 2008; 101: 513-8.
13. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol 2012; 23(11): 1900-8.
14. Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, et al. Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension. Regional Haemodynamics and Microcirculation 2014; 4: 18-27. Russian (Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014; 4: 18-27).
15. Lichtlen PR, Lippolt P, Rafilenbeui W, INTACT Group Investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: the 6-year follow-up study of INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy). J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 (Suppl.3): S10-21.
16. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GETS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-72.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin m patents with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.

Эхокардиографическая оценка сердца у больных с метаболическим синдромом, осложненным нарушениями сердечного ритма

Джишамбаев Э.Д., Аманалиева Н.О., Усупбаева Д.А., Сулайманова С.К.
Национальный центр кардиологии и терапии имени М.М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель. Изучение параметров насосной функции и геометрии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от аритмий сердца (АС).
Материал и методы. Обследованы 208 мужчин с МС в возрасте 35-55 лет. Всем больным проводилась регистрация стандартной электрокардиограммы, велоэргометрическая проба, суточное мониторирование электрокардиограммы, одно- и двумерная эхокардиография.
Результаты. У больных с МС с сочетанными АС выявлена небольшая асимметрия ЛЖ, вследствие достоверного увеличения толщины межжелудочковой перегородки. У больных с желудочковой экстрасистолией — одинаковая степень утолщения как межжелудочковой перегородки, так и задней стенки ЛЖ, сопровождающаяся развитием пограничной массы миокарда ЛЖ. Выявлено также, что при асимметрическом ремоделировании развиваются преимущественно наджелудочковые АС, а при явной гипертрофии ЛЖ — как над-, так и желудочковые АС.
Заключение. Ремоделирование ЛЖ и развитие пограничной массы миокарда может быть одной из причин возникновения нарушений сердечного ритма у больных с МС.
Ключевые слова: метаболический синдром, геометрия сердца, аритмии сердца, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, сахарный диабет.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 63–68
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-63-68

Поступила 28/12-2015
Принята к публикации 22/01-2016

Echocardiographic assessment of the heart in metabolic syndrome complicated with hearth rhythm disorders

Dzhishambaev E.D., Amanalieva N.O., Usulbaeva D.A., Sulaymanova S.K.
M.M. Mirrakhimov National Center of Cardiology. Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study parameters of heart pumping function and left ventricle (LV) geometry in metabolic syndrome patients (MS) depending on the heart rhythm disorders (RD)
Material and methods. Totally, 208 men with MS studied, age 35-55 y.o. All patients underwent registration of standard electrocardiogram, veloergometry, ambulatory electrocardiogram monitoring, single- or bidimensional echocardiograpy.
Results. In MS patients with combinational RD there was slight asymmetry of the LV, due to significant increase of interventricular septum thickness. In patients with ventricular extrasystoly — same grade of interventricular septum thickening, as of back wall of LV, with the appearance of borderline myocardial mass of LV. In addition, it was found, that in asymmetric remodelling there are mostly supraventricular RD develop, and in significant hypertrophy of LV — supra- and ventricular RD.
Conclusion. LV remodelling and development of borderline myocardial mass is one of the causes for cardiac rhythm disorders in MS patients.
Key words: metabolic syndrome, heart geometry, heart arrhythmias, left ventricle geometry, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 63–68
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-63-68

АГ — артериальная гипертония, АГЛЖ — асимметрическая гипертония левого желудочка, АД — артериальное давление, АР — асимметрическое ремоделирование, АС — аритмии сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДО — длинная ось, ЖА — желудочковая аритмия, ЖА — желудочковые аритмии, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИА — индекс асимметрии, ИСф — индекс сферичности, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КР — концентрическое ремоделирование, КСР — конечно-систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МС — метаболический синдром, НГ — нормальная геометрия, НЖА — наджелудочковая аритмия, ОТС — относительная толщина стенок, ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ЭГЛЖ — эксцентрическая ГЛЖ, ЭКГ — электрокардиография, ЭР — эксцентрическое ремоделирование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Метаболический синдром (МС), распространенность которого по данным разных авторов колеблется от 18% до 45%, вносит существенный вклад в проблему смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. МС и отдельные его компоненты: артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, могут сопровождаться возникновением аритмий сердца (АС) [3-6]. Одной из причин появления АС при раз-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +996-556-004-278
e-mail: ino_888@mail.ru

[Джишамбаев Э. Д. — д.м.н., заведующий отделением нарушений ритма сердца, Аманалиева Н. О.* — н.с. отделения нарушений ритма сердца, Усупбаева Д. А. — д.м.н., заведующая отделения функциональной диагностики, Сулайманова С. К. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца].

личной патологии сердца служит структурная перестройка миокарда. Многочисленными исследованиями последних лет показано, что больные с МС имеют достоверно большие значения индексированной массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ, и у них чаще выявляется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [7, 8]. В исследовании HyperGEN (**Hyper**tension **G**enetic **E**pidemiology **N**etwork study) [9] больные АГ с сопутствующим СД имели большую ММЛЖ и ОТС ЛЖ в сравнении с пациентами с АГ, но без СД. Была обнаружена обратная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности и эхокардиографически (ЭхоКГ) определяемой ММЛЖ (r=-0,30, p<0,001) у больных АГ, что подтверждалось многофакторным анализом [10]. Показано, что наиболее частой причиной АС у больных АГ являются гемодинамические факторы и ГЛЖ [11-13].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка различных гемодинамических параметров и ремоделирования ЛЖ у больных с МС и АС и без них.

Материал и методы

Обследованы 208 мужчин с МС в возрасте 35-55 лет. Отбор больных проводился на основании критериев ATP III (**A**dult **T**reatment **P**anel III), включавших не менее 3 из 5 нижеследующих признаков:

- повышение артериального давления (АД) >130/85 мм рт.ст. или наличие антигипертензивной терапии;
- абдоминальное ожирение — объем талии >94 см;
- уровень глюкозы натощак >6,1 ммоль/л;
- уровень триглицеридов >1,69 ммоль/л;
- снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности <1,03 ммоль/л.

В пробе плазмы крови, взятой натощак, определяли уровень глюкозы, ее постпрандиальный уровень, креатинин сыворотки крови, общий холестерин, липиды плазмы, электролиты.

ЭхоКГ выполняли с помощью аппарата "Sequoia 256", фирма "Acuson" (США) в положении больного лежа на спине из парастернального и верхушечного доступов в позиции длинной и короткой осей ЛЖ. Все измерения производились по стандартной методике (Фейгенбаум, 1999). Определяли и рассчитывали следующие показатели: переднезадний размер (ПЗР, см) левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см), индекс асимметрии (ИА) ЛЖ=МЖП/ЗСЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР, см) ЛЖ, индекс КДР ЛЖ = КДР ЛЖ/S тела (см/м^2), конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ, размер длинной оси (ДО, см) ЛЖ в диастолу, индекс сферичности (ИСф) ЛЖ = ДО/КДР ЛЖ, фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ = ударный объем (УО)/конечный диастолический объем (КДО) • 100, относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ = (МЖП+ЗСЛЖ)/КДР, относительная толщина МЖП (ОТмжп) = 2 • МЖП/КДР, относительная толщина ЗСЛЖ (ОТзслж) = 2 • ЗСЛЖ/КДР.

ММЛЖ вычисляли по формуле, предложенной Американской ассоциацией кардиологов, в модификации Devereux (1986). Наличие ГЛЖ подтверждали при увеличении толщины МЖП или ЗСЛЖ >1,2 см и/или возрастании индекса ММЛЖ >125 г/м^2 (Devereux, 1977).

Все больные на основании результатов ЭхоКГ были разделены на несколько групп: группа НГ — нормальная геометрия ЛЖ: ОТС <0,42; индекс КДР ЛЖ <3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ <125 г/м^2; группа КР — концентрическое ремоделирование: ОТС >0,42; индекс КДР ЛЖ <3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ <125 г/м^2; группа КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ: ОТС >0,42; индекс КДР ЛЖ <3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ >125 г/м^2; группа АР$_{МЖП}$ — асимметрическое ремоделирование за счет изолированного утолщения МЖП: ОТ$_{МЖП}$ >0,42; ОТ$_{ЗСЛЖ}$ <0,42; отношение МЖП/ЗСЛЖ >1,2, индекс КДР ЛЖ <3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ <125 г/м^2; группа АГЛЖ$_{МЖП}$ — асимметрическая гипертрофия за счет изолированного утолщения МЖП: ОТ$_{МЖП}$ >0,42; ОТ$_{ЗСЛЖ}$ <0,42; отношение МЖП/ЗСЛЖ >1,2; индекс КДР ЛЖ <3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ >125 г/м^2; группа ЭР — эксцентрическое ремоделирование: ОТС <0,42, индекс КДР ЛЖ >3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ <125 г/м^2; группа ЭГЛЖ — эксцентрическая ГЛЖ: ОТС <0,42, индекс КДР ЛЖ >3,1 см/м^2; индекс ММЛЖ >125 г/м^2.

АС диагностировали с помощью регистрации стандартной электрокардиографии (ЭКГ), велоэргометрической пробы и суточного ЭКГ-мониторирования. Важным условием включения больных в исследование было отсутствие ишемических изменений на ЭКГ при проведении пробы с субмаксимальной физической нагрузкой и суточном ЭКГ-мониторировании.

Для холтеровского ЭКГ-мониторирования использовалась система "Memoport 2000" (фирма "Hellige", Германия). Запись ЭКГ производилась в течение 24 ч при помощи портативного трехканального записывающего устройства. Последующая обработка осуществлялась автоматически с использованием компьютерной системы той же фирмы, с пакетом программ "Memoport 2000". Градация желудочковых АС оценивалась согласно классификации Lown и Wolf (1971).

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя программу STATISTICA и SPSS 16.0 с пакетом стандартных статистических программ. Для сравнения ≥3 групп переменных с параметрическим распределением проводился дисперсионный анализ ANOVA с последующим *post-hoc* анализом с помощью LSD-теста. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

АС были обнаружены у 80 из 208 пациентов с МС, в т.ч. у 29 — желудочковая аритмия (ЖА), у 27 — наджелудочковая аритмия (НЖА), у 12 — пароксизмы фибрилляции предсердий (ПФП). У 12 больных отмечалось сочетание над- и желудочковых АС (сочетанные АС).

Значимое утолщение МЖП (таблица 1) относительно больных без АС (0,98±0,10 см) наблюдали у обследованных с сочетанными АС — 1,10±0,15 см (p<0,000). В остальных группах больных данный показатель имел лишь тенденцию к повышению —

Таблица 1

Толщина МЖП, ЗСЛЖ и значения ИА и ММЛЖ у больных с МС и АС и без них

Группы	Показатели				
	МЖП, см	ЗСЛЖ, см	МЖП/ ЗСЛЖ	ИСф	ИММЛЖ, г/м^2
1. Без АС (n=128)	0,98±0,1	0,97±0,09	1,01±0,1	1,54±0,16	94,9±17,1
2. С НЖА (n=27)	1,03±0,13	0,98±0,11	1,03±0,09	1,51±0,11	95,9±21,8
3. С ПФП (n=12)	1,04±0,10	1,01±0,09	1,03±0,07	1,47±0,14	97,1±20,4
4.С ЖА (n=29)	1,02±0,12	1,01±0,10	1,01±0,05	1,54±0,19	100,2±17,9
5. С сочет. АС (n=12)	1,10±0,15	1,04±0,12	1,06±0,14	1,40±0,12	115,8±28,9
p_{1-2} <	0,041	0,53	0,53	0,17	0,17
p_{1-3} <	0,09	-	0,078	0,15	0,71
p_{1-4} <	0,1	0,078	0,079	0,99	0,17
p_{1-5} <	0,0003	0,017	0,018	0,004	0,0003
p_{2-3} <	0,82	0,26	0,26	0, 035	0,86
p_{2-4} <	0,06	0,39	0,53	0,28	0,39
p_{2-5} <	0,05	0,09	0,09	0,0009	0,003
p_{3-4} <	0,09	0,63	0,64	0,20	0,62
p_{3-5} <	0,82	0,260	0,60	0,29	0,016
p_{4-5} <	0,029	0,29	0,29	0,012	0,017

Примечание: ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, р — достоверность различий.

1,02±0,12 см при ЖА, 1,03±0,13 см — при НЖА и 1,04±0,10 см — при ПФП, нд.

Степень утолщения ЗСЛЖ у пациентов с сочетанными АС — 1,04±0,12 см, была не столь выраженной, как изменения МЖП, но также достоверно превышала аналогичный показатель у больных без АС — 0,97±0,09 (p<0,001) (таблица 1).

Если обратить внимание на соотношение МЖП/ЗСЛЖ, то можно заметить некоторую асимметрию стенок ЛЖ у больных с сочетанными АС, где оно было равно 1,06±0,14 по сравнению с 1,01±0,05 у обследованных с ЖА и 1,03±0,07 — с ПФП. В группе без АС этот показатель составил 1,01±0,11.

ИСф ЛЖ — отношение ДО и короткой осей ЛЖ в диастолу у пациентов без АС равен 1,54±0,16, при наличии ЖА — 1,54±0,19, у больных с ПФП — 1,47±0,14, с НЖА — 1,51±0,11. Наименьшим данный показатель оказался у больных с МС и сочетанными АС — 1,40±0,12.

Индексированная ММЛЖ была максимальной в группе с сочетанными АС — 115,8±28,9 г/м^2 и наименьшей в группе без АС — 94,9±17,1 г/м^2 (p<0,000). У больных с ПФП — 97,1±20,4 г/м^2 и НЖА — 95,9±21,8 г/м^2, а также при ЖА — 100,2±17,9 г/м^2 она имела промежуточные значения, не отличаясь достоверно от показателей у больных без АС.

При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между уровнем систолического АД и толщиной МЖП (r=-0,234, p<0,0001) и ЗСЛЖ (r=-0,241, p<0,0001), а также КДР ЛЖ (r=-0,224, p<0,001), КСР ЛЖ (r=-0,185, p<0,006), размером левого предсердия (r=-0,188, p<0,005). Диастолическое АД прямо коррелировало с толщиной МЖП (r=-0,179, p<0,008) и ЗСЛЖ (r=-0,246, p<0,0001).

Таким образом:

• у больных с сочетанными АС выявлена небольшая асимметрия ЛЖ, вследствие достоверного увеличения толщины МЖП, уменьшение ИСф ЛЖ и развитие пограничной ММЛЖ;

• у больных с ЖА одинаковая степень утолщения как МЖП, так и ЗСЛЖ, сопровождающаяся тенденцией к повышению ММЛЖ;

• у больных с НЖА существенных изменений геометрических характеристик ЛЖ, за исключением тенденции к утолщению стенок ЛЖ, не обнаружено.

Оценка размеров полостей сердца показала следующее (таблица 2). У больных с МС без АС КДР ЛЖ равен 5,22±0,32 см, КСР — 3,34±0,31 см, ФВ ЛЖ — 64,6±4,6%.

При наличии изолированных АС, размеры ЛЖ были примерно одинаковыми и не отличались существенно от аналогичных данных в группе без АС; КДР ЛЖ у больных с НЖА составил 5,20±0,39 см, у больных с ПФП — 5,32±0,41 см, с ЖА — 5,31±0,36 см; КСР — 3,38±0,34, 3,42±0,33 и 3,44±0,31 см, соответственно; ФВ ЛЖ — 65,0±4,1, 64,8±3,48 и 64,6±3,7%, соответственно.

У лиц с сочетанными АС, отмечалась тенденция к более высоким значениям КДР ЛЖ — 5,57±0,38 см, нд, КСР ЛЖ — 3,77±0,27 см, нд, при схожих значениях ФВ ЛЖ — 63,0±5,1%, нд, по сравнению с остальными группами обследованных.

В целом, существенные различия в параметрах насосной и сократительной функций ЛЖ у больных с МС в зависимости от наличия и вида АС отсутствовали.

При анализе частоты того или иного варианта геометрической модели ЛЖ у больных с МС выяв-

Таблица 2

Систолическая функция ЛЖ у больных с МС и АС и без них

Показатели	Сравниваемые группы			
	КДР, см	КСР, см	ФВ, %	ЛП, см
1. Без АС (n=128)	5,2±0,34	3,34±0,33	64,5±4,74	3,44±0,33
2. С НЖА (n=27)	5,2±0,39	3,38±0,34	65,0±4,1	3,53±0,43
3. С ПФП (n=12)	5,32±0,41	3,42±0,33	64,8±3,47	3,81±0,21
4. С ЖА (n=29)	5,31±0,36	3,44±0,30	64,5±3,71	3,54±0,29
5. С НЖА+ЖА (n=12)	5,55±0,36	3,67±0,29	63,1±4,96	3,83±0,28
p_{1-2} <	0,72	0,60	0,95	0,10
p_{1-3} <	0,36	0,40	0,77	0,0003
p_{1-4} <	0,26	0,15	0,96	0,02
p_{1-5} <	0,001	0,00001	0,23	0,14
p_{2-3} <	0,32	0,68	0,76	0,04
p_{2-4} <	0,25	0,48	0,95	0,64
p_{2-5} <	0,002	0,0004	0,22	0,86
p_{3-4} <	0,90	0,89	0,77	0,08
p_{3-5} <	0,076	0,007	0,50	0,09
p_{4-5} <	0,026	0,002	0,44	0,009

Примечание: p — достоверность различий между всеми сравниваемыми группами.

Таблица 3

Анатомические характеристики различных типов ремоделирования сердца при МС

Группы	МЖП, см	ЗСЛЖ, см	КДР, см	ФВ ЛЖ, %	ИММЛЖ, г/м^2
НГ	0,94±0,07	0,94±0,06	5,2±0,32	64,7±4,2	89,5±13,5
КР	1,10±0,04**	1,10±0,04**	5,23±0,26	63,6±3,7	106,5±12,0**
АРмжп	1,17±0,07**	0,95±0,08	5,14±0,42	67,0±5,4	102,0±19,8*
КГЛЖ	1,2±0,1***	1,2±0,1***	5,4±0,59	62,5±6,9	132,0±23,8***
ЭГЛЖ	1,03±0,07*	1,02±0,07	5,99±0,27**	63,3±3,4	133,0±14,3***

Примечание: ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, * — p<0,05, ** — p<0,005, *** — p<0,001 — относительно группы с НГ.

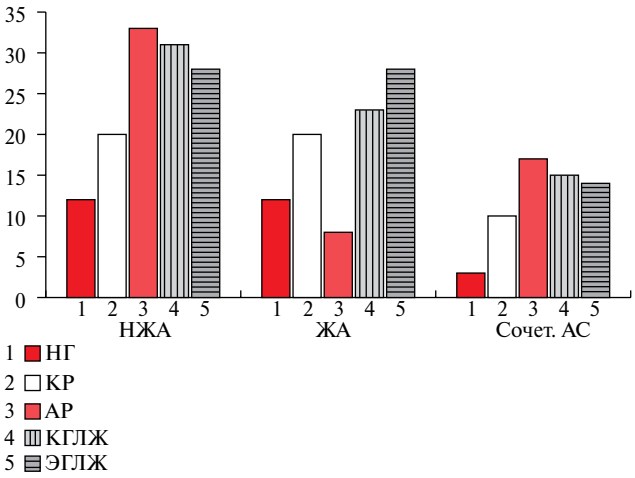


Рис. 1 Частота АС при различных типах ремоделирования ЛЖ у больных с МС.

лено, что 144 (69,2%) больных имели НГ ЛЖ. В 30 (14,4%) случаях обнаружено КР, в 12 (5,8%) — АР за счет изолированного утолщения МЖП. ЭР ЛЖ отмечено в 1 (0,48%) случае. Данные об анатомических характеристиках ЛЖ при его ремоделировании у больных с МС представлены в таблице 3.

Случаи явной ГЛЖ диагностированы у 20 (9,6%) пациентов. У 12 больных это была КГЛЖ (5,6%), и у 7 (3,4%) — ЭГЛЖ. В 1 (0,48%) случае выявлена АГЛЖ вследствие изолированного утолщения МЖП. Ввиду того, что больных с ЭР и АГЛЖ было мало (по 1 случаю), то в последующем они не были включены в статистический анализ.

НЖА среди больных с МС и НГ сердца встречались в 18 (12,5%) случаях: из них у 12 (8,3%) документирована наджелудочковая экстрасистолия и у 6 (4,2%) — ПФП. ЖА сердца выявлены в 17 (11,8%) случаях, сочетанные АС — у 4 (2,8%) пациентов (рисунок 1). В целом, те или иные АС обнаружены у 39 (27,1%) больных.

При КР диагностика АС возрастала до 50% (n=15), в т.ч. в 6 (20%) — ЖА, в 3 (10%) — НЖА, в 3 (10%) — ПФП и в 3 (10%) — сочетание ЖА с эпизодами ФП.

АР за счет изолированного утолщения МЖП характеризовалось существенным преобладанием НЖА — 4 случая (33,3%) НЖА — 1 (8,3%) случай и сочетанными АС — 2 (16,6%) больных.

Наиболее часто нарушения сердечного ритма наблюдались у пациентов с МС с сопутствующей ГЛЖ. При КГЛЖ нарушения ритма отмечались у 9 (69,3%) пациентов, при ЭР — у 5 (71,4%). По типу выявленных АС сравниваемые группы существенно не различались: ЖА документирована у 3 (23,1%) больных с КГЛЖ и 2 (28,6%) — с ЭР ЛЖ, НЖА — в 4 (30,8%) и 2 (28,6%) случаях, соответственно, и сочетанные АС — у 2 (15,4%) и 1 (14,2%) больных.

Обсуждение

МС является кластером атерогенных факторов риска, таких как инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, АГ и дислипидемия. Исследованиями последних лет показано, что наличие МС ассоциируется с изменениями морфофункциональных характеристик сердца, прежде всего геометрии ЛЖ, увеличением ММЛЖ, нарушениями систолической и диастолической функций сердца [14-16].

Известно о повышенной частоте распространения АС у больных с МС [3-6]. Одной из причин возникновения аритмий при сердечно-сосудистой патологии могут быть структурно-функциональные изменения миокарда. В частности, подобная связь обнаружена у пациентов с АГ [11-13].

С целью изучения возможной роли гемодинамических факторов в возникновении АС при МС были обследованы 208 мужчин с данной патологией. Различные АС были обнаружены у 80 пациентов с МС.

Оценка состояния сократительной функции ЛЖ не выявила существенных различий в сравниваемых группах (КДР, КСР, ФВ ЛЖ); независимо от наличия и вида АС все они находились в пределах нормальных значений.

В то же время, при МС, осложненном АС, наблюдалось повышение индексированной ММЛЖ — с 94,9±17,1 г/м^2 у больных без АС до 97,1±20,4 г/м^2 у пациентов с ПФП и 100,2±17,9 — с ЖА, которое при сочетанных АС достигало пограничных значений — 115,8±28,9 г/м^2 ($p<0,0003$). Это позволяет предположить, что одним из факторов, способствующим возникновению АС при МС, является развитие пограничной ММЛЖ.

Если у больных с ЖА, увеличение ММЛЖ было обусловлено пропорциональным утолщением обеих стенок ЛЖ — отношение МЖП/ЗСЛЖ — 1,01±0,05, то при наличии сочетанных АС, оно достигалось за счет преимущественного утолщения МЖП — отношение МЖП/ЗСЛЖ — 1,06±0,141 ($p<0,018$), Данное обстоятельство указывает на возможную связь АС с геометрией ЛЖ у больных с МС. Подобную ассоциацию отметили [17] у больных АГ. В исследовании КГЛЖ и эксцентрическая ГЛЖ оказывали одинаковую степень влияния на частоту и градацию ЖА, тогда как частота и сложность НЖА достоверно зависела только от наличия изолированной гипертрофии МЖП.

Размер левого предсердия у больных с МС и ЖА — 3,53±0,43 см, по сравнению с пациентами без АС — 3,44±0,33 см, существенно не различался. В группах пациентов с ПФП — 3,81±0,21 см ($p<0,022$), и сочетанными АС — 3,83±0,28 см ($p<0,015$), данный показатель оказался достоверно больше.

В настоящее время установлено влияние типа геометрической модели сердца на возникновение АС [9, 18, 19]. Однако исследования подобного рода у пациентов с МС не проводились. Последнее положение особенно важно, поскольку тип ремоделирования сердца влияет на прогноз жизни больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [20, 21]. В частности, показано, что больные АГ с КР имеют более высокую вероятность летального исхода и сердечно-сосудистых осложнений, чем лица с НГ сердца [21]. Аналогично, у пациентов с АГ и сопутствующим СД ОТС ЛЖ является самостоятельным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [22]. Подобные результаты получены и у больных с ожирением [23].

Результаты представленного исследования подтвердили зависимость характера и частоту АС от варианта ремоделирования ЛЖ.

Как и следовало ожидать, наиболее часто АС отмечались при КГЛЖ (69,3%) и АГЛЖ (71,4%), несколько реже — при КР (50%) и АР (58,2%) сердца и менее всего у обследованных с НГ ЛЖ (27,1%), служившей группой сравнения.

Установлена зависимость характера АС от типа геометрической модели ЛЖ. У больных с КР повышенная частота любого вида АС: ЖА, НЖА и сочетанных, носила характер тенденции.

У обследованных с АР ЛЖ наряду с учащением аритмий в целом, наблюдалась достоверно более частая распространенность НЖА — 33,3% vs 12,5% при НГ ($p<0,05$).

При КГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ в целом АС встречались также достоверно чаще ($p<0,01$), но в отличие от АР для ГЛЖ были характерны все типы АС: ЖА, НЖА и сочетанные. Объяснение этому следует, по-видимому, искать в значительном увеличении ММЛЖ при его гипертрофии, играющей важную роль в генезе АС [24, 25].

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что увеличение ММЛЖ до пограничных значений, не достигающей уровня явной ГЛЖ, может быть одной из причин возникновения АС у больных с МС. Определенную роль играет и геометрия ЛЖ, которая отчетливо проявляется при АР, где отмечается развитие преимущественно НЖА. Явная ГЛЖ при МС ассоциируется с повышенной частотой как ЖА, так и НЖА.

Литература

1. Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM, et al. Metabolic syndrome increased all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(5): 666-71.
2. Empana JP, Duciemetiere P, Balkau B, Jouven X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. Eur Heart J 2007; 28: 1149-54.
3. Provotorov VM, Gluhovskii ML. Cardiac arrhythmias and conduction disturbance in patients with early stage of metabolic syndrome. Klin Med (Mosk) 2009; 7: 26-2. Russian (Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Расстройства ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома. Клиническая медицина 2009; 7: 26-8).
4. Onuchina EL, Solov'ev OV, Onuchin SG, et al. Assessment of risk factors for atrial fibrillation in patients with the metabolic syndrome. Klin Med (Mosk) 2012; 90(1): 72-6. Russian (Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Онучин С.Г. и др. Оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Клиническая медицина 2012; 90(1): 72-6).
5. Sorrentino F, Busa A, Averna M, Nigro P. Ventricular arrhythmias in hypertensive patients with mild metabolic alterations. Minerva Cardioangiol. 2003; 51(1): 68-70.
6. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Circulation 2008;117(10):1255-60.
7. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in overweight and obese hypertensive subjects. Inter J Cardiol 2007; 121(3): 267-75.
8. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive man and women. Hypertension 2006; 47: 881-6.
9. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. Circulation 2001; 103(1): 102-7.
10. Schillaci G, Vaudo G, Reboldi G, et al. High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. J Hypertens. 2001; 19(12): 2265-70.
11. Lazutin VK, Nychkina TN, Litvinceva VP, et al. The clinical significance of cardiac arrhythmias in patients with essential hypertension. Kardiologiia 1991; 4: 71-4. Russian (Лазутин В.К, Ныčкина Т.Н, Литвинцева В.П. и др. Клиническое значение нарушений сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1991; 4: 71-4).
12. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, et al. Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. Am J Med 1984; 77: 18-21.
13. Levy D, Anderson K.M, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 60: 560-5.
14. Grandi AM, Maresca AM, Glucidi E, et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. Am J Hypertens 2006; 19: 199-200.
15. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. Am J Hypertens 2008; 21(10): 1144-51.
16. Mahmud A, Almuntaser I, Brown E, et al. Left ventricular structural and functional changes in the metabolic syndrome. J Cardiometab Syndr 2009; 4: 81-8.
17. Nunez BD, Lavie CJ, Messerli FH, et al. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac arrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. Am J Cardiol 1994; 76: 585-9.
18. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. JACC 2006; 47(11): 2267-73.
19. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in overweight and obese hypertensive subjects. Int J Cardiol 2007; 121(3): 267-75.
20. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. JACC 1995; 25(4): 879-84.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive subjects with normal left ventricular mass. JACC 1995; 25: 871-8.
22. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, et al. Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects. Am Heart J 2007; 154(1): 9-15.
23. Lavie CJ, Milani RV, Patel D, et al. Disparate effects of obesity and left ventricular geometry on mortality in 8088 elderly patients with preserved systolic function. Postgrad Med 2009; 121(3): 119-25.
24. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 60(7): 560-5.
25. Bayés-Genís A, Guindo J, Viñolas X, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis. Am J Cardiol 1995; 76(13): 54D-9.

Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза

Верткин А. Л.
ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова". Москва, Россия

Статья посвящена одной из актуальнейших тем современного здравоохранения — цереброваскулярным заболеваниям. Рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования сосудистых поражений головного мозга с акцентом на ведущее звено патогенеза — энергодефицит. Опираясь на обзор имеющейся доказательной базы, дана оценка эффективности применения в комплексной терапии сосудистых поражений головного мозга антиоксиданта мексидола, — препарата, наиболее зарекомендовавшего себя в клинической практике.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, мексидол, поражения головного мозга.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 69–78
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-69-78

Поступила 16/03-2016
Принята к публикации 05/04-2016

Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain

Vertkin A. L.
A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, Russia

The article focuses on the one of crucial topics in modern healthcare — cerebrovascular diseases. Main pathogenetic ways are considered for vascular complications of the brain, with highlighted energy deficiency as main part of pathogenesis. Taking an evidence data, we evaluate efficacy of mexidol (LLC "Farmasoft", Russia), an antioxidant for combination therapy of vascular injury of the brain that has been proven as one of the best in clinical practice.

Key words: cerebrovascular diseases, mexidol, brain lesion.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(2): 69–78
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-69-78

АОЗ — антиоксидантная защита, АТФ — аденозинтрифосфат, в/в — внутривенно, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, ПЭП — противоэпилептические препараты, СРБ — С-реактивный белок, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в основе которых лежат либо острая ишемия, либо хроническая гипоксия, всегда были и остаются серьезной проблемой современного здравоохранения. В настоящее время снижения заболеваемости, к примеру ишемическим инсультом (ИИ), не наблюдается. ЦВЗ, в частности инсульт, занимают ведущее место среди причин заболеваемости и смертности населения [1]. Согласно оценкам ВОЗ за 2012г, инсульт стал причиной 2,5 млн. летальных исходов. Вместе с тем, он является лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта РФ, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постороннем уходе, а 20% не могут самостоятельно передвигаться. Постепенно прогрессирующая хроническая ишемия мозга также ассоциирована с увеличением инвалидизации. Последствия острой ишемии головного мозга в виде парезов и параличей или хронической ишемии в виде интеллектуально-мнестических нарушений и деменции среди работоспособного населения естественным образом приводят к финансовым потерям, не говоря уже о том моральном бремени, которое возлагается на семьи пациентов [2].

В настоящий момент существует несколько вариантов помощи пациентам с инсультом, имеющих высокий уровень доказательности, применяемых либо в первые часы развития мозговой катастрофы — тромболитическая терапия (ТЛТ), либо

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (495) 611-05-60
e-mail: kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи].

связанные с профилактикой инсульта. Другое перспективное направление в лечении инсульта — антиоксидантная защита (АОЗ) головного мозга в остром периоде инсульта — требует создания доказательной базы с привлечением современных методов параклинического контроля, в частности нейровизуализации. Использование антиоксидантов и антигипоксантов у пациентов с ЦВЗ привлекает пристальное внимание в течение нескольких последних десятилетий. Высокий интерес к данному направлению в терапии ЦВЗ становится понятен и оправдан при более детальном рассмотрении основных патогенетических механизмов формирования сосудистых проблем.

Патофизиологические основы применения антиоксидантной терапии при сосудистой патологии

Биохимические и патофизиологические предпосылки для использования препаратов из группы антиоксидантов сегодня хорошо известны.

Патоморфологическими основами церебральной ишемии являются многообразные патогенетические факторы, приводящие к формированию ишемических очагов в структурах мозга. Тяжесть поражений мозга определяется как размерами и локализацией зон ишемии, так и вторичными постишемическими расстройствами, прежде всего прогрессирующим отеком мозга. Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических нарушениях всегда однотипен, несмотря на фоновое многообразие причин, их вызывающих. Синдром ишемии у больных с хронической ишемией мозга, острым инсультом, другими формами ЦВЗ всегда определяет тяжесть функционально-морфологического поражения мозга. Главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит. Сохранение энергетического гомеостаза мозга, в т.ч. при ишемических церебральных расстройствах, происходит при участии ряда саморегулирующих систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами. В условиях нарушения энергообразующих процессов, лежащих в основе церебрального ИИ, именно дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказаться на клетке и даже привести к ее гибели. Синтез энергии аденозинтрифосфата (АТФ) в гликолитических циклах является главной задачей энергетического конвейера клетки, который работает как в цитоплазме, где идет анаэробное разложение глюкозы, так и в митохондриях, где функционирует цикл Кребса. На каждом из этапов этого цикла за счет реакций разложения, трансформации или декарбоксилирования субстратов окисления происходит синтез нескольких молекул АТФ. Суммирование молекул или квантов энергии реализуется синтезом 38 молекул АТФ. Одним из важнейших этапов цикла является окисление янтарной кислоты, являющейся метаболитом пятой и субстратом шестой реакции цикла Кребса. Активация окисления янтарной кислоты и ее соли — сукцината — приводит к активизации синтеза АТФ. Особенно значим ресинтез янтарной кислоты для ишемизированной ткани, т.к. он способен предотвратить развитие тяжелых последствий энергодефицита как для клетки и ткани, так и для всего организма. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов этого цикла — лактата, пирувата и цитрата, быстро накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, осуществляет “монополизацию дыхательной цепи”, биологическое значение которой заключается в быстром ресинтезе АТФ. Особенно велика роль янтарной кислоты в адекватном функционировании нервной ткани. В нервной ткани функционирует Y-аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого из Y-аминомасляной кислоты через промежуточную стадию янтарного альдегида образуется янтарная кислота, являющаяся активным стимулятором синтеза АТФ [3-6]. В условиях окислительного стресса образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного дезаминирования α-кетоглутаровой кислоты в печени. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено также ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, нормализацией содержания гистамина и серотонина и повышением микроциркуляции в органах и тканях. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохромоксидазы [5-7].

Мексидол. Доступная энергокоррекция с доказанной эффективностью

Одним из наиболее эффективных и широко использующихся фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицита является мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) (ООО “НПК “Фармасофт”, Россия).

Обладая широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток, препарат является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов и мембранопротектором; он уменьшает активацию перекисного окисления липидов и повышает активность физиологической системы АОЗ [7-9]. Мексидол активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшая энергетический обмен клетки. Вместе с тем препарат стабилизирует липидный гомеостаз, уменьшая уровень холестерина

и липопротеидов низкой плотности [4], а также обладает мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы-транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в т.ч. бензодиазепиновые, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, как следствие, взаимосвязь отдельных церебральных структур [4, 9, 10]. Стабилизируя мозговой метаболизм, мексидол корригирует расстройства микроциркуляции, улучшая реологию крови, подавляя агрегацию тромбоцитов, стимулируя работу иммунной системы, активизируя внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, за счет чего усиливает репаративные процессы и ограничивает зону ишемического повреждения при полушарном инсульте [11-15].

Исследователями Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, в ходе эксперимента с использованием лабораторных крыс, доказано, что мексидол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в разные отделы головного мозга животных. Наибольшая его концентрация определяется в ткани коры больших полушарий. Внутри нервных клеток мексидол обнаруживают как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях. Проникновение мексидола через ГЭБ в разные структуры головного мозга может объяснить все его основные фармакологические эффекты — нейропротекторный, антигипоксический, антиоксидантный, анксиолитический и ноотропный [8, 16, 17]. При этом максимальную концентрацию в гомогенатах мозжечка и таламуса обнаруживали уже через 30 мин после введения препарата, а в гомогенатах коры больших полушарий и продолговатого мозга — через 1 ч. При перерасчете полученных концентраций мексидола в гомогенатах исследуемых отделов головного мозга крыс из нг/мл в мМ установлено, что они примерно соответствуют концентрациям, в которых препарат проявляет антиоксидантную активность; в опытах *in vitro*, например, содержание мексидола 600 нг/мл соответствует уровню 0,047 мМ [18]. При изучении корреляции между концентрацией мексидола в гомогенатах разных отделов головного мозга крыс и его содержанием в плазме крови была выявлена достоверная прямая зависимость. Это свидетельствует о том, что проникновение мексидола в головной мозг через ГЭБ, скорее всего, носит характер простой диффузии. В эксперименте максимальная корреляционная связь (r=0,8222, p=0,000) между концентрацией мексидола в таламусе и в плазме крови и более быстрое время ее достижения по сравнению с другими отделами головного мозга (уже через 30 мин после введения препарата), вероятно, связаны с тем, что в пробу таламуса попадала и гипоталамо-гипофизарная область, где ГЭБ имеет высокую проницаемость [8], и мексидол может проникать в головной мозг за более короткое время (рисунок 1). Концентрация мексидола в гомогенате коры больших полушарий через 1 ч после введения превышала его содержание в гомогенатах мозжечка, таламуса и продолговатого мозга, а через 1,5 ч — в гомогенате мозжечка. Такие различия, скорее всего, связаны с тем, что для приготовления гомогената коры больших полушарий использовалась только кора — серое вещество, представленное преимущественно нейронами и нейроглией, способными накапливать мексидол. Для приготовления гомогенатов таламуса, мозжечка и продолговатого мозга брались образцы головного мозга, содержащие также значительное количество белого вещества, представленного нервными волокнами, не накапливающими мексидол. В ходе выполнения работы было показано, что мек-

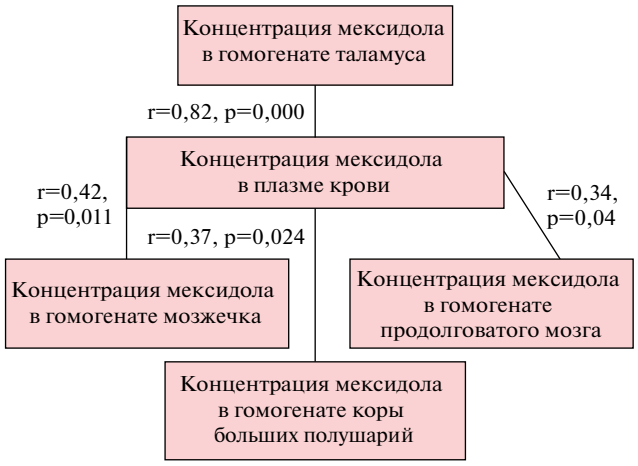


Рис. 1 Зависимость концентрации мексидола в гомогенатах разных отделов головного мозга от его концентрации в плазме крови.

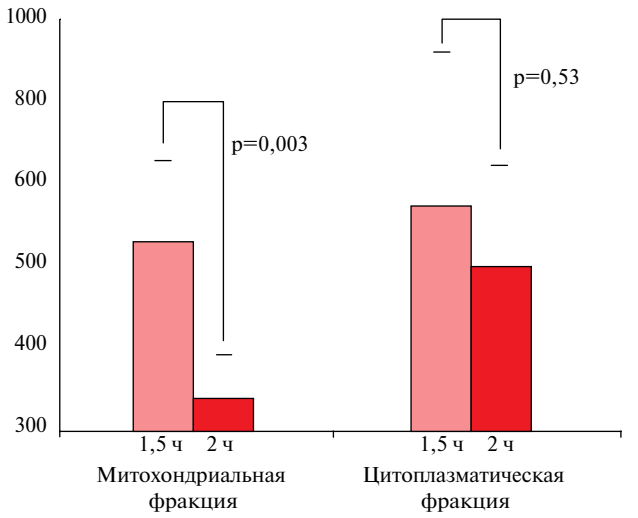


Рис. 2 Концентрация мексидола (ось ординат, нг/мл) в митохондриальной и цитоплазматической фракциях коры больших полушарий (M±SD) через 1,5 и 2 ч (ось абсцисс) после введения.

сидол способен проникать внутрь митохондрий, которые являются основной мишенью его фармакологического воздействия. Пик концентрации в митохондриях наблюдали через 1,5 ч и после этого его содержание резко снижалось (рисунок 2). Видимо, после проникновения внутрь митохондрий мексидол быстро гидролизуется на составные компоненты — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и янтарную кислоту. Первый метаболит начинает связывать свободные радикалы, образующиеся в процессе переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий, а второй включается в цикл трикарбоновых кислот [8, 16, 17]. Обобщая представленные данные, можно сделать следующие выводы: мексидол проникает через ГЭБ в ткань головного мозга, накапливаясь преимущественно в коре больших полушарий, и он способен проникать внутрь нервных клеток, обнаруживаясь в митохондриальной и цитоплазматической фракциях.

Фармакокинетика и фармакодинамика

При внутривенном (в/в) капельном введении в дозе от 100 до 1000 мг/сут. мексидол оказывает выраженный антиоксидантный эффект. Клиническая эффективность мексидола проявляется регрессом общемозговых нарушений, в т.ч. расстройств сознания, и значимо более быстрым, по сравнению с плацебо, восстановлением двигательных функций, редукцией признаков вазомоторной нестабильности [12, 15, 19]. Совокупность мембранотропного и противогипоксического действия мексидола позволяет назначать его в комплексной терапии острых синдромов ишемии и гипоксии, возникающих при самых разных клинических ситуациях, прежде всего при нарушениях мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера. Эффективность мексидола доказана как при ИИ, так и при геморрагическом инсульте. При этом было отмечено, что препарат нужно применять в соответствующих адекватных дозировках: 800 мг/сут. в/в капельно в течение 14-15 сут. При в/в введении мексидола в дозе 100-300 мг в виде острой фармакологической пробы при ИИ выявлено улучшение функциональной активности головного мозга по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [14, 20]. Подобный эффект оказывают препараты с быстро реализуемым действием, что дает возможность использовать мексидол на догоспитальном этапе. В настоящее время мексидол в дозе 200-400 мг включен в стандарты оказания медицинской помощи больным инсультом на догоспитальном этапе, что позволяет стабилизировать состояние пациентов в остром периоде [3].

Некоторые параметры фармакокинетики мексидола, например, то, что время максимального эффекта препарата составляет 0,58 ч от момента введения, а период полураспада равен 4 ч [7, 9], позволяют изменять режимы назначения препарата в различных клинических ситуациях. При остром ИИ, учитывая фармакокинетические особенности препарата, мексидол рекомендуется назначать 2 раза в сут. по 300 мг с интервалом в 12 ч — в/в капельно в разведении на физиологическом растворе; суточную дозу мексидола, составляющую 600 мг, рекомендуется применять в течение 5 сут. [11]. Затем дозу снижают до 200 мг 2 раза в сут. в/в (400 мг/сут.) в течение следующих 6-8 сут. Далее препарат назначают внутримышечно однократно в дозе 100 мг/сут. в течение еще 2 последующих нед., а затем переходят на длительный прием пероральных форм препарата в дозе 125 мг 2-3 раза в сут. Длительность перорального приема составляет не менее 2 мес. При таком режиме назначения мексидола отмечена более выраженная положительная динамика неврологического статуса в сравнении с пациентами, которым препарат назначали по стандартной схеме — 300 мг 1 раз в сут. в течение 10 сут. Подобная схема назначения мексидола позволяет не только полностью реализовать антиоксидантные и энергокорригирующие эффекты препарата, но и постепенно активировать, “тренировать” собственные системы АОЗ организма, о чем свидетельствует нарастание их активности, установленное по динамике лабораторных параметров [3, 11].

При особенно тяжелых клинических ситуациях эффекта мексидола, применяемого изолированно в стандартных дозах, для полноценной коррекции окислительного стресса может быть недостаточно. Учитывая низкую токсичность препарата, дозу мексидола в таких случаях можно увеличивать до 800-1000 мг/сут. [3, 12, 19, 21]. За счет мембранопротекторного действия мексидола снижается вязкость клеточной мембраны и изменяется связь мембран с рецепторами и интегральными белками. Препарат действует на разные рецепторные системы, повышая связь транспортных белков с ГАМКергическими и бензодиазепиновыми рецепторами [3, 9, 22]. Это многорецепторное влияние объясняет многофакторность действия мексидола.

Мексидол вызывает аллостерическое (дополнительное) изменение конформации многих рецепторов, что приводит к улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия, особенно в метаботропных рецепторах, “работающих” через специальные транспортные G-белки [9]. С этим действием связывают наличие у препарата дополнительных эффектов, которые расширяют сферу его клинического применения, в т.ч. анксиолитического и антиамнестического. Анксиолитические свойства мексидола, сопоставимые с эффектами классических бензодиазепинов [9, 22-24], обусловлены его выраженным ГАМК-А-модулирующим действием. Этот клинико-фармакологический эффект можно использовать разными способами, в т.ч.: у возбужденных больных с острым инсультом мексидол можно применять изолированно; в ситуациях, когда

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

20 лет в клинической практике

В клинической практике с 1996 года

Препарат выбора №1*

- Оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат
- Противоишемическое действие** антигипоксантный и антиоксидантный эффекты
- Патогенетический препарат в терапии цереброваскулярных болезней***
- Базовая терапия ишемического инсульта****

СТАНДАРТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
УТВЕРЖДЕН**
ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА
№ 1740н от 29.12.12

УТВЕРЖДЕН* В ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ* УТВЕРЖДЕН* В ПЕРЕЧЕНЬ

** Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.*
1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

*** Погорелый В.Е., Арльт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с.15-17.*
Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

**** МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.*

***** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.*

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эксклюзивный дистрибьютор лекарственных препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

ФАРМАСОФТ

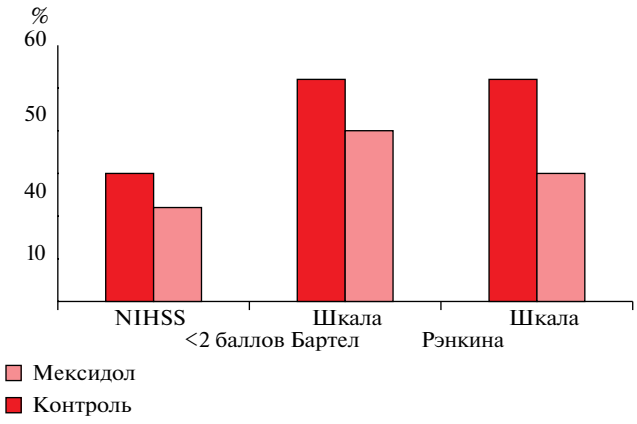


Рис. 3 Сравнительные результаты проведенного лечения в основной и контрольной группах пациентов к 30 сут. после инсульта (% пациентов с хорошим восстановлением).

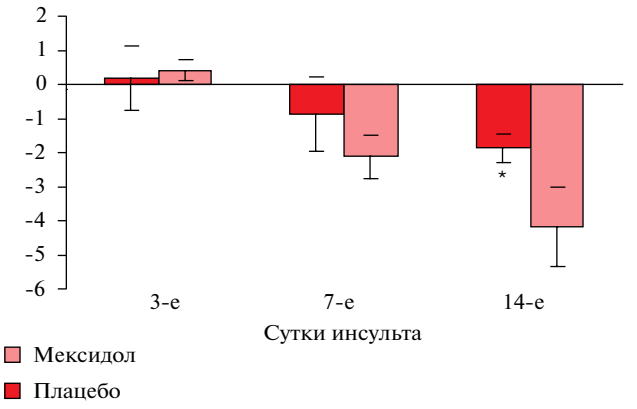


Рис. 4 Динамика клинического балла по шкале NIHSS.
Примечание: * — достоверные различия между группами (p<0,05).

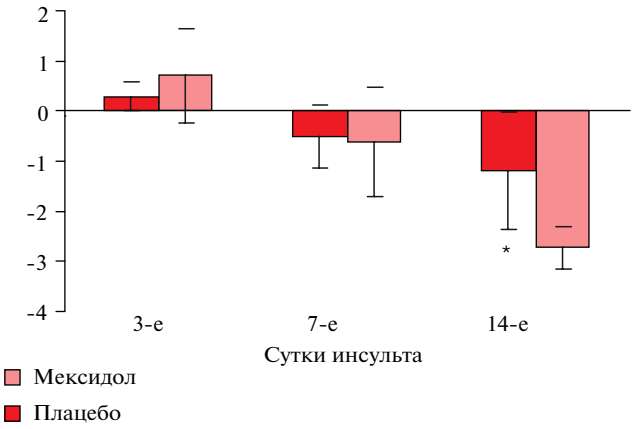


Рис. 5 Динамика клинического балла по шкале NIHSS у больных, поступивших в клинику в первые 6 ч развития инсульта.
Примечание: * — достоверные различия между группами (p<0,05).

требуется усиление действия стандартных анксиолитиков, мексидол можно применять в комбинациях с другими ГАМК-миметиками. При комбинированной терапии следует также учитывать, что ГАМК-А-блокаторы (например, цефалоспорины) способны снижать эффективность мексидола [3].

Антиоксидантная активность мексидола и его анксиолитическое, а при увеличении дозы до 750-1000 мг, и седативное действие позволили широко использовать этот препарат при лечении черепно-мозговой травмы (ЧМТ), в т.ч. в остром периоде ушиба мозга средней и тяжелой степеней. На 8-12-е сут. от момента начала терапии мексидолом в дозе 400 мг в/в капельно положительная динамика отмечалась у 80% больных с ЧМТ. У больных с отдаленными последствиями закрытой ЧМТ при длительном назначении препарата в составе комплексной терапии отмечено уменьшение частоты эпизодов повышения внутричерепного давления, обычно возникающих даже после легкой ЧМТ [3, 9, 25]. Синергизм мексидола с противоэпилептическими препаратами (ПЭП) позволяет применять его совместно с вальпроатами, ламотриджином и другими ПЭП при лечении фармакорезистентной эпилепсии [3]. В частности, при комбинации мексидола с карбамазепином дозу антиконвульсанта можно уменьшить в 2 раза без снижения его терапевтического эффекта. Комбинации с дофаинмиметиками (проноран) позволяют использовать мексидол в качестве компонента терапии болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма и некоторых других нейродегенеративных заболеваний. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что антиоксидантное действие мексидола проявляется быстрее, чем у других препаратов [23, 26, 27].

Доказательная база

Широкое применение мексидола в лечении острого инсульта и хронической ишемии мозга началось в 90-х годах прошлого века с исследований, проводившихся в клинике под руководством А. И. Федина и НИИ неврологии РАМН (в настоящее время — Научный центр неврологии). В этих исследованиях были показаны клиническая эффективность препарата, положительная динамика состояния электрогенеза головного мозга, достоверное снижение активности окислительной с одновременной стимуляцией систем АОЗ по таким параметрам, как содержание малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и др. [13, 14]. В более поздний период аналогичные данные были получены в работах С. М. Виничука [4]. Исследование по методу “случай-контроль” показало, что комплексная терапия с использованием мексидола достоверно увеличивала степень регресса неврологического дефицита при инсульте, снижала степень инвалидизации больных по модифицированной шкале Рэнкина. Препарат снижал уровень первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов и повышал активность ферментативной системы АОЗ.

В результате исследовательской работы, выполненной учеными Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, обнару-

жено, что применение мексидола в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках [2]. Это способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет снижения концентрации свободного Ca^{2+}. Пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол в дозе 500 мг/сут. в/в в течение 14 сут., продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита. В ходе исследования выявлена положительная связь между содержанием лактата и его долей в зоне ишемической полутени и значением по шкале NIHSS (**N**ational **I**nstitutes of **H**ealth **S**troke **S**cale). Содержание лактата в зоне ишемической полутени оказалось обратно связано с функциональным восстановлением пациентов к 30 сут. после перенесенного инсульта, оцененном по индексу Бартел. Таким образом, гипотеза о взаимоотношении нарушенного метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степенью повреждения нервной ткани подтверждается инструментально. Также получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов, принимавших мексидол, по сравнению с больными при стандартной терапии. Следствием этого при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками являлось уменьшение лактоацидоза, что благоприятно сказывалось на реабилитационных возможностях пациентов (рисунок 3)

Посвященное мексидолу двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование В. И. Скворцовой и др. [12, 15] продемонстрировало, что раннее (в первые 6 ч от момента возникновения клинических симптомов инсульта) в/в введение мексидола в дозе 300 мг/сут. в течение 14 сут. приводит к достоверно более выраженному регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению исходов инсульта (рисунки 4, 5).

В ходе исследования было также установлено улучшение показателей биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ и параметров цикла окислительного фосфорилирования, что свидетельствует об оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий.

Эффективность применения мексидола в сочетании с ТЛТ в сравнении с ТЛТ в сочетании со стандартной терапией у больных ИИ была посвящена работа [28]. В ходе исследования установлено, что ТЛТ является высокоэффективным методом лечения ИИ, особенно в комбинации ее с мексидолом [28]. Речь идет о начале такой терапии в первые часы развития инсульта с продолжением ее в течение всего острого периода. Применение мексидола при ТЛТ в дозе 500 мг/сут. в течение 21 сут. позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений. Учитывая, что одной из наиболее частых реакций нарушенного системного гомеостаза является синдром системной воспалительной реакции, комбинированное применение ТЛТ и мексидола позволяет не только достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита — доля малых инсультов 15%, но и снизить реакцию системного воспаления — достоверное снижение на фоне лечения скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ). Раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития завершенного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации (таблица 1).

Отсутствие соматических осложнений при лечении мексидолом позволяет считать назначение этого препарата наиболее оправданным у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, которым грозит развитие осложнений, с отягощенным анамнезом и нуждающихся в длительной реабилитации. Учитывая широкое внедрение в терапию больных ИИ ТЛТ, мультидисциплинарного подхода к лечению, наиболее актуальным сейчас представляется продолжение исследований, посвященных оценке влияния нейропротективной терапии на течение и исход инсульта как в первые часы заболевания, так и при продолжительной реабилитации.

В ряде работ рассмотрен интересный аспект действия мексидола в качестве компонента комплексной терапии совместно с антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертонией и с сердечной недостаточностью. Показано, что применение мексидола позволяет не только стабилизировать параметры психоневрологического статуса, но и достоверно улучшить показатели системной гемодинамики и реологические свойства крови [9, 11, 19, 29].

Исследователи из Уфы в работе, посвященной изменениям системы гемостаза и свободно-радикального окисления липидов в остром периоде ИИ на фоне нейропротективной терапии, доказали, что применение нейропротекторов мексидола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствовало коррекции липидного спектра, уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления, стабилизировало показатели гемостаза. Клинически к 21 сут. наблюдения на фоне нейропротективной терапии отмечены повышение выживаемости и более быстрый регресс неврологического дефицита. Выполненная работа позволила определить целесообразность использования в остром периоде ИИ в составе нейропротективной терапии антиоксидантного препарата мексидол в сочетании с корректором церебрального метаболизма церебролизатом. Применение мекси-

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели в процессе терапии в изученных группах больных

Показатель	Основная (n=46) (ТЛТ+мексидол)	Контрольная (n=70) (ТЛТ)
Возраст	66,2	65,5
Пациенты мужского пола, число больных (%)	30 (65%)	42 (60%)
Время от начала инсульта, мин	142±28,8	150±30,6
Оценка по шкале NIHSS		
до ТЛТ	12,0±2,0	11,4±2,0
1 сут.	10,0±1,6	13,3±2,4
10 сут.	8,0±2,0	9,0±1,2
20-21 сут.	5,8±1,4	7,6±1,2
Индекс Бартел		
1 сут.	42±11	44±12
20-21 сут.	68±12	60±16
СРБ, мг/л		
1 сут.	4,0±0,8	3,7±1,0
10 сут.	2,8±1,1	6,0±1,8
21 сут.	1,0±0,06	1,5±0,05
Фибриноген, г/л		
1 сут.	4,6±1,1	4,4±0,8
10 сут.	3,0±0,08	4,8±1,0
21 сут.	3,0±1,0	4,0±0,09
Лейкоциты·109/л		
1 сут.	12,0±1,4	10,8±2,0
10 сут.	6,9±1,0	8,8±1,3
21 сут.	6,4±0,9	8,6±1,0
СОЭ, мм/ч		
1 сут.	16±3,5	16,0±6,0
10 сут.	20±4,0	25±3,5
21 сут.	12±2,0	20±4,0
Осложнения, число больных (%)		
Пневмония	0	4 (5,7%)
ТЭЛА	0	1 (1,5%)
СГТ	2 (4,3%)	4 (6%)
Пароксизм фибрилляции предсердий, число больных (%)		
1 сут.	0	8 (11,4%)
10 сут.	0	2 (3%)
21 сут.	0	0

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, СГТ — симптомная геморрагическая трансформация.

дола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствует коррекции липидного спектра, уменьшает интенсивность процессов свободнорадикального окисления, стабилизирует показатели гемостаза.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [9, 21]. Учеными Российского государственного медицинского университета, к примеру, в одном из исследований продемонстрирована целесообразность и эффективность проведения антиоксидантной терапии мексидолом у больных острым инсультом различной тяжести как одного из неотъемлемых компонентов патогенетического лечения [30]. По данным динамики клинических проявлений заболевания и параметров ЭЭГ была показана возможность активного влияния такой терапии на купирование "гомеостатического церебрального шторма", обусловленного окислительным стрессом, что реализовалось нормализацией параметров ЭЭГ, в т.ч. у больных с расстройствами сознания.

Применение мексидола позволяло значимо улучшить качество жизни не только самих пациентов, перенесших инсульт, но и их родственников, т.к. у больных достоверно повышался уровень социальной адаптации и навыков самообслуживания, например, таких как возможность самостоятельно пользоваться туалетом, умываться, принимать пищу.

Широко применяют мексидол в хирургической практике, прежде всего для защиты мозга у больных при ангиохирургических вмешательствах. В исследовании с участием 272 больных показано, что применение мексидола в до- и послеоперационный

периоды при ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения повышает его безопасность и эффективность [31]. Препарат использовался в нейрохирургической практике у пациентов с очаговой ишемией мозга вследствие констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм головного мозга и пациентов с хронической ишемией мозга при стенозирующих процессах прецеребральных артерий. Анализ результатов исследования показал, что антигипоксант и антиоксидант мексидол является эффективным препаратом в лечении острой и хронической ишемии мозга, благодаря его многофункциональным возможностям с одновременным воздействием на разные звенья ишемического каскада (рисунки 6-8).

Как было сказано выше, эффективность применения мексидола имеет убедительную доказательную базу не только в отношении острой церебральной ишемии, но и при геморрагическом инсульте. Украинскими учеными выполнено исследование с включением пациентов с геморрагическим инсультом и с ИИ. При этом было доказано, что использование мексидола в лечении больных с мозговым инсультом различного генеза в 1-14-е сут. на фоне традиционного лечения по протоколу способствует повышению резистентности тканей мозга к гипоксии, снижению выраженности клинических проявлений неврологического дефицита и летальности при острых сосудистых церебральных расстройствах [27].

В заключение следует отметить, что в фармакоэкономических исследованиях была показана эффективность включения мексидола в схемы лечения инсульта, что позволяло уменьшить неврологический дефицит, сократить сроки лечения и повысить качество жизни больных. Экономический эффект от использования мексидола в 1,7-2,3 раза превышает затраты на его приобретение [32].

Заключение

ЦВЗ, несомненно, являются актуальной медико-социальной проблемой. Патогенетические механизмы формирования ишемических сосудистых поражений, в частности развивающийся энергодефицит в тканях и клетках головного мозга на фоне гипоксии, диктуют необходимость применения для коррекции указанных нарушений конкретной группы лекарственных препаратов-антиоксидантов. Одним из наиболее эффективных таких препаратов является мексидол. Мексидол реализует свое противоишемическое действие как энергокорректор, восполняя дефицит субстрата для энергосинтеза, и как антиоксидант, повышая активность ключевых ферментов АОЗ. Таким образом, мексидол восстанавливает функциональную активность нейронов при ишемии.

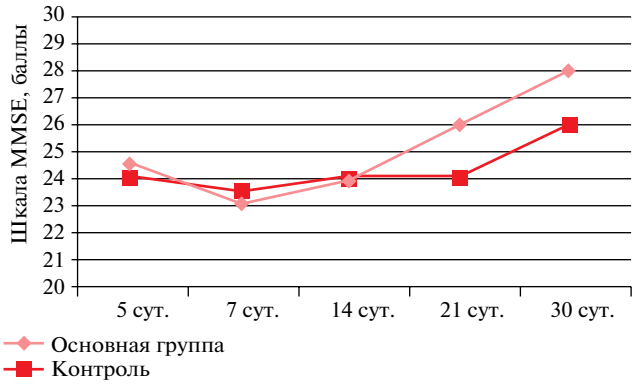


Рис. 6 Динамика нарушений когнитивных функций по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) после применения мексидола при констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм сосудов головного мозга.

Примечание: $p<0,01$.

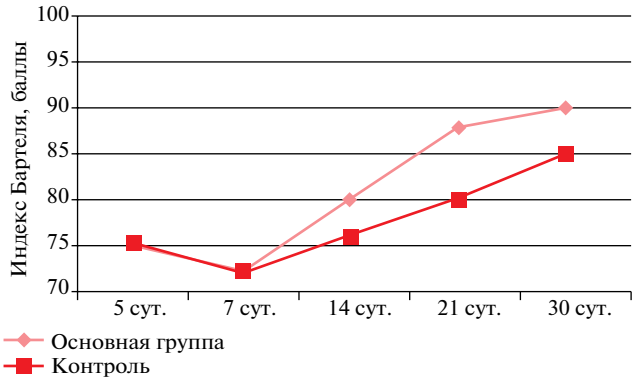


Рис. 7 Динамика неврологических нарушений по индексу Бартеля после применения мексидола при констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм сосудов головного мозга.

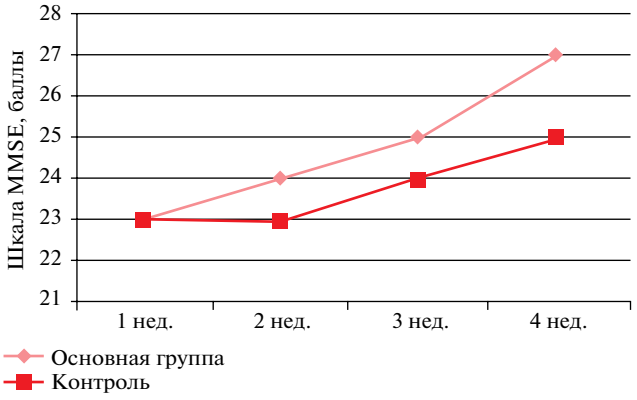


Рис. 8 Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE ($p<0,05$) после применения мексидола при хронической ишемии мозга у постинсультных больных.

Обширная доказательная база, демонстрирующая эффективность препарата как с терапевтической, так и с экономической точки зрения, позволяет с успехом применять мексидол в рутинной клинической практике.

Литература

1. Gusev EI, Skvortsova VI. Brain ischemia. M: Meditsina 2001; 327p. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327с).
2. Odinak MM, Janiszewski SN, Tzigan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disturbances in the zone of ischemic penumbra in patients with stroke. Journal of neurology and psychiatry, 2013; 113(12): 26-31. Russian (Одинак М.М, Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологи и психиатрии 2013; 113(12): 26-31).
3. Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanasiev VV, et al. Critical conditions in clinical practice. M: international publishing group "Medical book" 2011; 640p. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М: Международная издательская группа "Медицинская книга" 2011; 640 с).
4. Vinychuk SM. Oxidative stress in acute ischemic stroke and its correction with antioxidant Mexidol. Intern neuralgic journal 2006; 4: 45-52. Russian (Виничук С.М. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция антиоксидантом мексидолом. Междунар неврол ж 2006; 4: 45-52).
5. Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Pharmacological protection of the brain from hypoxia. Psychopharmacol of narcol Biol 2001; 1: 27-37. Russian (Виноградов В.М., Кривор учко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 27-37).
6. Vilensky BC, Anosov II. Stroke. L: Medicine 1980; 272 p. Russian (Виленский В.С., Аносов И.И. Инсульт. Л: Медицина 1980; 272 с).
7. Voronina TA. Mexidol, main effects, mechanism of action, application. Method guidelines 2000; 45 p. Russian (Воронина Т.А. Мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. Методические рекомендации 2000; 45 с).
8. Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The main neuropsychotropic effects and mechanism of action. Psychopharmacol of narcol Biol 2001; 1: 2-12. Russian (Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 2-12).
9. Voronina TA. Mexidol: main effects, mechanism of action, application. M. 2004; 16 p. Russian (Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М. 2004; 16 с).
10. Djumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioxidants in the prevention and therapy of pathologies of the Central nervous system. M. 1995; 65 p. Russian (Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М. 1995; 65 с).
11. Lutsky MA. Oxidative stress and antioxidant therapy. Atmosphere. Nervous diseases 2007; 3: 15-20. Russian (Луцкий М.А. Окислительный стресс и терапия антиоксидантами. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 3: 15-20).
12. Skvortsova VI, Stakhovsky LV, Narcissi RY, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. The Application "Stroke". Phys damage and the psychiatrist 2006; 18. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Приложение "Инсульт". Ж неврол и психиат 2006; 18).
13. Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova Myu, et al. Antioxidant therapy in ischemic stroke. Phys damage and the psychiatrist 2000; 10: 34-8. Russian (Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиат 2000; 10: 34-8).
14. Fedin AI, Rumyantsev SA, Mironova OP, Evseev VN. The application of antioxidant Mexidol in patients with acute disorders of cerebral circulation. Method. guidelines. 2000; 28 p. Russian (Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации 2000; 28 с).
15. Skvortsova VI. The treatment of acute ischemic stroke. Journal of Emergency care 2005; 1-2: 20-4. Russian (Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта. Журнал Неотложная терапия 2005; 1-2: 20-4).
16. Andreeva NN. Experimental and clinical aspects of application of Mexidol in hypoxia (review). Honey almanac 2009; 4 (9): 193-7. Russian (Андреева Н.Н. Эксперимен тальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии (обзор). Мед альманах 2009; 4 (9): 193-7).
17. Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. J of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov 2012; 12: 86-90. Russian (Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Ж неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 12: 86-90).
18. Schulkin AV. The effect of Mexidol on the development of the "phenomenon excitotoxicity" neurons *in vitro*. J of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov 2012; 112 (2): 35-9. Russian (Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие "феномена эксайтотоксичности" нейронов *in vitro*. Ж неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 112 (2): 35-9).
19. Sadchikov DV, Kulikova TN, Lopatin IV, et al. Mexidol in the treatment of critical conditions. Saratov 2005; 8 p. Russian (Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В. и др. Мексидол в терапии критических состояний. Саратов 2005; 8 с).
20. Shevchenko AL. To the issue of therapeutic activity of Mexidol in the treatment of patients with ischemic stroke. Intern neuralgic J 2006; 6: 87-93. Russian (Шевченко А.Л. К вопросу о терапевтической активности мексидола в терапии больных с ишемическими инсультами. Междунар неврол ж 2006; 6: 87-93).
21. Puzyreva AT. To the question of the use of Mexidol in acute and chronic cerebrovascular diseases. Neuralgic of psychiatrist 2004; 2: 27-30. Russian (Пузырева Т.А. К вопросу о применении мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. Неврол психиат 2004; 2: 27-30).
22. Klebanov GI, Lubitsky OB, Vasil'eva OV, et al. Antioxidant properties of derivatives of 3-oksipiridina: Mexidol, emoxipin and proxipen. Vopr med chemistry 2001; 3: 45-51. Russian (Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. Вопр мед химии 2001; 3: 45-51).
23. Novikov VE, Kovaleva LA, Lisenkova SO, et al. Pharmacology of antioxidants on the basis of hydroxypyridine. Vestnik St. Petersburg University Smolensk state med Acad 2004; 1: 23-32. Russian (Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О. и др. Фармакология антиоксидантов на основе оксипиридина. Вестн Смоленской гос мед акад 2004; 1: 23-32).
24. Pavlov IS, Medvedeva LA. Mexidol in the clinic of psychiatry of the border. 2004; 16 p. Russian (Павлов И.С., Медведева Л.А. Мексидол в клинике пограничной психиатрии 2004; 16 с).
25. Burchinsky SG. Neuroprotective pharmacotherapy in geriatrics: protection from what and for what. Health Of Ukraine 2006; 8: 42-3. Ukranian (Бурчинский С.Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего. Здоров·я України 2006; 8: 42-3).
26. Mironov NV, Rudneva VV, Goryainova II. Application of a preparation meksidol in complex treatment of patients with ischemic stroke in the recovery period. The Kremlin medicine 2001; 2: 27-9. Russian (Миронов Н.В., Суднева В.В., Горяйнова И.И. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. Кремлевская медицина 2001; 2: 27-9).
27. Ostrovaja TV, Cherniy VI, Gorodnik GA, et al. Investigation of the effect of Mexidol on the Central nervous system functional state in patients with ischemic stroke. Intern Neuralgic J 2005; 4: 51-6. Russian (Островая Т.В., Черний В.И., Городник Г.А. и др. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом. Междунар неврол ж 2005; 4: 51-6).
28. Chefranova ZhYu, Makarova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Assessment of efficiency of application of Mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Journal of neurology and psychiatry 2012; 4. Russian (Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии 2012; 4).
29. Medvedeva LA. Application of Mexidol in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. Neuralgic of psychiatrist 2002; 4: 38-41. Russian (Медведева Л.А. Применение мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий. Неврол психиат 2002; 4: 38-41).
30. Evseev VN, Rumyantseva SA, Silina EV, et al. Cerebral ischemia and its correction with antioxidants. RMJ 2011; 19, 5. Russian (Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина Е.В., и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. РМЖ 2011; 19, 5).
31. Kandyba DV, Zhulev NM, Sokurenko GYu, Markova OS. Application of a preparation mexidol in complex conservative and after angiosurgical treatment of ischemic disorders of cerebral circulation extracranial origin. Pharmateca Journal 2006; 7: 25-30. Russian (Кандыба Д.В., Жулёв Н.М., Сокуренко Г.Ю., Маркова О.С. Применение препарата мексидол в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. Журнал Фарматека 2006; 7: 25-30).
32. Umarov SZ. Pharmacoeconomic analysis methods of drug therapy of disorders of cerebral circulation. Pharmateca Journal 2006; 5: 67-70. Russian (Умаров С.З. Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения. Журнал Фарматека 2006; 5: 67-70).

Действительно ли нужна профилактика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с детства? Что показывают проспективные исследования

Александров А. А.[1], Розанов В. Б.[1,2], Зволинская Е. Ю.[1], Пугоева Х. С.[1]

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

Представлен анализ проспективных исследований по динамике основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с детского до взрослого возраста. Важность такого рода исследований диктуется недостаточной эффективностью профилактических программ во взрослой популяции. Не решены многие вопросы разработки научно обоснованных подходов к ранней профилактике в детском и подростковом возрастах: что способствует формированию ФР, и какой возраст является наиболее уязвимым? Что определяет устойчивость ФР и их трансформирование во взрослую жизнь? Какова степень риска у детей и подростков в отношении возникновения ССЗ во взрослой жизни? Если в целом ясно, какие общепопуляционные мероприятия необходимы для ранней профилактики ССЗ: законодательные меры, повышение роли школы, реорганизация индустрии питания, реализация программ по развитию физкультуры и спорта, то остается недостаточно изученным, что обусловливает стабилизацию ФР или их спонтанную нормализацию. Решение этого вопроса способствовало бы более правильному определению групп риска для профилактического вмешательства.

Ключевые слова: дети и подростки, проспективное наблюдение, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 79–82
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-79-82

Поступила 22/01-2016
Принята к публикации 15/02-2016

Is cardiovascular risk factors prevention necessary from childhood? What do prospective studies show

Alexandrov A. A.[1], Rozanov V. B.[1,2], Zvolinskaya E. Yu.[1], Pugoeva Kh. S.[1]

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

The analysis provided of prospective studies of dynamics of the main cardiovascular risk factors (RF) from childhood until adulthood. The importance of such study is posed by insufficient effectiveness of prevention programs in adult population. Many issues not solved on the development of scientifically based approaches to early prevention in childhood and adolescence: what does facilitate RF formation, and what age is the most vulnerable? What determines resistibility of the RF and their transformation to adult life? What is the risk grade for CVD development in adult age, of children and adolescents? If in general it is clear, what population aim should be fulfilled for early CVD prevention: policy making, increase of a school importance, food industry reorganization, physical culture and sport programs realization, — it is still not known, what does determine RF stabilization or their spontaneous normalization. Solution of this issue could improve risk groups determination for preventive procedures.

Key words: children, adolescents, prospective observation, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 79–82
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-79-82

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИК — индекс Кетле, ИМТ — избыточная масса тела, КСЖ — кожная складка на животе, КСЛ — кожная складка под лопаткой, КСТ — кожная складка на трицепсе, МТ — масса тела, ПАД — повышенное артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности. Увеличение продолжительности жизни и применение современных методов лечения не позволяют снизить их распространенность и способствуют повышению прямых и непрямых расходов. При этом значительная часть населения находится на постоянном медикаментозном лечении; врачей тревожит тот факт, что далеко не все больные принимают назначенные лекарства, и тем самым недостаточно эффективно лечатся. Если бы население страны полностью следовало рекомендациям врачей, то только по поводу артериальной гипертонии (АГ) на антигипертензивном лечении должны были бы находиться >40% насе-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (499) 553-68-53
e-mail: aalexandrov@gnicpm.ru

[Александров А. А.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, Розанов В. Б. — [1]д.м.н., в.н.с. лаборатории, [2]в.н.с. лаборатории эффективности управления в здравоохранении НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением, Зволинская Е. Ю. — к.м.н., в.н.с. лаборатории, Пугоева Х. С. — н.с. лаборатории].

ления. Широко распространены нарушения липидного спектра, углеводного обмена, да и курение нередко требует никотин-замещающей терапии. В 60-е годы XX века была разработана теория о роли факторов риска (ФР) в развитии и течении ССЗ. Таких ФР насчитывается >200, но основной вклад вносят <10 из них. Показано [1], что 9 ФР, среди них — нарушения липидного спектра, курение, АГ, сахарный диабет, ожирение, психосоциальные факторы, злоупотребление алкоголем, недостаточное потребление овощей и фруктов и низкая физическая активность — определяют 90% вероятности развития инфаркта миокарда. Возникает вопрос о целесообразности и необходимости их ранней профилактики, начиная с детского и подросткового возрастов [2]. Раннее начало профилактики, когда ФР еще отсутствуют или находятся в стадии их формирования, и когда вмешательство в большинстве случаев может носить немедикаментозный характер, представляется весьма перспективным. Однако до сих пор остается неясным, достаточен ли популяционный подход в молодом возрасте или необходимо выделять группы риска развития ССЗ во взрослом состоянии.

Целью настоящей работы является попытка анализа основных проспективных исследований, в которых прослеживалась динамика основных ФР ССЗ с детского до взрослого возраста, с целью оценки целесообразности и возможности их раннего выявления.

Среди модифицируемых ФР развития инвалидности и смертности от ССЗ АГ наиболее важна, как заболевание широко распространенное и имеющее отношение к ускоренному развитию атеросклероза и его осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и инсульта.

Уникальным является мета-регрессионный анализ 50 проспективных наблюдений по трекингу (устойчивости) артериального давления (АД) [3]. Авторы делают вывод, что можно согласиться с концепцией, согласно которой имеется трекинг АД во взрослое состояние и, таким образом, по повышенному АД (ПАД) в детстве можно предсказать АГ в более старшем возрасте. В среднем коэффициент корреляции с повторным измерением систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) был 0,38, и 0,28, соответственно. Справедливо указывается, что меньшая корреляция для ДАД связана со сложностью его трактовки и изменением рекомендаций по его оценке. С увеличением срока наблюдения корреляция уменьшалась, и была большей при большем исходном возрасте. Корреляция по САД не имела половых различий, а по ДАД была несколько выше у мальчиков. Число измерений при обследовании увеличивало корреляционную зависимость при повторном измерении. В другом мета-анализе — 27 проспективных исследований [4] — была выявлена ассоциация длины тела и исходного возраста с САД при отсутствии гендерных различий, различий методов и места измерения. В РФ в рамках международного исследования по ювенильной АГ было проведено 22-летнее наблюдение за лицами мужского и женского пола, которых включали в исследование в возрасте 13 лет [5]. Изучалась возрастная динамика АД и его детерминанты, начиная с 12-13 лет. Показано, что у юношей по сравнению с девушками после 15-16 лет отмечается более значительное повышение САД, а после 18 лет — и более значительное повышение ДАД. Динамика САД и ДАД от раннего подросткового до зрелого взрослого возраста у лиц обоего пола сопряжена с однонаправленной динамикой массы тела (МТ) и индекса Кетле (ИК), а в подростковом и юношеском возрастах с динамикой длины тела.

Корреляционный анализ связи АД в раннем подростковом возрасте и его уровнем в последующих периодах жизни показал, что все значения трекинг-коэффициентов (коэффициентов корреляции Пирсона) для САД у лиц обоего пола были статистически достоверными, но с устойчивой тенденцией к снижению их абсолютных значений от первого обследования к последнему: от 0,73 до 0,19 у мужчин и от 0,68 до 0,37 у женщин. Уровень ДАД в возрасте 12-13 лет также был связан с уровнем ДАД в последующих периодах жизни. Сила этой связи уменьшалась с увеличением продолжительности наблюдения от умеренно сильной до статистически незначимой у мужчин и от умеренно сильной до слабой у женщин. После исключения влияния МТ на взаимосвязь уровней АД значения трекинг-коэффициентов (коэффициентов частной корреляции) для САД и ДАД у лиц обоего пола незначительно уменьшились. С помощью корреляционного анализа была исследована связь уровня АД и антропометрических показателей в различные возрастные периоды. Значения двусторонних коэффициентов корреляции Пирсона продемонстрировали наличие статистически достоверной положительной связи уровня САД с МТ, ИК и толщиной кожной складки под лопаткой (КСЛ) у лиц обоего пола на всех этапах исследования. Связь САД и толщины кожной складки над трицепсом (КСТ) у девушек отмечалась на всем протяжении 22-летнего проспективного наблюдения, а у юношей только в возрасте от 12-13 до 22-23 лет. Корреляция между САД и ИК у женщин в возрасте от 26-27 до 34-35 лет была сильнее, чем у мужчин ($p<0,05$ и $p<0,01$). Длина тела также была связана с уровнем САД, но только в подростковом и юношеском возрастах — периодах активного роста, причем у мальчиков эта корреляция была более сильной. Связь ДАД и МТ отмечалась на всем протяжении проспективного наблюдения без статистически значимых различий в динамике. У лиц обоего пола корреляция ДАД с ИК в подростковом и юношеском возрастах была слабее, чем во взрослом периоде жизни. Связь ДАД, как и САД, с длиной тела у мальчиков и девочек наблюдалась только в подростковом

и юношеском возрастах. Статистически достоверная корреляция ДАД с толщиной кожных складок появлялась у девушек после 15-16 лет, у юношей — после 18 лет и прослеживалась до 34-35 лет, усиливаясь с возрастом. Относительный риск развития АГ во взрослом состоянии оценивался на основе таблиц сопряженности в группах подростков 12-13 лет с ПАД, избыточной МТ (ИМТ) и их сочетанием в сравнении с группой сверстников без указанных ФР. Оценки относительного риска, выраженные отношениями шансов, показывают, что у мальчиков-подростков 12-13 лет с ПАД без ИМТ риск появления АГ во взрослой жизни был в 2,3 раза, а у девочек того же возраста в 2,9 раза выше по сравнению с теми, кто имел нормальное АД. Вероятность стать "гипертониками" у мальчиков-подростков с ИМТ была в 5,3 раза выше, чем у сверстников с нормальной МТ. В связи со статистической недостоверностью отношения шансов для группы девочек-подростков с ИМТ нет полной уверенности в том, что ИМТ у них, как самостоятельный ФР, увеличивала вероятность возникновения АГ в зрелом возрасте. В случае сочетания АГ с ИМТ риск появления АГ во взрослом возрасте увеличивался у мальчиков в 7,5 раза, у девочек в 5 раз по сравнению с их сверстниками, имевшими нормальные показатели АД и МТ. В рамках того же исследования по ювенильной АГ получены интересные результаты 20-летнего наблюдения за литовскими детьми из Каунаса [6]. Показано, что основным признаком, прогнозирующим АГ в 32-33 года, у мужчин был уровень САД в детстве, а у женщин — уровень ДАД, частота пульса и толщина КСЛ. У женщин для прогноза АГ в 32-33 года имел значение прирост ИК с 25-26 до 32-33 лет. Среди мужчин уровень САД в зрелом возрасте наиболее тесно коррелировал с уровнем САД в детстве, а также с весом, ИК, толщиной КСТ и КСЛ и окружностью грудной клетки. У женщин уровень САД и ДАД в 32-33 года тесно коррелировал с САД и ДАД в детстве. Связь их с ИК и толщиной КСЛ в 12-13 лет была менее выражена.

ИМТ у детей и подростков связана не только с увеличенным риском развития АГ, но и с нарушениями липидного спектра крови, развитием диабета 2 типа и ожирения во взрослом состоянии. Десятилетнее проспективное наблюдение за детьми 12-13 лет [7] показало, что у >50% мальчиков-подростков ИМТ сохранялась в молодом взрослом возрасте. 54,5% молодых людей в возрасте 22 лет имели ИМТ или ожирение в раннем подростковом возрасте. С увеличением ИК у мальчиков-подростков увеличивалась его устойчивость (трекинг) в последующих периодах жизни и повышался риск развития ИМТ или ожирения в молодом взрослом возрасте. ИМТ или ожирение в молодом взрослом возрасте наблюдались не только у мальчиков с ИМТ, но и у их сверстников с нормальным высоким значением ИК. Исследована также воспроизводимость жировой компоненты МТ — толщина кожной складки на животе (КСЖ), КСЛ и КСТ. В частности, установлено, что 51,5%, 50% и 50% мальчиков в возрасте 12 лет, чьи значения толщины КСЖ, КСЛ и КСТ, соответственно, находились в пятом квинтиле, и 43,3%, 51,6% и 33,3% мальчиков, чьи значения толщины КСЖ, КСЛ и КСТ, соответственно, находились в первом квинтиле, остались в тех же квинтильных рангах по прошествии 10 лет (до 22 лет). В целом 84,8%, 76,5% и 78,1% мальчиков с исходным значением толщины КСЖ, КСЛ и КСТ, соответственно, в пятом квинтиле оставались в самых высоких квинтилях этих показателей (4 и 5) и в молодом взрослом возрасте (22 года). У 15,2% и до 23,5% мальчиков с избыточно развитым подкожно-жировым слоем в возрасте 12 лет он нормализовался к 22 годам.

Значения трекинг-корреляций для ИК были сравнимы с аналогичными оценками в других продолжительных исследованиях [8]. Трекинг-корреляции для толщины КСЛ и КСЖ в когорте были существенно выше, а для толщины КСТ ниже, чем в 17-летнем исследовании Amsterdam Growth and Health Study [9] и сопоставимы с оценками, полученными в Muscatine Study [10]. Выявленная тенденция к ослаблению связи между антропометрическими показателями с увеличением продолжительности наблюдения была обнаружена в других работах [9].

В настоящее время большое внимание уделяется роли абдоминального ожирения в развитии ССЗ, однако конкретная роль внутрибрюшного жира у детей и подростков в заболеваемости и смертности взрослых еще не определена [11].

Представляет интерес вопрос, насколько стабильны нарушения липидного спектра, выявленные в детском и подростковом возрастах. При 22-летнем проспективном исследовании установлено [12], что исходные уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) у мальчиков и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и ТГ у девочек в возрасте 13-14 лет были статистически значимо связаны с аналогичными показателями в возрасте 34-35 лет. Устойчивую статистически значимую зависимость содержания ХС в возрасте 34-35 лет от его предыдущих уровней наблюдали только в возрастном промежутке от 20 до 34-35 лет. Умеренный трекинг общего ХС наблюдали лишь в возрасте от 13-14 до 26-27 лет. Аналогичные результаты были получены в Amsterdam Growth and Health Study [13] — 14-летнем проспективном наблюдении за 181 подростком 13-летнего возраста, и Cardiovascular Risk in Young Finns Study — 12-летнем проспективном наблюдении за 883 лицами в возрасте от 3 до 18 лет [14]. Однако значения трекинг-коэффициентов в указанных исследованиях были значительно выше — 0,71 vs 0,44, соответственно. Тот факт, что в настоящем наблюдении общий ХС у мальчиков и девочек в возрасте 13-14 не был связан с его уровнем в возрасте 34-35 лет, свидетельствует об отсутствии его трекинга в этом возрастном интервале.

Авторы работы [15] отмечают, что при патологоанатомических исследованиях показана положительная и выраженная корреляция наличия и распространенности атеросклероза у детей, подростков и молодых взрослых, погибших от случайных причин, с выявленными при жизни такими ФР, как ХС ЛНП, ТГ, САД и ДАД, ИК и курение. Сочетание ФР увеличивало негативный эффект. В последние десятилетия широкое распространение получили неинвазивные методы оценки доклинических проявлений атеросклероза для проведения раннего профилактического вмешательства. Среди них — оценка толщины комплекса интимы-медиа, эндотелий-зависимой вазодилатации и наличия кальцификатов в коронарных артериях. Эти показатели часто используют как для оценки промежуточных конечных точек, так и для оценки роли ФР [16-20], хотя некоторые из этих показателей, например, поражение сонных артерий, ненадежны и их роль остается неясной [20]. В исследовании [21] на основе выполненных в Финляндии профилактических программ делают вывод, что поддержание оптимального веса, высокого уровня физической активности, рациональная диета с частым потреблением овощей и фруктов ассоциируются с меньшими доклиническими изменениями сосудов.

Одним из наиболее распространенных ФР среди детей и подростков является курение. Уже в 15 лет каждый десятый из них имеет табачную зависимость. Примечательно, что около половины учащихся хотели бы бросить курить, и одна из причин этого — ухудшение здоровья [22]. Большинство приобщившихся к курению подростков продолжает курить и во взрослом состоянии [23].

Таким образом, известное утверждение, что профилактику ССЗ надо начинать с детства, находит свое подтверждение. Если ясно, какие общепопуляционные мероприятия необходимы для ранней профилактики ССЗ — законодательные меры, повышение роли школы, реорганизация индустрии питания в сторону его оптимизации, реализация программ по развитию физкультуры и спорта, то остается недостаточно изученным, какие факторы обуславливают стабилизацию ФР или их спонтанную нормализацию. Решение этого вопроса способствовало бы более правильному выделению групп риска для профилактического вмешательства.

Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with my ocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-52.
2. Alexandrov AA. Cardiovascular prevention from childhood: challenges and successes. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(2): 96-103. Russian (Александров А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства; проблемы, успехи. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(2): 96-103).
3. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood. A systematic review and meta-regression analysis. Circulation 2008; 117(25): 3171-80.
4. Toschke AM, Kohl L, Mansmann U, et al. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. Acta paediatr 2010; 99(1): 24-9.
5. Rozanov VB. The prognostic value of blood pressure in adolescents (22-year prospective study). Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2006; 5: 27-41. Russian (Розанов В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 5: 27-41).
6. Klumbiene J, Milasauskiene Z, Sachkute A. The dynamics of blood pressure and predicting of arterial hypertension: 20-year prospective study. Kardiologiia 2004; 44(2): 30-4. Russian (Клумбене Ю., Мелашаускане Ж., Шачкуте А. Динамика артериального давления и прогнозирование артериальной гипертензии: данные 20-летнего наблюдения детской когорты. Кардиология 2004; 44(2): 30-4).
7. Rozanov VB. The prognostic value of overweight in boys-adolescents. Ten-year prospective study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6(4): 72-9. Russian (Розанов В. Б. Прогностическое значение избыточной массы тела у мальчиков-подростков. Десятилетнее проспективное наблюдение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(4): 72-9).
8. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2005; 115: 2257.
9. van Lenthe FJ, Kemper HCG, van Mechelen W, et al. Development and Tracking of Central Patterns of Subcutaneous Fat in Adolescence and Adulthood: The Amsterdam Growth and Health Study. Int J Obesity 1996; 25: 1162-71.
10. Clarke WR, Lauer RM. Does childhood obesity track into adulthood? Crit Rev Food Sci Nutr 1993; 33: 423-30.
11. Maffeis C, Tato L. Long-Term Effects of Childhood Obesity on Morbidity and Mortality. Hormone Res 2001; 55: 42-5.
12. Rozanov VB, Alexandrov AA, Perova NV, et al. Lipid profile stability and prognostic value in adolescents: 22-year prospective study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 5:85-93. Russian (Розанов В. Б., Александров А. А., Перова Н. В. и др. Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(5): 85-93).
13. Twisk JW, Kemper HC, van Mechelen W, Post GB. Tracking of risk factors for coronary heart disease over a 14-year period: a comparison between lifestyle and biologic risk factors with data from the Amsterdam Growth and Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 888-98.
14. Porkka KV, Raitakari OT, Leino A, et al. Trends in serum lipidlevels during 1980-1992 in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Am J Epidemiol 1997; 146: 64-77.
15. Kavey R-EW, Daniels SR, Lauer RM, et al. American start association guidelines for primary prevention of atherosclerosis cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation 2003; 107: 1562-6.
16. Davis PH, Dawson JD, Ward A, et al. Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. Circulation 2001; 104: 2815-9.
17. Li S, Hen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. JAMA 2003; 290(17): 2271-6.
18. Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: the cardiovascular risk in young Finns study. JACC 2012; 60(15): 1364-70.
19. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the atherosclerosis risk factors in young adults(ARIA study). Arch Intern Ved 2003; 163: 1787-92.
20. Feletou M,Vanhoutte PM. Endotelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(3): H985-1002.
21. Magnussen CG, Niinikoski H, Juonala M, et al. When and how to start prevention of atherosclerosis? Lessons from the Cardiovascular Risk in the Young Finns Study and the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. Pediatr Nephrol 2012; 27(9): 1441-52.
22. Alexandrov AA, Alexandrova VJ, Vaganov AD, et al. The studying of prevalence of smoking in adolescence — the basis of development the program of cardiovascular diseases prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2003; 1: 65-9. Russian (Александров А. А., Александрова В. Ю., Ваганов А. Д. и др. Изучение распространенности курения среди подростков — основа разработки мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:65-9).
23. Sussman S, Lichtman K, Ritt A,Pallonen UE. Effects of thirty-four adolescent tobacco use cessation and prevention trails on regular users of tobacco products. Subst. Use Misuse. 1999; 34(11): 1469-503.

Подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца

Козиолова Н. А., Суровцева М. В.
ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Пермь, Россия

В статье представлены подходы к выбору антитромботической терапии (АТ) у больных неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемической болезнью сердца (ИБС) как при остром коронарном синдроме (ОКС), так и стабильных формах, в т.ч. у перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Определение режимов и длительность АТ зависят от формы ИБС, риска кровотечений, анатомии имплантированных стентов в коронарных артериях. В составе АТ в современных регламентирующих документах больным ИБС и ФП рекомендуется любой оральный антикоагулянт: антагонисты витамина К, прямой ингибитор тромбина — дабигатран, селективные ингибиторы Ха фактора свертывания — ривароксабан, апиксабан. Наибольшая доказательная база среди новых оральных антикоагулянтов при данной клинической ситуации представлена для дабигатрана. Выбор двойного и тройного режимов АТ для больных ИБС и с ФП дискутируется. Среди антитромбоцитарных препаратов для комбинации с антикоагулянтом предпочтителен клопидогрел как более безопасный препарат в сравнении с аспирином. Возможность использования для комбинированной терапии с антикоагулянтами тикагрелора и прасугрела ограничена. Указывается на необходимость применения ингибиторов протонной помпы при назначении как двойной, так и тройной АТ больным с неклапанной ФП и ИБС.

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, антикоагулянты, антитромбоцитарная терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 83–92
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-83-92

Поступила 18/03-2016
Принята к публикации 28/03-2016

Approaches to anticoagulation therapy selection in patients with non-valvular atrial fibrillation and ischemic heart disease

Koziolova N. A., Surovtseva M. V.
E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health. Perm, Russia

In the article, approaches presented to antithrombotic therapy (AT) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD), in acute coronary syndrome (ACS), as in stable forms, incl. those underwent percutaneous coronary intervention. Regimens selection and duration of AT depend on the type of CHD, bleeding risks, anatomy of implanted stents in coronary arteries. As AT, in recent guidelines, for patients with AF and CHD any oral anticoagulant is recommended: vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitor dabigatran, selective Xa factor inhibitors rivaroxaban, apixaban. Largest evidence among the novel oral anticoagulants is available for dabigatran. Choice from double or triple AT regimens for CHD patients with AF is under discussion. Among antiplatelet drugs for combination with anticoagulant, clopidogrel is preferred, as safer comparing to aspirin. Possibility to use combination therapy with anticoagulants, of ticagrelor and prasugrel is restricted. It is also pointed on the necessity of proton pump inhibitors usage during double or triple AT for patients with non-valvular fibrillation and CHD.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, ischemic heart disease, anticoagulants, antiplatelet therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 83–92
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-83-92

АГ — артериальная гипертензия, АТ — антитромботическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ↑ST — ИМ с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, МНО — международное нормализованное отношение, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС↑ST — ОКС с подъемом сегмента ST, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В последнее время, как показывают эпидемиологические исследования, с каждым годом становится все больше и больше больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и с фибрилляцией предсердий (ФП). По данным европейского регистра EORP-AF (**E**UR**O**bservational **R**esearch **P**rogramme **A**trial **F**ibrillation), в который были включены 3119 больных с ФП в возрасте 68,8 лет, среди

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: + 7 (902) 471-47-85; факс: 8 (342) 222-71-13
e-mail: nakoziolova@mail.ru

[Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры].

них 40,4% женщин; частота ИБС составляла 36,4%, и не зависела от формы аритмии [1]. При этом у 70,9% больных диагностирована артериальная гипертензия (АГ), 44,8% больных перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 47% обследуемым выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование, 37,7% имели симптомы стенокардии, у 47,5% регистрировались признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем у 41,2% — III-IV функциональных классов. В другом наблюдательном исследовании PREFER in AF (**PRE**vention o**F** thromboemolic events — **E**uropean **R**egistry in **A**trial **F**ibrillation), в котором участвовали 7 Европейских стран, отмечено, что частота распространения ИБС у больных с ФП регистрируется на уровне 23,4% и сопровождается в 21,3% случаев уже клинически выраженной ХСН, при этом 10,7% больных перенесли ИМ, а у 10,2% выполнено ЧКВ [2].

В международный регистр CLARIFY (Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease) были включены 33428 больных ИБС (для анализа доступны 32954), среди которых у 2229 (6,7%) пациентов документирована ФП [3]. Средний балл среди этих больных по шкале CHA_2DS_2-VASc (**C**ongestive **H**eart failure, Hypertension, **A**ge (2 ball), **D**iabetes mellitus, **S**troke (2 ball), **V**ascular disease, **A**ge, **S**ex category) был 4.

ФП является не только наиболее распространенной аритмией, предшествующей ИМ, но и частым его осложнением [4]. У больных ИМ, у которых применяется реперфузионная стратегия с использованием тромболитической терапии, ФП развивается с частотой от 5% до 10% случаев. Возникновение ФП в постинфарктный период чаще встречается у пожилых пациентов, больных с ХСН и после обширного ИМ.

В исследовании DIAMOND (**D**anish **I**nvestigations of **A**rrhythmia and **M**ortality **ON** **D**ofetilide) в течение 42 мес. были включены 2627 больных с дисфункцией левого желудочка, у части из которых данная патология развилась на фоне ИМ [5]. Частота развития ФП в остром периоде ИМ среди этих больных составила 2,9%. В американской популяции у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) частота сопутствующей ФП составила 21,7% [6].

Хорошо известны научные факты, подтвержденные клинической практикой, которые аргументируют, что сочетание ФП и ИБС, особенно в случае развития ОКС, всегда сопровождается ухудшением прогноза и увеличением риска развития не только ишемических событий, но и тромбоэмболических осложнений со смертельным исходом [7-9].

Значительное негативное влияние на развитие ИМ и инсульта у больных ИБС и с ФП вносят проблемы выбора антитромботической терапии (АТ), особенно в условиях развития ОКС и/или выполнении ЧКВ при стабильной ИБС [10-12].

С одной стороны, больным ИБС с целью профилактики ИМ, потребности в реваскуляризации, тромбоза стента при ЧКВ требуется назначение антитромбоцитарной терапии, в т.ч. двойной по показаниям. С другой стороны, у пациентов с ФП для профилактики инсульта и системных эмболий необходимо применять антикоагулянты. Соответственно, комбинация антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянта, назначаемая больным ИБС и с ФП, может привести к увеличению риска кровотечений, в т.ч. самых опасных — внутричерепных [13-15].

В настоящее время аргументированных ответов на вопросы о необходимости двойной или тройной АТ, ее длительности, выборе антитромбоцитарного препарата, особенно с учетом применения различных стентов, если выполняется ЧКВ, при ИБС и с ФП нет. Для решения этой проблемы требуется проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ).

В последние годы инициирован ряд таких РКИ. В исследовании REDUAL PCI (Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting) у больных стабильной ИБС или с ОКС и ФП после выполнения ЧКВ будут оцениваться показатели безопасности и эффективности орального антикоагулянта дабигатрана в дозах 150 и 110 мг 2 раза в сут. в сравнении с варфарином в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором, а также тройной АТ (варфарин, аспирин, ингибитор $P2Y_{12}$) [16]. В других исследованиях, таких как AUGUSTUS (Study Apixaban to Vitamin K Antagonist for the Prevention of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome/Percutaneous Coronary Intervention), PIONEER AF-PCI (A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention), OAC-ALONE (**O**ptimizing **A**ntithrombotic **C**are in Patients With **A**tria**L** fibrillati**ON** and Coronary st**E**nt Study) будет определяться эффективность и безопасность оральных антикоагулянтов в двойной или тройной комбинации с различными антитромбоцитарными препаратами у больных хроническими и острыми формами ИБС, подвергшихся ЧКВ, и с ФП [17-19].

Результаты этих РКИ обеспечат возможность эффективного и безопасного выбора АТ больным ИБС и с ФП.

Общие принципы АТ у пациентов с ФП и различными формами ИБС

В настоящее время, пока РКИ не закончены, в реальной клинической практике можно использовать рекомендации Объединенного консенсуса Рабочей группы по Тромбозам Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма (EHRA), Европей-

Таблица 1

Анализ доказательной базы сниженных дозировок новых оральных антикоагулянтов, применяемых для профилактики инсульта у пациентов с ФП [31-34]

Препарат	Дабигатран 110 мг 2 раза в сут.	Ривароксабан 15 мг 1 раз в сут.	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут.
Клиническое исследование	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Количество пациентов, получавших сниженную дозировку	n=6015	n=1474	n=428
Принцип назначения дозировки в исследовании	Рандомизация пациентов на группы: дабигатран 110 мг, дабигатран 150 мг, варфарин	Назначение пациентам с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин	Назначение пациентам, имеющим два или более из следующих факторов: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг, или креатинин сыворотки крови ≥133 мкмоль/л
Доказательство не меньшей или большей эффективности сниженной дозировки у пациентов с ФП	Доказана не меньшая эффективность дабигатрана 110 мг в сравнении с варфарином в снижении риска инсульта/СЭ	Дизайн исследования не позволяет доказать не меньшую или большую эффективность дозы 15 мг в сравнении с варфарином	Дизайн исследования не позволяет доказать не меньшую или большую эффективность дозы 2,5 мг в сравнении с варфарином
Анализ эффективности и безопасности сниженной дозы у пациентов с ФП, получающих антитромбоцитарные препараты	Не уступает варфарину в снижении риска инсульта/СЭ независимо от комбинирования с антитромбоцитарными препаратами при меньшем, чем на варфарине риске больших кровотечений	Не опубликован	Не опубликован

Примечание: СЭ — системная эмболия.

ской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам (EAPCI) и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (ACCA) при поддержке Общества по нарушениям сердечного ритма (HRS) и Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS) для выбора АТ у больных с ФП и различными формами ИБС, в т.ч. перенесших ЧКВ [20].

АТ у пациента с ФП и ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST)

Согласно Консенсусу для минимизации рисков кровотечения и сохранения эффективности АТ в плане улучшения прогноза у пациента с ФП в остром периоде ИМ↑ST выполнение первичного ЧКВ возможно с применением аспирина, клопидогрела, нефракционированного гепарина или бивалирудина (класс доказательности IIb, уровень B). При высоком риске кровотечений, рассчитанном по шкале HAS-BLED (**H**ypertension, **A**bnormal renal-liver function, **S**troke, **B**leeding history or predisposition, **L**abile international normalized ratio, **E**lderly (65 years), **D**rugs or alcohol concomitantly), при использовании таких комбинаций, возможно, было бы целесообразно временно приостановить прием пероральных антикоагулянтов (класс доказательности IIb, уровень B). Рутинное применение ингибиторов рецепторов GPIIB/IIIa тромбоцитов перед ЧКВ, а также таких ингибиторов $P2Y_{12}$, как тикагрелор, прасугрел, не желательно.

Следует отметить, что при первичном ЧКВ у больного ИМ↑ST лучевой доступ следует рассматривать, как наиболее безопасный, обеспечивающий профилактику кровотечения во время процедуры ЧКВ (класс доказательности I, уровень B). При этом у пациентов с низким риском кровотечений (HAS-BLED = 0-2) новое поколение стентов с лекарственным покрытием может быть предпочтительнее, чем стенты без лекарственного покрытия (класс доказательности IIb, уровень C).

Определяя необходимость, выбор оральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, их длительность для больного ИМ↑ST на фоне ФП следует руководствоваться уровнем риска кровотечений у каждого конкретного больного, оцененного по шкале HAS-BLED. При низком риске кровотечений (HAS-BLED 0-2) больному ИМ↑ST и с ФП рекомендуется инициация тройной АТ (оральный антикоагулянт, аспирин, клопидогрел) на протяжении 6 мес., причем после ЧКВ длительность терапии не зависит от типа стента, с последующим переходом к длительной, до 12 мес., терапии с использованием комбинации антикоагулянта и клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Альтернативой клопидогрелу может быть аспирин в дозе 75-100 мг/сут. В качестве антикоагулянтной терапии может быть применен как прямой ингибитор тромбина — дабигатран, так и селективные ингибиторы Xa фактора свертывания — ривароксабан и апиксабан. Антагонисты витамина K могут быть использованы только при условии поддержания стабильного международного нормализованного отношения (МНО), когда время в терапевтическом диапазоне при их использовании >70% (класс доказательности IIa, уровень C). Ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов (прасугрел и тикагрелор) не должны назначаться в составе тройной терапии пациентам с ИМ и ФП (класс доказательности III, уровень C).

При высоком риске кровотечений (HAS-BLED ≥3) у пациентов с ИМ↑ST и с ФП, как представлено в Консенсусе, следует рассмотреть, начиная с острого периода, применение тройной терапии — оральный антикоагулянт, аспирин, клопидогрел, только на протяжении 4 нед., при ЧКВ независимо от типа стента, с последующим переходом к двойной терапии (до 12 мес.), включающей оральный антикоагулянт и клопидогрел в дозе 75 мг/сут. или альтернативно аспирин в дозе 75-100 мг/сут. Среди антикоагулянтов также могут быть использованы, как новые оральные антикоагулянты, так и антагонисты витамина К при условии поддержания стабильного МНО (класс доказательности IIa, уровень С).

В качестве альтернативы первоначальной тройной АТ у отдельных категорий пациентов с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥3) и низким риском тромбоза стента/повторного ишемического события, возможно, рассмотреть применение двойной терапии, состоящей из любого орального антикоагулянта и клопидогрела в дозе 75 мг/сут. (класс доказательности IIв, уровень С).

На период проведения комбинированной АТ, особенно у больных с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥3), в Консенсусе отмечено, что следует рассмотреть назначение терапии ингибиторами протонной помпы, что может снизить риск гастродуоденальных кровотечений (класс доказательности IIa, уровень С).

В дальнейшем, если в течение года после ИМ↑ST на фоне ФП не регистрируются ишемические и тромбоэмболические события, то таким пациентам рекомендуется длительная монотерапия оральными антикоагулянтами. При выборе антагонистов витамина К требуется поддержание стабильного МНО (класс доказательности I, уровень В).

В исключительных случаях, например, при стентировании ствола левой коронарной артерии, проксимальной бифуркации коронарных артерий, в случае повторного ИМ и др., прием комбинации орального антикоагулянта и одного антитромбоцитарного препарата, предпочтительнее — клопидогрел в дозе 75 мг/сут., или, как альтернатива, аспирин в дозе 75-100 мг/сут., может быть продолжен (класс доказательности IIb, уровень В).

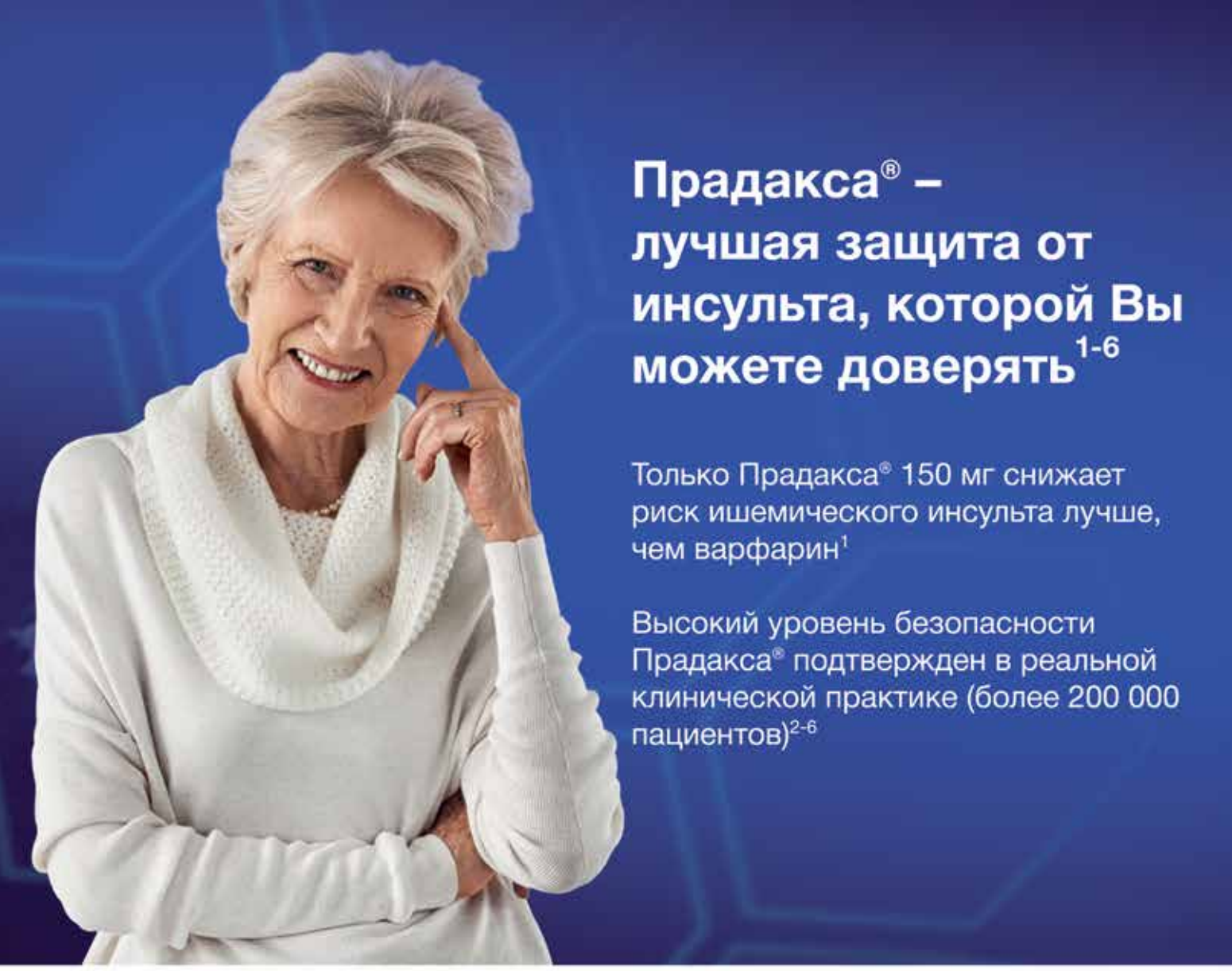
АТ у пациентов с ФП и ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST)

Для исключения ошибок в выборе АТ у больных ФП и ОКС↓ST можно воспользоваться новыми рекомендациями ESC [21]. В этом документе подчеркивается, что при наличии абсолютных показаний для приема оральных антикоагулянтов, как при недавно перенесенной тромбоэмболии легочной артерии, при наличии тромба в левом желудочке или механического клапана, так и при ФП, если риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc ≥2 баллов, необходимо назначение также антитромбоцитарной терапии (класс доказательности I, уровень С). Больным с ФП и ОКС↓ST среднего, высокого риска и предполагаемом ЧКВ или коронарном шунтировании, независимо от сроков приема орального антикоагулянта показано проведение коронароангиографии (КАГ) в первые 24 ч от начала развития симптомов для определения оптимальной АТ (класс доказательности IIa, уровень С). При этом эксперты указывают на то, что добавление двойной антитромбоцитарной терапии к лечению оральным антикоагулянтом не рекомендуется до выполнения КАГ (класс доказательности III, уровень С). При ЧКВ у больных с ФП и ОКС↓ST необходимо использовать и другие антитромботические препараты, обеспечивающие улучшение прогноза, но косвенно увеличивающие риск кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или бивалирудин, независимо от срока приема последней дозы нового орального антикоагулянта или при значении МНО <2,5 при приеме антагонистов витамина К (класс доказательности I, уровень С). Однако в перипроцедурный период при ЧКВ показан перерыв в приеме любого орального антикоагулянта (класс доказательности IIa, уровень С). Аналогично, как и при ИМ↑ST, у больных с ОКС↓ST и ФП с целью профилактики кровотечений при ЧКВ предпочтительнее использовать радиальный доступ (класс доказательности I, уровень А).

У больных с ОКС↓ST и ФП выбор и длительность АТ также зависит от риска кровотечений. Если риск кровотечений низкий (HAS-BLED ≤2), то назначается тройная АТ, начиная с острого периода, включающая оральный антикоагулянт, аспирин в дозе 75-100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. на 6 мес. независимо от типа стента, если проводится ЧКВ, с дальнейшим переходом на двойную АТ на срок до 12 мес., включающую оральный антикоагулянт и аспирин в дозе 75-100 мг/сут. или клопидогрел 75 мг/сут. (класс доказательности IIa, уровень С).

При высоком риске кровотечений (HAS-BLED ≥3) больным с ОКС↓ST и ФП тройная АТ в том же составе назначается на 1 мес. независимо от типа стента, если проводится ЧКВ, с дальнейшим переходом на двойную АТ сроком на 12 мес. с использованием тех же антикоагулянтов и антиагрегантов, что и при низком риске кровотечений (класс доказательности IIa, уровень С). При низком риске тромбоза стента и высоком риске кровотечений может быть в качестве альтернативы рассмотрена со старта двойная АТ, включающая оральный антикоагулянт и клопидогрел (класс доказательности IIb, уровень В).

Из-за отсутствия клинических данных у больных с ОКС↓ST и ФП использование тикагрелора или прасугрела в составе тройной АТ запрещено (класс доказательности III, уровень С). Но при ФП и ОКС↓ST со значением CHA_2DS_2-VASc 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин при выполнении ЧКВ, как альтернатива тройной АТ, может быть использо-



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять[1-6]

Только Прадакса® 150 мг снижает риск ишемического инсульта лучше, чем варфарин[1]

Высокий уровень безопасности Прадакса® подтвержден в реальной клинической практике (более 200 000 пациентов)[2-6]

«Я хочу быть активной и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. **2.** Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. **3.** Seeger JD et al. Presented at: AHA 2014; Villines TC et al. Presented at: AHA 2014. **4.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. **5.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. **6.** Elzekovitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&sKey=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f645&sKey=c2d15570-0c15-4ffd3-a538-e0b82ef8f310

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)[4]

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); **ЛП-000872** (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. *Особые указания при изъятии капсул из блистера: выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы.* **Побочные эффекты.** *Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Часто* (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. *Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.* **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время тера пии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой[3-6]

RU/PRA-151454 08.2015

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

вана двойная АТ с применением новых ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов без антикоагулянта (класс доказательности I, уровень C).

При назначении двойной или тройной антитромботической терапии больным с ОКС↓ST и ФП, в анамнезе которых были либо желудочно-кишечные кровотечения, либо язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, а также при наличии множественных факторов риска кровотечений, таких как наличие *Helicobacter pylori*, возраст >65 лет, применение антикоагулянтов или стероидов, рекомендуются ингибиторы протонной помпы, но в отличие от предшествующих рекомендаций ESC ограничений в их выборе не указывается (класс доказательности I, уровень B). Такое решение приняли на основании ряда последних исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) в США и Европейское агентство по лекарственным препаратам [22-24].

АТ у пациентов с ФП и стабильной ИБС, которым показано плановое ЧКВ

Выбор АТ у больных стабильной ИБС, которым показано плановое ЧКВ, также является одним из сложных и дискуссионных проблем. Значительную помощь в этом вопросе для клиницистов оказывает также Объединенный консенсус по АТ 6 общественных медицинских организаций [20].

Для больных стабильной ИБС с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений (CHA_2DS_2-VASc ≥2), получающих оральные антикоагулянты, предпочтительной стратегией при ЧКВ является стратегия продолжения приема антикоагулянтов без перерыва, но без дополнительного болюсного интраоперационного введения гепарина (класс доказательности IIa, уровень C). Лучевой доступ при проведении КАГ и ЧКВ должен рассматриваться как метод первого выбора в условиях постоянного приема оральных антикоагулянтов и терапевтической антикоагуляции антагонистами витамина K при уровне МНО 2,0-3,0. Такая стратегия может сократить риск связанных с процедурой геморрагических и тромбоэмболических осложнений (класс доказательности IIa, уровень C).

С целью профилактики ишемических и тромбоэмболических осложнений, у пациентов со стабильной ИБС и ФП: при ЧКВ в случае низкого риска кровотечения (HAS-BLED =0-2) должна быть назначена тройная АТ, включающая оральный антикоагулянт либо из группы антагонистов витамина K, либо прямой ингибитор тромбина дабигатран, либо селективные ингибиторы Xa фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан), и 2 антитромбоцитарных препарата — аспирин в дозе 75-100 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут., как минимум на 4 нед. (но не дольше, чем на 6 мес.) после ЧКВ с последующим переходом на двойную АТ любым оральным антикоагулянтом и клопидогрелом в дозе 75 мг/сут., в качестве альтернативы клопидогрелу может быть использован аспирин в дозе 75-100 мг/сут., которая должна продолжаться до 12 мес. (класс доказательности IIa, уровень C). Следует помнить, что терапия варфарином в качестве орального антикоагулянта считается адекватной, если достигнуто и поддерживается стабильное МНО при его времени в терапевтическом диапазоне >70%.

Существует и другое мнение экспертов, которое заключается в том, что только при приеме антагонистов витамина K плановое ЧКВ является безопасным без перерыва антикоагулянта и без дополнительного перипроцедурного гепарина [25]. Это неизвестно по отношению к новым оральным антикоагулянтам, т.к. во всех РКИ, в которых применялись эти препараты, практически всегда имело место прерывание терапии при ЧКВ. Поэтому эксперты считают, что при приеме новых оральных антикоагулянтов при выполнении плановой ЧКВ их надо отменить на перипроцедурный период, оптимально за 24 ч. Временное прекращение терапии новыми оральными антикоагулянтами позволяет безопасно начать антитромбоцитарную терапию и парентеральные введение нефракционированного гепарина в дозе 70 МЕ на кг веса.

Возвращаясь к рекомендациям Объединенного консенсуса, при высоком риске кровотечений (HAS-BLED ≥3) у пациентов со стабильной ИБС и ФП при ЧКВ рекомендованы два варианта назначения АТ: либо тройная терапия, включающая оральный антикоагулянт, аспирин в дозе 75-100 мг/сут. и клопидогрел в дозе 75 мг/сут., либо двойная терапия, включающая оральный антикоагулянт и 1 антиагрегант — клопидогрел 75 мг/сут., сроком на 4 нед. после ЧКВ с последующей двойной терапией комбинацией орального антикоагулянта и клопидогрела 75 мг/сут. или в качестве альтернативы клопидогрелу аспирин в дозе 75-100 мг/сут., которая должна продолжаться до 12 мес. (класс доказательности IIa, уровень C).

Если в течение года после планового ЧКВ у больного стабильной ИБС и с ФП не отмечено ишемических или тромбоэмболических событий, то таким пациентам рекомендуется длительная монотерапия любым антикоагулянтом — новые оральные антикоагулянты или антагонисты витамина K, которая не вызывает побочных эффектов и эффективна (класс доказательности I, уровень B).

Еще раз следует отметить, что у больных стабильной ИБС с ФП после ЧКВ на фоне приема комбинированной АТ следует рассмотреть назначение терапии ингибиторами протонной помпы (класс доказательности IIa, уровень C).

Выбор орального антикоагулянта и его дозировки при назначении комбинированной АТ

Одним из дискуссионных вопросов при назначении комбинированной АТ у больных с ФП как при острых формах ИБС, так и при стабильной ИБС после перенесенного ЧКВ, является выбор и доза оральных антикоагулянтов.

В соответствии с рекомендациями EHRA по ведению пациентов на новых оральных антикоагулянтах [25], а также консенсусом по АТ у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ [20], клиническим рекомендациям ESC по реваскуляризации миокарда [26], а также клиническим рекомендациям ESC по ведению пациентов с ОКС↑ST [27] при наличии остаточного атеротромботического риска, когда пациенту требуется назначение антитромбоцитарных препаратов, рекомендовано при использовании варфарина поддерживать МНО в целевом диапазоне 2,0-2,5 при сохранении времени его нахождения в терапевтическом диапазоне >70%.

При использовании новых оральных антикоагулянтов следует рассмотреть возможность назначения их меньшей дозы.

При выборе орального антикоагулянта для комбинированной АТ с антиагрегантами при ФП и ИБС, особенно после ЧКВ, все больше данных накапливается в пользу новых оральных антикоагулянтов [28-30]. Предполагают, что замена в тройной АТ антагониста витамина К на новый оральный антикоагулянт может улучшить соотношение польза/риск.

Пока не завершены РКИ, в которых напрямую сравниваются варфарин и новые оральные антикоагулянты в комбинации с антитромбоцитарной терапией у больных с неклапанной ФП и ИБС после ЧКВ, в настоящее время наибольший позитивный опыт накоплен среди новых оральных антикоагулянтов в отношении прямого ингибитора тромбина — дабигатрана. С учетом особенностей дизайна исследования, критериев включения и исключения, а также предложенной протоколом тактики ведения больных ФП, у которых в ходе исследования развился ОКС или выполнено плановое ЧКВ, в исследовании RE-LY (the **R**andomized **E**valuation of **L**ong-Term Anticoagulation Therap**y**), в котором на основе рандомизации в сравнении с варфарином (n=6000) изучались обе дозировки дабигатрана — 110 мг 2 раза в сут. (n=6000) и 150 мг 2 раза в сут. (n=6000), было наибольшее количество больных (n=6952), которые получали в определенный промежуток времени комбинированную терапию дабигатраном или варфарином в сочетании с антиагрегантом [31, 53]; причем около тысячи больных получали тройную АТ: дабигатран или варфарин и 2 антиагреганта.

В исследовании ROCKET AF (the **R**ivaroxaban Once Daily, **O**ral, Direct Factor Xa Inhibition **C**ompared With Vitamin **K** Antagonism for Prevention of Stroke and **E**mbolism **T**rial in Atrial Fibrillation) 2523 больных с ФП в определенный промежуток получали двойную терапию ривароксабаном в сочетании с аспирином и лишь 55 больных принимали одномоментно три антитромботических препарата: ривароксабан, аспирин и клопидогрел. В группе больных, получающих варфарин, двойная терапия с аспирином назначалась 2542 больным, а тройная терапия использовалась лишь у 69 пациентов [32].

В исследовании ARISTOTLE (**A**pixaban for **R**eduction **i**n **S**troke and **O**ther **T**hromboembol**i**c **E**vents in Atrial Fibrillation), в первый день при включении, 4434 пациента получили аспирин в комбинации с апиксабаном или варфарином, но в дальнейшем согласно дизайну исследования прием аспирина был остановлен [33]. В итоге, лишь 135 больных в силу разных причин в ходе исследования ARISTOTLE получали тройную терапию апиксабаном или варфарином в комбинации с аспирином и клопидогрелем.

Более того, в исследовании RE-LY изучались обе дозировки дабигатрана в одинаковых популяциях пациентов в сравнении с варфарином с одинаковым большим количеством больных в группах (n=6000), что явилось достаточным условием для проверки первичной гипотезы не меньшей эффективности для каждой дозировки дабигатрана в сравнении с варфарином. Поэтому и для больных с ФП и ИБС, которые получали комбинированную АТ дабигатраном и антиагрегантами, как было показано в субанализе исследования RE-LY [34, 35], можно оценить эффективность и безопасность каждой из дозировок дабигатрана и аргументированно рекомендовать меньшую дозировку 110 мг 2 раза в сут. в комбинации с антитромбоцитарными препаратами, как указано в Объединенном Консенсусе и других рекомендациях [20, 25]. Действительно субанализ исследования RE-LY показал, что в группе пациентов, получавших дабигатран или варфарин в комбинации с антитромбоцитарными препаратами, в целом и особенно в группе тройной АТ риск больших кровотечений выше, но эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином сохраняются даже при комбинации с антитромбоцитарными препаратами. Это значит, что при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сут. у больных, получающих антиагреганты, риск крупных геморрагических осложнений ниже, чем на варфарине, а при назначении дозы 150 мг 2 раза в сут. — равнозначный с варфарином.

В исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE не представляется возможным оценить эффективность и безопасность меньших дозировок ривароксабана (15 мг/сут.) и апиксабана (2,5 г 2 раза в сут.) в сравнении с варфарином, тем более у больных, получающих дополнительно антиагреганты. Поскольку ривароксабан в дозе 15 мг/сут., согласно дизайну исследования, назначался только больным с ФП и клиренсом креатинина в диапазоне 30-49 мл/мин. Таких больных было 1474 пациента. Апиксабан в дозе 2,5 мг/сут., согласно дизайну исследования ARISTOTLE, получали только те пациенты, которые отвечали ≥2 из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, или креатинин сыворотки крови ≥133 мкмоль/л. Таких больных было всего 428 человек. Соответственно, количество пациентов, получающих 15 мг/сут. ривароксабана и 2,5 мг 2 раза в сут. апиксабана, и особая популяция, в которой препараты изучались в меньшей дозе, являются недостаточными усло-

виями для доказательства не меньшей эффективности ривароксабана в дозе 15 мг/сут. или большей эффективности апиксабана в сравнении с варфарином, как среди больных с ФП в целом, так и среди больных, получающих антитромбоцитарные препараты.

Аналогичного мнения придерживаются эксперты EHRA, которое представлено в последних рекомендациях [25]. В частности, в рекомендациях указывается, что у пациентов с ФП, перенесших ОКС на фоне терапии новыми оральными антикоагулянтами, рекомендуется возобновлять терапию тем антикоагулянтом, который они принимали. В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации относительно предпочтений для того или иного нового орального антикоагулянта в популяции пациентов, перенесших ОКС, или с ИБС в целом. Тем не менее, в рекомендациях отмечено, что протективные эффекты малых доз ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сут. или 5 мг 2 раза в сут. в отношении риска кардиоэмболического инсульта неизвестны. Данные дозы не могут быть рекомендованы пациентам с ФП для профилактики инсульта. Кроме этого, как представлено в рекомендациях, при необходимости комбинирования с антитромбоцитарными препаратами у пациентов ФП, получающих дабигатран, следует рассмотреть применение дозы 110 мг 2 раза в сут., поскольку доказана ее не меньшая эффективность при меньшем риске кровотечений в сравнении с варфарином на фоне антитромбоцитарной терапии. Малые дозы ривароксабана (15 мг/сут.) и апиксабана (2,5 мг 2 раза в сут.) также могут быть рассмотрены, но следует помнить, что дозы оценивались только в подгруппах пациентов в соответствии с предписанным алгоритмом дозирования. Их преимущества в отношении профилактики инсульта у пациентов с нормальной функцией почек, и в т.ч. с использованием антитромбоцитарных препаратов, неизвестны. Обзор доказательной базы сниженных дозировок новых оральных антикоагулянтов, применяемых для профилактики инсульта у пациентов с ФП, представлен в таблице 1.

Таким образом, в ряду новых оральных антикоагулянтов наибольший объем научных данных по применению в составе комбинированной АТ у пациентов с ФП накоплен для дабигатрана.

Очень важный момент затронут в ряде рекомендаций, касающийся риска ИМ при использовании дабигатрана у больных с ФП. Известно, что в исследовании RE-LY частота ИМ в группе варфарина была ниже, чем у пациентов, получавших дабигатран [31]. Прежде всего, следует отметить, что различия в частоте ИМ в группах дабигатран/варфарин статистически незначимы. Данный феномен, по всей вероятности, обусловлен более выраженным протективным эффектом варфарина в отношении риска ишемических событий в миокарде, что, безусловно, следует воспринимать в контексте большего суммарного клинического преимущества дабигатрана у этих пациентов. Следует заметить, что качество применения варфарина в исследованиях дабигатрана было очень высоким — время в терапевтическом диапазоне МНО в RE-LY 64% [49]. Очень важным является тот факт, что в постмаркетинговых исследованиях, в которых в общей сложности были проанализированы данные более 250 000 пациентов, частота ИМ на дабигатране либо сопоставима с варфарином [50], либо даже ниже, чем на варфарине [51, 52]. Следует также отметить, по данным клинических исследований дабигатран 150 мг 2 раза в день статистически значимо снижает сердечно-сосудистую смертность у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с варфарином [31].

Эксперты Объединенного консенсуса шести обществ, рекомендации ESC, посвященные ОКС↓ST, подчеркивают, что риск ИМ — сомнительный критерий для выбора нового орального антикоагулянта у пациента с ФП [20, 21]. Все оральные антикоагулянты могут в равной степени использоваться в составе тройной или двойной терапии у пациента с ФП после ЧКВ, а также у пациентов со стабильной ИБС.

Некоторые комментарии в отношении антитромбоцитарных препаратов в составе комбинированной АТ

Аргументами предпочтительного выбора клопидогрела, а не аспирина, для комбинации с антикоагулянтом при ОКС или стабильной ИБС у больных с ФП, перенесших ЧКВ, согласно ряду рекомендаций [20, 21], стали следующие доказательства [36]. В двух различных мета-анализах были сделаны одинаковые выводы о том, что тройная терапия, включающая антикоагулянт и 2 антиагреганта ассоциируется с двукратным увеличением риска больших кровотечений в сравнении с двойной терапией антикоагулянтом и антиагрегантом [37, 38]. Большинство серьезных кровотечений связано с желудочно-кишечным трактом, и, вероятно, в большей степени с аспирином, чем клопидогрелом, что вносит определенный негативный вклад в показатель общей смертности [39, 40].

Оценка эффективности тройной и двойной терапии, включающей антикоагулянт и антиагрегант у больных с ФП на фоне ИБС, по результатам ряда исследований, выявила отсутствие различий между двумя режимами. В мета-анализе [38] частота больших сердечно-сосудистых событий и смертности на тройной терапии у больных с ФП и ИБС была сопоставимой с применением двух препаратов (антикоагулянт и антиагрегант). Результаты мета-анализа [37] представили аналогичные данные, в т.ч. в снижении риска инсульта. Ряд авторов считает, что сопоставимые результаты по эффективности двух режимов — тройной и двойной АТ, зависят не только от длительности терапии, дизайна исследований, доз антиагрегантов, но и от выбора самого антиагреганта для двойной терапии [41, 42]. В открытом многоцентровом исследовании WOEST (**W**hat is the **O**ptimal

Таблица 2

Практические подходы к снижению риска кровотечений
у пациентов с ФП, получающих комбинированную АТ [10, 20]

1. Определение состава и длительности комбинированной АТ на основании учета риска инсульта, коронарного риска и риска кровотечений.
2. Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений.
3. При выполнении ЧКВ рассмотреть возможность использования лучевого доступа.
4. При использовании в качестве антикоагулянта варфарина рекомендуется поддержание МНО в целевом диапазоне 2,0-2,5 не менее 70% времени.
5. При использовании нового орального антикоагулянта рекомендуется использование сниженной дозировки, зарегистрированной для профилактики инсульта при ФП. (Клинические и научные данные по применению данного подхода ограничены. Наибольшую доказательную базу имеет сниженная дозировка дабигатрана 110 мг 2 раза в сут.).
6. Не рекомендуется использование тикагрелора и прасугрела в составе комбинированной АТ у пациентов с ФП.
7. При использовании двойного режима АТ (антикоагулянт+один антитромбоцитарный препарат) предпочтительным антитромбоцитарным препаратом является клопидогрел.
8. У пациентов, получающих комбинированную АТ, следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов протонной помпы.

Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting trial) 573 больных (69% с ФП), с антикоагулянтной терапией подвергшиеся ЧКВ, были рандомизированы на 2 группы, получающие двойную терапию, в качестве антиагреганта в которой был выбран клопидогрел, и тройную терапию, включающую антикоагулянт, аспирин, клопидогрел [43]. Результаты исследования показали, что вариант двойной терапии с включением клопидогрела снижает риск всех кровотечений в течение 12 мес. на 64% (p<0,001), особенно небольших и минимальных, без увеличения риска тромботических событий, включая ИМ, реваскуляризации, инсульт, в сравнении с тройной терапией. Более того, на двойной терапии была отмечена более низкая частота комбинированной конечной точки по эффективности — 11,3% vs 17% (p=0,025) и смертности — 2,6% vs 6,4% (p=0,027) в сравнении с тройной терапией. Следовательно, результаты исследования WOEST демонстрируют, что стратегия двойной терапии антикоагулянта с клопидогрелом при исключении аспирина у больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, ассоциируется с меньшей частотой кровотечений и равнозначной или даже лучшей эффективностью в сравнении с тройной терапией в отношении профилактики тромбоэмболических событий. Аналогичные данные были получены в национальном регистре США, основанном на результатах реальной клинической практики [44]. Результаты 2016г с использованием клопидогрела в режиме двойной и тройной терапии с варфарином у больных с ФП указывают на сопоставимый риск кровотечений при использовании этих двух режимов [45].

Результаты применения тикагрелора и прасугрела в комбинации с антикоагулянтами у больных ИБС с ФП пока крайне ограничены, чтобы сделать какие-либо выводы о возможности их использования в такой клинической ситуации [46-48].

Таким образом, ключевой задачей при выборе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП и ИБС является эффективная профилактика тромбоэмболических и ишемических событий при обеспечении максимально низкого риска кровотечений. Практические подходы к снижению риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих комбинированную АТ, представлены в таблице 2.

Вместе с тем, несмотря на большое количество выполненных систематических обзоров и мета-анализов, посвященных применению АТ у больных с неклапанной ФП и ИБС, особенно при выполнении ЧКВ, остается ряд спорных вопросов, касающихся определения АГ в режиме двойной или тройной терапии, основанной на оральном антикоагулянте, выбора антикоагулянта и антиагрегантов для данной категории больных, их дозы и длительности приема, особенно, если в критерии внести еще и тип стента. Поэтому еще раз следует подтвердить необходимость проведения больших РКИ для определения стратегии профилактики тромбоэмболических и ишемических событий у больных с ФП и ИБС, особенно подвергшихся ЧКВ, обеспечивающей максимально низкий риск кровотечений.

Литература

1. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace 2014; 16(3): 308-19.
2. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace 2014; 16(1): 6-14.
3. Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. International CLARIFY Registry. PLoS One 2015; 10(4): e0125164.
4. Bhatia GS, Lip GY. Atrial fibrillation post-myocardial infarction: frequency, consequences, and management.Curr Heart Fail Rep 2004; 1(4): 149-55.
5. Schmiegelow MD, Pedersen OD, Køber L, et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with either heart failure or acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2011; 11: 19.

6. Chamberlain AM, Gersh BJ, Mills RM, et al. Antithrombotic strategies and outcomes in acute coronary syndrome with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015; 115(8): 1042-8.
7. Braga CG, Ramos V, Martins J, et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. Rev Port Cardiol 2015; 34(6): 403-10.
8. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. J Cardiol 2015; 66(2): 148-54.
9. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res 2014; 114(9): 1453-68.
10. Camm J, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.
11. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. The recommendations of the RSC, VNOA, ASSH 2012. Russ J Cardiol 2013: 4 (102), Suppl. 3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ОССН. Российский кардиологический журнал 2013: 4 (102), приложение 3).
12. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the ESC and in collaboration with the EHRA and the HRS. JACC 2011; 57(11): e101-98.
13. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Clinical Relevance of Anticoagulation and Dual Antiplatelet Therapy to the Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation and Recent Percutaneous Coronary Intervention With Stent. J Clin Med Res 2016; 8(2): 153-61.
14. Liu J, Fan M, Zhao J, et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. Int J Cardiol 2016; 205: 89-96.
15. Verheugt FW. Triple therapy for percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: standard of care, or a nightmare soon to end? J Thromb Haemost 2015; 13 Suppl 1: S332-5.
16. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864?term=dabigatran&rank=59.
17. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400?term=apixaban+and+PCI&rank=1.
18. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). Am Heart J 2015; 169(4): 472-8.e5.
19. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01962545?term=edoxaban+and+PCI&rank=1.
20. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis, EHRA, EAPC and ACCA endorsed by HRS and APHRS. Eur Heart J 2014; 35(45): 3155-79.
21. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37(3): 267-315.
22. Lozano I, Sanchez-Insa E, de Leiras SR, et al. Acute Coronary Syndromes, Gastrointestinal Protection, and Recommendations Regarding Concomitant Administration of Proton-Pump Inhibitors (Omeprazol/Esomeprazole) and Clopidogrel. Am J Cardiol 2016; 117(3): 366-8.
23. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. Am Heart J 2015; 170(4): 683-94.e3.
24. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, et al. Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. J Am Heart Assoc 2015; 4(11). pii: e002245.
25. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial brillation. Europace 2015; 17: 1467-507.
26. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35(37): 2541-619.
27. Steg PG, James SK, Atar, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) 1. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-619.
28. Rahman A, Latona J. New oral anticoagulants and perioperative management of anticoagulant/antiplatelet agents. Aust Fam Physician 2014; 43(12): 861-6.
29. Huber K, Bates ER, Valgimigli M, et al. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? Am Heart J 2014; 168(5): 611-21.
30. Thompson PL, Verheugt FW. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. Clin Ther 2014; 36(9): 1176-81.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
33. Granger C, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92.
34. Dans A, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. Circulation 2013; 127: 634-40.
35. Sinnaeve PR, Van de Werf F. Do ingredients make the difference: finding the best cocktail of an anticoagulant with antiplatelets. Circulation. 2013; 127(5): 566-8.
36. Koziolova NA, Polyanskaya EA. The problem of selecting the antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and co-morbid disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2015; 14(4): 75-85. Russian (Козиолова Н. А., Полянская Е. А. Проблемы выбора антитромботической терапии у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4): 75-85).
37. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. Int J Cardiol 2011; 148: 96-101.
38. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. Chest 2011; 139: 260-70.
39. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions. J Geriatr Cardiol 2011; 8: 207-14.
40. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to ADP associated with ischemia and bleeding. JACC 2013; 62: 2261-73.
41. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis.Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. Thromb Haemost 2010; 103: 1328.
42. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. Thromb Haemost 2011; 106: 572-84.
43. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107-15.
44. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. JACC 2013; 62: 981-9.
45. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Clinical Relevance of Anticoagulation and Dual Antiplatelet Therapy to the Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation and Recent Percutaneous Coronary Intervention With Stent. J Clin Med Res 2016; 8(2): 153-61.
46. Lopes RD, Rao M, Simon DN, et al. Triple Versus Dual Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. Am J Med 2016; pii: S0002-9343(16)30025-0.
47. Beitelshees AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. Pharmgenomics Pers Med 2015; 8: 43-61.
48. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet 2015; 386(9990): 281-91.
49. Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 599-615.
50. Graham D, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131(2):157-64.
51. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. Thromb Haemost 2015; 114(6): 1290-8.
52. Larsen TB, Rasmussen LH, Skj th F, et al. Efficacy and safety of Dabigatran etexilate and warfarin in"real-world" patients with atrial fibrillation: aprospective nationwide cohort study. JACC 2013; 61(22): 2264-73.
53. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123(21): 2363-72.

Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста

Имаева А. Э., Туаева Е. М., Шальнова С. А. Киселева Н. В.
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

Проводимые лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями изменили возрастную структуру населения. Согласно прогнозам, в РФ доля лиц старше трудоспособного возраста к 2030г увеличится до 29,1% от общей численности населения, и, как следствие, увеличится распространенность ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим, одним из важнейших направлений становится оценка вклада факторов риска (ФР) в заболеваемость и смертность от ИБС среди лиц старшей возрастной группы. Одной из особенностей лиц старшей возрастной группы является одновременное наличие множества ФР, которые усиливают действие друг друга. Тем не менее, распространенность артериальной гипертонии и ожирения с возрастом увеличивается, при этом доля курящих лиц и лиц с гиперхолестринемией уменьшается, а взаимосвязь смертности с некоторыми ФР с возрастом ослабевает. Это связано с "эффектом выживаемости" — ранней смертностью лиц с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, особенности течения ИБС у пожилых диктуют необходимость разработки комплексно-методического подхода к организации медицинской помощи.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, артериальная гипертония, курение, ожирение, дислипидемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 93–99
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-93-99

Поступила 29/02-2016
Принята к публикации 03/03-2016

Coronary heart disease and risk factors in elderly population

Imaeva A. E., Tuaeva E. M., Shalnova S. A., Kiseleva N. V.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The treatment and prevention events against cardiovascular diseases have changed the age population structure. As by forecast, in RF the part of population older than economically active age will increase to 29,1% by the year 2030, hence increasing prevalence of ischemic heart disease (CHD). Therefore, one of the main currents is assessment of risk factors impact on morbidity and mortality from CHD among elderly. One of specifics of elderly population is simultaneous presence of several factors that enhance each other. Nevertheless, the prevalence of arterial hypertension and obesity increase with the age, and part of smokers and those with hypercholesterolemia increases, and relation of mortality with some risk factors does weaken with the age. That is a "survival effect" — earlier mortality of persons with adverse prognosis. Therefore, the specifics of CHD course in elderly dictates for necessity of an approach development to complex and methodic healthcare management.

Key words: ischemic heart disease, risk factors, arterial hypertension, smoking, obesity, dyslipidemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 93–99
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-93-99

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, чел — человек.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), в течение десятилетий остаются среди лидирующих причин смерти населения экономически развитых стран. Проводимые лечебно-профилактические мероприятия, особенно в отношении лиц трудоспособного возраста, привели к изменению возрастной структуры населения и, соответственно, увеличению численности населения пожилого возраста и продолжительности жизни [1]. В 2014г по данным европейского бюро статистики в Великобритании численность лиц >65 лет составила 17,5%, в Франции — 18%, в Бельгии — 17,8% от всего населения. При этом в среднем за 10 лет к 2014г в Европейском союзе доля лиц >65 лет увеличилась на 2% и достигла 18,5%. В свою очередь, по данным Росстата в РФ за последние 5 лет доля лиц старше трудоспособного возраста увеличилась в среднем на 1% (рисунок 1) и, согласно прогнозам, к 2030г достигнет 29,1% от общей численности населения [2].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (903) 855-16-39
e-mail: imayeva@yandex.ru

[Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Туаева Е. М. — аспирант отдела, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Киселева Н. В. — к.м.н., в.н.с. отдела].

Похожая динамика прослеживается в Европейском союзе. К 2030г ожидается увеличение доли лиц >65 лет до 23,9%, в основном за счет увеличения численности населения >75 лет до 7,1% по сравнению с 2014г, когда показатель был равен 5,1%. Таким образом, в ближайшие десятилетия ожидается общее "старение" населения, в связи с чем возникает необходимость разработки лечебно-профилактических мероприятий, которые бы учитывали особенности заболеваемости ССЗ пожилого населения, в частности, высокую распространенность ИБС.

Эпидемиологическая характеристика ИБС у мужчин и женщин пожилого возраста

Общеизвестно, что распространенность ИБС увеличивается с возрастом. Частота ИБС в США в возрастной группе 40-59 лет среди мужчин по данным Американской Ассоциации Сердца от 2015г составляла 6,3%, а среди женщин — 5,6%, тогда как в возрасте 60-79 лет данные показатели равны 19,9% и 9,7%, соответственно (рисунок 2) [3].

В Великобритании в 2013г распространенность ИБС среди мужчин в возрасте 55-64 лет составила ~3,5% и была в 4 раза ниже, чем у лиц >75 лет [4]. Среди женщин, проживающих в Великобритании, наблюдалась аналогичная картина, однако показатель в старшей возрастной группе был выше в 5 раз. В 2014г в РФ заболеваемость ИБС составила 7651,4 тыс. человек (чел), из них впервые в жизни диагноз ИБС был выставлен 984,3 тыс. чел. При этом распространенность ИБС среди населения пенсионного возраста была на 16% выше, чем у лиц трудоспособного возраста, а диагноз ИБС выставлялся, в т.ч. впервые, 551,5 тыс. чел пенсионного возраста [5, 6].

Рис. 1 Динамика численности населения старше трудоспособного возраста в РФ [2].

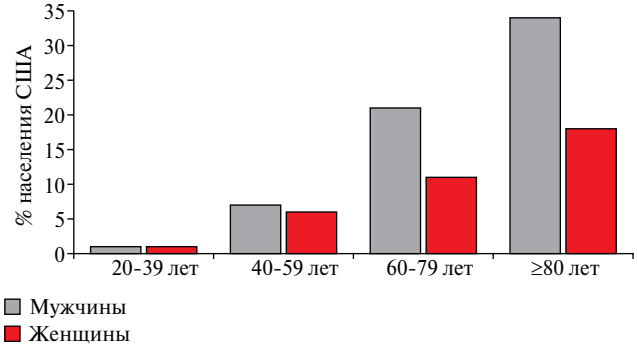


Рис. 2 Распространенность ИБС среди населения США [3].

Согласно некоторым прогнозам, в течение ближайших 30 лет увеличение численности населения пенсионного возраста и продолжительности жизни приведут к росту распространенности ИБС. В США количество вновь возникших случаев ИБС в среднем увеличатся на 26%. Важно отметить, что распространенность ИБС в группе лиц <65 лет к 2040г останется на прежнем уровне, в то время как наибольшая частота будет у лиц в возрасте 75-84 лет [7].

Одной из особенностей ИБС у пациентов пожилого возраста является длительное субклиническое течение коронарной патологии, и ИБС дебютирует в виде острого инфаркта миокарда (ИМ). Распространенность ИМ прогрессивно увеличивается с возрастом. Если в США у лиц в возрасте 40-59 лет частота ИМ составляла 3,3% среди мужчин и 1,8% среди женщин, то в возрасте 60-79 лет частота распространения ИМ составила 11,3% и 4,2%, соответственно [3]. По данным Росстата в РФ в 2014г 61% случаев впервые возникшего ИМ и 69% повторного ИМ зарегистрировано у лиц пенсионного возраста [6]. В свою очередь, по данным ретроспективного исследования [8], проводившегося в 2000-2012гг, распространенность ИМ среди мужчин в возрастной группе 50-59 лет составила 27,6%, 60-69 лет — 15,6%, 70-79 лет — 21%, >80 лет — 8,3%, соответственно; среди женщин 50-59 лет частота ИМ была равна 20,4%, а в возрастной группе 60-69 лет — 34,5%, в группе 70-79 — 37,7% [8]. Увеличение частоты ИМ связано с общими возрастными изменениями, затрагивающими сердечно-сосудистую систему [9, 10], а также с распространенностью факторов риска (ФР). В 2012г было показано, что у женщин пожилого возраста распространенность артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета была выше по сравнению с женщинами среднего возраста, тогда как у них чаще выявляли ожирение, курение и дислипидемию [11].

Таким образом, приоритетными направлениями кардиологии становятся не только поиск конкретных этиологических факторов возникновения и прогрессирования коронарного атеросклероза, но и оценка вклада ФР в заболеваемость и смертность от ИБС среди пациентов различных возрастных категорий, и в частности у лиц пожилого возраста.

ФР ИБС и их распространенность у пожилого населения

Увеличение распространенности ИБС и, в частности ИМ, многие исследователи связывают с повышением распространенности ФР, что приво-

дит к выявлению множества ФР у одного пациента. Было показано, что среди лиц, госпитализированных по поводу острого ИМ, в возрасте >55 лет распространенность ≥1 ФР составила 90,7% у мужчин и 92,3% у женщин, ≥2 ФР — 69,9% и 70,1%, и ≥3 ФР — 37,5% и 38,0%, соответственно [12]. При этом одновременное наличие ≥2 ФР кумулятивно повышало риск заболеваемости и смертности от ИБС. Ранее отмечено, что сочетание 2-3 ФР увеличивало риск смерти от ИБС в несколько раз [13].

Среди ФР заболеваемости и смертности от ИБС выделяют группы немодифицируемых и модифицируемых ФР. АГ, гиперхолестеринемия, диабет, абдоминальное ожирение, прием алкоголя, малоподвижный образ жизни являются модифицируемыми ФР. К немодифицируемым ФР относят возраст, мужской пол и семейный анамнез ССЗ. Следует отметить, что возраст может потенцировать влияние модифицируемых ФР. Обнаружено, что повышенный уровень холестерина и артериального давления (АД) у мужчин в возрасте 35-44 лет увеличивают риск возникновения коронарного события до 15%. В то время как в возрастной группе 45-64 лет риск составляет 15-30%, в возрастной группе лиц >65 лет — 30%, соответственно [14, 15]. Однако вклад самих модифицируемых ФР при этом с возрастом уменьшается. Снижение уровня холестерина на 10% ассоциируется с 54% снижением риска у мужчин в возрасте 40 лет. При этом аналогичное снижение уровня холестерина в возрастной группе 70 лет ассоциировалось лишь с 20% снижением [16].

Распространенность ФР у лиц, страдающих ССЗ, в т.ч. ИБС или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, изменяется с возрастом. Среди мужчин и женщин в возрасте 40-59 лет распространенность курения была выше, чем у лиц в возрасте 60-79 лет, и составила 39,7% vs 10,1% среди мужчин, а также 23,5% vs 10% среди женщин (рисунок 3). Частота гиперхолестеринемии (≥5,0 ммоль/л) была несколько ниже среди мужчин и женщин в возрасте 40-59 лет. Распространенность ожирения и АГ была выше среди лиц старшей возрастной группы, и составила 41,5% и 21,7% среди мужчин и 51,6% и 19,1 среди женщин, соответственно [17].

В РФ по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) (11 регионов) в 2012-2013гг распространенность повышенного АД в возрасте 55-64 лет составляла 57,4%, повышенного уровня холестерина — 74,5%, курения — 15,3%, и ожирения — 46,9%. При этом частота повышенного АД и курения была несколько выше среди мужчин, тогда как доля лиц, страдающих гиперхолестеринемией и ожирением, была выше среди женщин [18].

Артериальная гипертония

АГ является одним из основных ФР развития ССЗ, в т.ч. инсульта и ИБС. Хорошо известно, что с возрастом распространенность АГ увеличивается. В США 2007-2012гг в возрастной категории 45-54 лет частота составила 36,8% среди мужчин и 32,7% среди женщин, в категории 55-64 лет — 54,6% и 53,7%, 65-74 лет — 62% и 67,8% и в категории >75 лет — 76,4% и 79,9%, соответственно. Тем не менее, благодаря проводимым лечебно-профилактическим мероприятиям, в 1980-2008гг в США отмечено снижение средних значений систолического АД со 130,5 мм рт.ст. до 128,1 мм рт.ст. среди мужчин и со 127,2 до 124,4 мм рт.ст. среди женщин, а также снижение стандартизованной по возрасту распространенности на 4% — до 29% среди мужчин и 25% среди женщин [3].

За последние десятилетия распространенность АГ в РФ несколько увеличилась. В 2003г доля лиц с АГ составляла 39,5% [19], а в 2012-2013гг по результатам ЭССЕ распространенность АГ составила 44%, среди мужчин — 48,2%, среди женщин — 40,8%. В возрастной группе 55-64 частота АГ была равна 74,5% [20]. В то же время у лиц старше трудоспособного возраста чаще диагностировали АГ 3 ст., по сравнению с АГ 1 и 2 ст. ($p<0,0001$) [21]. В свою очередь мужчины в возрастной группе ≥50 лет имели несколько меньшую распространенность АГ, однако уровень систолического АД был достоверно выше по сравнению с мужчинами 30-49 лет [22].

Хорошо известно, что АГ часто ассоциируется с ИБС. В 1988г по данным исследования PROCAM (**Pro**spective **Ca**rdiovascular **M**unster) распространенность АГ среди мужчин 40-66 лет с ИМ была равна 14 на 1 тыс. чел [23]. Ретроспективно оценивая различные исследования, посвященные вторичной профилактике ИБС, можно утверждать, что распространенность АГ в них составляла ~40% [24]. При оценке распространенности АГ в группе больных ИБС по данным [25], было обнаружено, что у лиц

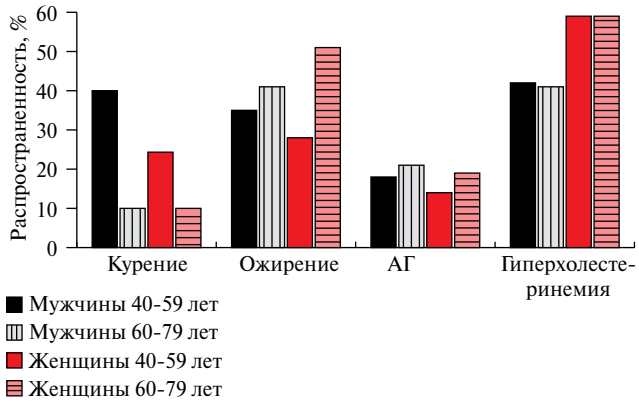


Рис. 3 Распространенность ФР у лиц с ИБС в зависимости от пола и возраста [17].

с ИБС отмечались более высокие уровни систолического и диастолического АД, а также преобладала более тяжелая форма АГ (3 ст.) в сравнении с лицами без ИБС [25]. Наличие АГ у больных ИБС >65 лет не служит предиктором ни смертности от ИБС, ни смертности от инсульта [26]. В то же время, по другим данным повышение систолического АД >140 мм рт.ст. или диастолического АД >94 мм рт.ст. увеличивали риск ИМ в 2 раза [27, 28]. Согласно мета-анализу [29], выполненному в 2014г, повышенное систолическое АД у лиц >60 лет ассоциировалось со стабильной стенокардией и ИМ [29]. Многие ученые сходятся во мнении, что АГ необходимо рассматривать не как самостоятельный ФР, а как компонент суммарного риска. В 2000г было отмечено, что ~40% коронарных событий происходят у мужчин и 68% у женщин, страдающих АГ в сочетании с ≥2 дополнительными ФР [30].

Курение

Курение наряду с ИБС является ФР множества заболеваний, в т.ч. заболеваний сосудов. Благодаря программам по борьбе с курением, частота курения в мире в течение последних десятилетий снизилась. В США в течение 15 лет к 2013г распространенность курения снизилась до 17,9%, при этом частота курения среди мужчин ≥18 лет составила 20,4%, а среди женщин этой возрастной группы — 15,5%. Распространенность курения среди мужчин в возрастной группе 18-44 снизилась с 27,9% (2003) до 22,9% (2013). Аналогичные результаты получены в этой возрастной категории женщин. Однако в течение 2012г ~2,3 млн чел >11 лет впервые начали курить, при этом число новых курильщиков среди лиц ≥18 лет с 2002г увеличилось до 1,1 млн [3].

Распространенность курения уменьшается с возрастом. Частота курения среди лиц возрастной группы 65-74 составляла 13,4%, при этом доля курящих лиц в возрасте ≥75 лет — 8,2%. В то же время доля лиц, бросивших курить, увеличилась только на 1,4%, и составила 24,4% среди пожилого населения [31].

В РФ распространенность курения в течение 20 лет среди мужчин снизилась на 20,8%, и к 2013г составила 39%. Одновременно доля курящих женщин выросла с 9,1% (1993г) до 13,6% в 2012-2014гг. Следует отметить, что феномен снижения распространенности курения с возрастом не зависит от времени выполнения исследования. В 2012-2014гг доля курящих мужчин 25-34 лет была равна 41,9%, тогда как в возрасте 55-64 лет распространенность уже составляла 32,5%. Аналогичные результаты были получены для женщин, отмечено снижение частоты курения на 12,2% к 55-64 годам [32].

Также как и распространенность курения в популяции в целом, с возрастом снижается частота курения у пациентов с ИБС. Продемонстрировано, что распространенность курения в группе больных ИБС 56-65 лет среди мужчин составляет 39,8%, среди женщин — 38,9%, тогда как у мужчин >75 лет, страдающих ИБС, частота курения равна 11,8%, а у женщин — 7,9% [33]. В то же время были установлены статистически значимые различия между интенсивностью курения и наличием ИБС среди мужчин. С развитием ИБС доля мужчин с малой интенсивностью курения становится больше по сравнению с лицами без ИБС — 23,1% vs 10,3%. Аналогичный анализ, проведенный среди женщин, не выявил статистически значимых различий между интенсивностью курения и наличием ИБС, что может свидетельствовать о присутствии более тяжелой зависимости от табакокурения у женщин. Тем не менее, доля мужчин с высокой интенсивностью курения среди пациентов с ИБС составляет 15,4%, женщин — 11,1% [34].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что курение у лиц >60 лет повышает риск возникновения коронарных событий и смерти от ССЗ. По данным мета-анализа, проведенного с участием пациентов >60 лет, риск возникновения острых коронарных событий составлял 2,02 в возрастной группе 60-69 лет, тогда как для лиц, бросивших курить, — 1,25, соответственно. Среди лиц возрастной группы >70 лет риск был несколько ниже — 1,88. Примечательно, что риск у женщин был выше, чем у мужчин; это свидетельствует о том, что женский пол является дополнительным отягощающим фактором в отношении курения. При оценке вклада курения в сердечно-сосудистую смертность были получены аналогичные результаты. Суммарный риск сердечно-сосудистой смертности составлял 2,07 для курильщиков и 1,37 для бросивших курить; обнаружены ассоциации между смертностью и количеством выкуренных сигарет в сут. При этом, каждые 10 сигарет увеличивали риск в 1,4 раза [35].

Прекращение курения по данным разных авторов ассоциируется со снижением риска смерти, в т.ч. среди лиц с ИБС. По данным мета-анализа, проведенного в 2003г, отмечено 36% снижение относительного риска смерти пациентов с ИБС, которые прекратили курить по сравнению с теми, кто продолжал курить. При этом, такое снижение сохранялось независимо от пола и возраста [36]. Таким образом, рекомендации по прекращению курения с возрастом не теряют своей актуальности.

Важно помнить, что курение обладает аддитивным эффектом, усиливающим влияние других ФР, например высоких уровней липидов. Доля смертей среди курящих лиц с повышенными уровнями систолического АД и высокой концентрацией холестерина в 2 раза выше, чем среди некурящих лиц с такими же уровнями холестерина и АД [18].

Дислипидемия

Дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней холестерина, триглицеридов, холестерина липипротеидов низкой плотности (ЛНП) и снижением уровня холестерина липипротеидов высокой плотности (ЛВП), считается мощным ФР развития ИБС. Общеизвестно, что с возрастом уровни холестерина, триглицеридов и ЛНП повышаются, а уровень ЛВП снижается. По результатам исследования NHANES (**N**ational **H**ealth **a**nd **N**utrition **E**xamination **S**urvey) среди лиц в возрасте 20-39 повышение уровня ЛНП отмечено у 11,7%, тогда как в возрасте 40-64 лет у 41,2%. [37]. По данным Фремингемского исследования показана ассоциация старения и повышения концентрации ЛНП в плазме крови. Начиная с 20-летнего возраста, уровень ЛНП у мужчин растет несколько быстрее, чем у женщин. Однако у женщин после наступления менопаузы происходит резкое увеличение концентрации ЛНП, тогда как у мужчин 50-60 лет концентрация ЛНП не меняется, в результате чего женщины в возрастной группе 50-60 лет имеют более высокие показатели ЛНП по сравнению с мужчинами. Плато по уровню ЛНП у женщин наступает в возрастной группе 60-70 лет. Уровень триглицеридов в крови мужчин растет до 40-50 лет, затем начинает постепенно снижаться. Одновременно концентрация триглицеридов в крови женщин увеличивается в течение всей жизни. Тогда как концентрация общего холестерина у лиц >60 лет снижается [38]. Следует отметить, что под снижением концентрации подразумевается снижение распространенности высокого уровня общего холестерина среди пациентов старшей возрастной группы, которое происходит вследствие "эффекта выживаемости", т.е. ранней смертности лиц с неблагоприятным прогнозом вследствие высокой концентрации холестерина в крови.

Распространенность гиперхолестеринемии в РФ по данным ЭССЕ (11 регионов) среди мужчин составила 58,1%. Доля лиц с гиперхолестеринемией в возрастной группе 45-54 лет была равна 66,4%, тогда как в возрасте 55-64 лет — 65,36. Частота гиперхолестеринемии среди женщин увеличивалась с возрастом. Распространенность гиперхолестеринемии среди женщин 45-54 лет составила 71,1%, а среди женщин 55-64 лет — 78,8%. Аналогичная возрастная динамика отмечена и для распространенности повышенных уровней ЛНП и триглицеридов. В возрастной группе 55-64 лет доля лиц с гипертриглицеридемией была равна 33,9%, а с повышенными уровнями ЛНП — 74,5% [39]. В свою очередь, при оценке основных липидных параметров крови жителей г. Новосибирска было обнаружено, что у лиц в возрасте 45-54 лет уровни общего холестерина и ЛНП в крови выше по сравнению с мужчинами и женщинами 55-64 лет, однако у женщин возрастная динамика указанных липидных параметров крови выражена значительнее, чем у мужчин. Уровень триглицеридов у женщин увеличивался с возрастом, тогда как у мужчин возрастных различий в значении этого показателя получено не было. При этом средний уровень ТГ у мужчин 45-54 лет был выше, чем у женщин соответствующего возраста, а в группе 55-64 лет — ниже [40].

Ассоциация между гиперхолестеринемией и возникновением ИБС прослеживается у лиц <65 лет, тогда как в более старшем возрасте такая взаимосвязь слабая; вероятно, это связано с "эффектом выживаемости". Показано, что у лиц в возрасте <60 лет для концентраций холестерина 5-6 ммоль/л, 6-8 ммоль/л и >8 ммоль/л относительный риск возникновения ИБС составил 2,0, 3,1 и 5,1, соответственно; у лиц 60-70 лет относительный риск для концентрации 6-8 ммоль/л и >8 ммоль/л составил 1,3 и 2,3, соответственно; у пациентов возрастной группы 70-80 лет относительный риск развития ИБС составил 1,6 только при наличии концентрации холестерина >8 ммоль/л; у лиц >80 лет взаимосвязи гиперхолестеринемии с возникновением ИБС не выявлено [41].

Тем не менее, снижение концентрации общего холестерина в крови в возрастной группе 70-89 лет ассоциировали со снижением риска сердечно-сосудистой смерти — отношение шансов (ОШ) 0,83 (95% ДИ 0,81-0,85) [42]. Обнаружено, что у мужчин 60-79 лет с высоким уровнем холестерина риск смерти от ИБС составил 1,5, при этом разницы в смертности от ИБС в возрастных группах 60-64 лет и 75-79 лет выявлено не было [43]. Следует отметить, что риск смерти от ИБС у лиц с гиперхолестеринемией увеличивается в сочетании с другими ФР. Показано увеличение риска смерти от ИБС в несколько раз у лиц с гиперхолестеринемией и АГ [13]. Полученные данные послужили основной концепции суммарного риска, а также разработке различных шкал риска, в частности шкалы SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation), оценивающей вероятность развития фатального сердечно-сосудистого события в ближайшие 10 лет на основании половозрастных характеристик, уровней систолического АД, общего холестерина и курения [44].

Ожирение

Ожирение, как и большинство ФР ССЗ, повышает риск возникновения АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета. Распространенность ожирения растет с возрастом, достигая пика в возрасте 60-69 лет, при этом наиболее низкая частота этого показателя отмечена у лиц в возрасте 20-29 лет и среди лиц >70 лет [45]. Примечательно, что подобная возрастная кривая распространенности ожирения наблюдается в течение всего XX века. При этом, частота показателя в одних и тех же возрастных категориях

с течением времени несколько увеличивается. Таким образом, можно отметить, что проводимые профилактические мероприятия, направленные на коррекцию ФР, недостаточно эффективны в отношении ожирения. Частота ИБС увеличится в среднем на 5-16% только из-за роста распространенности ожирения [46]. Частота распространения ожирения в РФ похожа на мировые данными. Наименьшая частота регистрируется в возрастной группе 20 лет, тогда как наибольшая в возрасте 60 лет. При этом частота ожирения среди женщин была на 2,5% выше, чем среди мужчин и составила ~23,2%; у мужчин этот показатель был равен 8,7%. То же относится и к абдоминальному ожирению, частота которого у мужчин увеличивалась с возрастом. Если среди 20-летних мужчин распространенность абдоминального ожирения составляла 1,5%, то у лиц ≥80 лет — 20,9%. Интересно, что распространенность абдоминального ожирения среди женщин также увеличивалась с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте 60 лет, однако затем частота этого показателя стала снижаться. Тем не менее, распространенность абдоминального ожирения у женщин была существенно выше, чем у мужчин [47].

Ранее некоторыми исследователями были показаны ассоциации между ожирением и стабильной стенокардией, ИМ, сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью. Увеличение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов, страдающих ожирением, по мнению некоторых авторов, связано с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим воспалением в сосудистой стенке. Ожирение также ассоциируется с повышенным риском смерти. Представлены ассоциации со смертностью от всех причин только ожирения 2 или 3 степеней — ОШ 1,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,18-1,41. При оценке риска, по мнению некоторых авторов, немаловажным является оценка распределения жировой ткани [48]. Показано, что абдоминальное ожирение, а не ожирение по индексу массы тела является независимым предиктором смерти у пациентов, страдающих ИБС [49]. Следует отметить, что такая ассоциация оставалась значимой даже после коррекции на сахарный диабет и АГ.

Таким образом, ИБС у лиц старшей возрастной группы имеет несколько особенностей. Среди них длительное субклиническое течение, наличие множества ФР и, как следствие, их взаимодействие. При этом возраст самостоятельно определяет действие каждого ФР. Распространенность АГ и ожирения с возрастом увеличивается, в то время как частота курения и дислипидемии снижается. Особенности течения ИБС у пожилых пациентов диктуют необходимость разработки комплексно-методического подхода к организации медицинской помощи. При этом, если разработка мер по вторичной профилактике у лиц с ИБС с учетом ФР у лиц старшей возрастной группы не вызывает сомнений, то необходимость медикаментозной коррекции, а также определение оптимальных для пожилых пациентов значений некоторых из них, до сих пор остается предметом дискуссии.

Литература

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European Heart Journal 2014; 35 (42): 2950-9.
2. Demographic book of Russia. Statistical book. Rosstat, 2015; 265 p. Russian (Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Росстат 2015; 265 с).
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131(24): e535.
4. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease statistics 2014 edition. British Heart Foundation: London, 2014.
5. Statistical book "Healthcare in Russia 2015". Rosstat 2015; 175 p. Russian (Статистический сборник "Здравоохранение в России 2015". Росстат 2015; 175 с).
6. Statistical materials "The incidence rate of all the population of Russia 2014". Ministry of Health 2014. Russian (Статистические материалы "Заболеваемость всего населения России 2014". Минздрав 2014).
7. Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. Am J Med 2011; 124(9): 827-33.
8. Betuganova LV, Elgarov AA, Baysultanova MB, et al. Myocardial infarction — frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. CardioSomatika 2014; 2: 10-4. Russian (Бетуганова Л. В., Эльгаров А. А., Байсултанова М. Б. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. CardioСоматика 2014; № 2: с. 10-74).
9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation 2003; 107: 346-54.
10. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003; 107: 490-7.
11. Ryzhova TA, Bichan NA. Risk Factors and the Course of Myocardial Infarction in Elderly Women. Kardiologiia 2012; 52(12): 24-7. Russian (Рыжова Т. А., Бичан Н. А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста. Кардиология 2012; 52(12): 24-7).
12. Leifheit-Limson EC, Spertus JA, Reid KJ, et al. Prevalence of traditional cardiac risk factors and secondary prevention among patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI): variation by age, sex, and race. J Womens Health (Larchmt) 2013; 22(8): 659-66.
13. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease overall findings and differences by age for 316099 white men. Arch Intern Med 1992; 152(1): 56-64.
14. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287(8): 1003-10.
15. Primatesta P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional survey. BMJ 2000; 321(7272): 1322-5.
16. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308(6925): 367-72.
17. Truthmann J, Busch MA, Scheidt-Nave C, et al. Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40–79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. BMC Public Health; 15: 701.
18. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
19. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(1): 9-12. Russian (Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е.

и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(1): 8-12).
20. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(4): 4-14. Russian (Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14).
21. Sinkova GM. Total cardiovascular risk factors in hypertensive patients in rural and the farthest areas of Irkutsk state. Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk) 2009; 8: 98-100. Russian (Синькова Г. М. Факторы общего сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией в сельских и отдаленных районах Иркутской области. Сибирский медицинский ж (Иркутск) 2009; 8: 98-100).
22. Tantsyreva IV, Volkova EG. Risk factors in forecasting of death of men in population. Bulletin of South Ural State University, series “Education, health care, physical education”, 2009; 20(153): 96-9. Russian (Танцырева И. В., Волкова Э. Г. Факторы риска в прогнозировании исходов у мужчин в популяции. Вестник Южно-Уральского Государственного Университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура 2009; 20(153): 96-9).
23. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in patients with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988; 116: 1713-24.
24. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
25. Popova EK, Arkhipova NS, Tomskii MI. Frequency of arterial hypertension in groups of patients with ischemic heart disease elderly living in the far north. Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk) 2015; 1: 73-6. Russian (Попова Е. К., Архипова Н. С., Томский М. И. Частота артериальной гипертензии в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, проживающих в условиях крайнего севера. Сибирский медицинский ж (Иркутск) 2015; 1: 73-6).
26. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. J Human Hypertens 2002; 16: 21-31.
27. MacMahon S, MacMahon S, Peto R, et al. Blood pressure,stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-74.
28. O’Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation 1997; 95: 1132-7.
29. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 2014; 383(9932): 1899-911.
30. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000; 13(1 Pt 2): 3S-10.
31. Lugo A, La Vecchia C, Boccia S, et al. Patterns of smoking prevalence among the elderly in Europe. Int J Environ Res Public Health 2013; 17, 10(9): 4418-31.
32. Balanova IuA, Shal’nova SA, Deev AD. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? Preventive Medicine 2015; 6: 47-52. Russian (Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина 2015; 6: 47-52).
33. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 20, 290(7): 898-904.
34. Shtarik SJu, Petrova MM, Baron II, et al. The prevalence of smoking among the adults from the Krasnoyarsk. Siberian Health Review 2012; 6: 52-5. Russian (Штарик С. Ю., Петрова М. М., Барон И. И. др. Распространенность курения среди взрослого населения города Красноярска. Сибирское медицинское обозрение 2012; 6: 52-5).
35. Mons U, Müezzinler A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ 2015; 350: 1551.
36. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290(1): 86-97.
37. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D’Agostino RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med 2014; 370: 1422-31.
38. Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. Ther Adv Cardiovasc Dis 2010; 4: 375-83.
39. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. The analysis of the prevalence of the indicators characterizing atherogenicity of lipoprotein spectrum in adults from Russian Federation (according to a study ECVD-RF). Preventive Medicine 2016; 19(1): 15-23. Russian (Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2016; 19(1): 15-23).
40. Nikitin YuP, Makarenkova KV, Malyutina SK, Shcherbakova LV. The main lipid parameters of the blood of the inhabitants of Novosibirsk. Atherosclerosis 2012; 2: 14-20. Russian (Никитин Ю. П., Макаренкова К. В., Малютина С. К., Щербакова Л. В. Основные липидные параметры крови жителей Новосибирска. Атеросклероз 2012; 2: 14-20).
41. Iversen A, Jensen JS, Scharling H, et al. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Intern Med 2009; 20(2):139-44.
42. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829-39.
43. Rubin SM, Sidney S, Black DM, et al. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 1990; 113: 916-20.
44. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
45. Lee JM, Pilli S, Gebremariam A, et al. Getting Heavier, Younger: Trajectories of Obesity over the Life Course. International Journal of Obesity 2005; 34(4): 614-23.
46. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Engl J Med 2007; 357: 2371-9.
47. Shalnova SA, Deev AD. Body mass in men and women: the Russian national representative sample data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7(6): 60-4. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 60-4).
48. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2013; 309(1): 71-82.
49. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, et al. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2005; 98(1): 123-31.

XV СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮГА РОССИИ

27-29 мая 2016г, Ростов-на-Дону

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Основные направления:

• детская кардиология; • диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста; • интервенционная кардиология; • кардио-пульмональные взаимоотношения; • неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний; • новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний; • особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин; • острое нарушение мозгового кровообращения: междисциплинарная проблема; • первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; • почки, сердце и сосуды — кардио-ренальный континуум; • проблемы реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний; • санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией; • сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; • совершенствование организации кардиологической службы; • современные аспекты лечения и профилактики сердечной недостаточности; • фундаментальные исследования в кардиологии; • хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний; • эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

К открытию Съезда планируется издание сборника тезисов Съезда. Тематика докладов — различные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены не позднее 1 мая 2016г.

• Объем тезисов 1 машинописная страница.

• Шрифт Times New Roman Cyr, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала.

• Первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки — учреждение, город.

• Содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение.

• Тезисы принимаются по электронной почте, с указанием номера квитанции об оплате на адрес d_ivanchenko@mail.ru

Взнос за публикацию тезисов — 350 рублей, для членов РКО и РНОК — 300 рублей. Регистрационный взнос — 1000 рублей, публикация тезисов для уплативших регистрационный взнос — 1000 рублей — бесплатная. ***Взносы необходимо перечислить на расчетный счет РНОК до 1 мая 2016г.*** Регистрационный взнос можно внести во время регистрации.

Конкурс молодых ученых:

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет;

• Автор может представить на конкурс одну работу без соавторов;

• Для проведения предварительной экспертизы необходимо направить работу ***в Оргкомитет до 1 мая 2016г с пометкой "На конкурс";***

В Оргкомитет направляются следующие документы в 2-х экземплярах:

• Конкурсная работа в виде статьи объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии;

• Тезисы конкурсной работы для включения в сборник тезисов;

• Сведения об авторе (ФИО, место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);

• Направление от учреждения;

• Рекомендация научного руководителя.

По итогам предварительной экспертизы работа допускается к финалу конкурса в виде устного сообщения (время выступления 15 мин) и постерного доклада, размещенного на планшете размерами не более 1,0м×1,0м. Лучшие работы будут опубликованы в центральных российских журналах и награждены поощрительными призами.

Заявки на выступление с докладом принимаются до 1 апреля 2016г.

Возможно выступление с постерным сообщением, размещенном на планшете размером не более 1,0м×1,0м.

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, 344068, БСМП №2, кафедра внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, оргкомитет Съезда. Телефоны: 8-(863)-243-92-04, 8-(863)-233-61-09.

e-mail: katelnitskay@mail.ru (для тезисов и заявок с докладами), d_ivanchenko@mail.ru (для тезисов); 8-(863)-243-92-04.

Президент Съезда — председатель РНОК, член Правления РКО, профессор Шлык Сергей Владимирович.

Ответственный секретарь Съезда — д.м.н. Хаишева Лариса Анатольевна.

Ответственный за публикацию тезисов — к.м.н. Иванченко Дарья Николаевна

Проживание: бронирование гостиниц и проживание (в заявках необходимо указать сроки пребывания, вид транспорта, точную дату времени приезда и отъезда) — ответственный ассистент Хоролец Екатерина Викторовна: 8-(863)-233-61-09; факс 8-(863) -235-98-98

Банковские реквизиты:

РООО "Ростовское научное общество кардиологов"
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35
ИНН 6161053861
Р/с 40703810852000000011 В Юго-Западном банке СБ РФ
К/с 30101810600000000602 В ГРКЦ ГУ Банка России по Рост. обл.
БИК 046015602 ОГРН 1027700132195
ОКПО 09246903

www.roscardio.ru
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology
Силицея 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.roscardio.ru в разделе Издательство.

РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург

www.scardio.ru